(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0016137
(43) 공개일자 2022년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/86 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07K 14/74 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 39/0011 (2021.08)
(21) 출원번호 10-2021-7042422
(22) 출원일자(국제) 2020년06월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년12월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/035591
(87) 국제공개번호 WO 2020/243719
국제공개일자 2020년12월03일
(30) 우선권주장
62/854,865 2019년05월30일 미국(US)

(71) 출원인
그릿스톤 바이오, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94608, 에머리빌, 스위트 300, 호튼 스트리트 5959
(72) 발명자
주스, 카린
미국, 캘리포니아 94608, 에머리빌, 스위트 300, 호튼 스트리트 5959, 그릿스톤 온콜로지, 인코포레이티드 사내
스칼란, 시아란, 다니엘
미국, 캘리포니아 94608, 에머리빌, 스위트 300, 호튼 스트리트 5959, 그릿스톤 온콜로지, 인코포레이티드 사내
기틀린, 레오니드
미국, 캘리포니아 94608, 에머리빌, 스위트 300, 호튼 스트리트 5959, 그릿스톤 온콜로지, 인코포레이티드 사내
(74) 대리인
김영철, 김 순 영

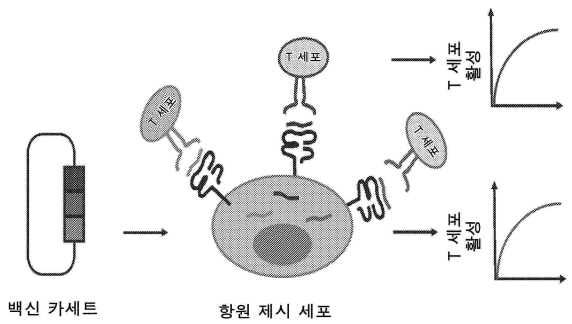
전체 청구항 수 : 총 145 항

(54) 발명의 명칭 **변형된 아데노바이러스**

(57) 요 약

변형된 아데노바이러스를 포함하는 조성물이 본원에 개시되어 있다. 또한, 백신으로서의 용도를 포함하는 조성물과 관련된 뉴클레오티드, 세포, 및 방법이 개시된다. 또한 TET 프로모터 시스템을 사용하는 바이러스 벡터 및 이를 갖는 바이러스를 생산하는 방법이 본원에 개시되어 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 39/001189 (2018.08)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07K 14/70539 (2013.01)
A61K 2039/5256 (2013.01)
C12N 2710/10343 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

아데노바이러스 벡터로서,

아데노바이러스 게놈의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열을 포함하는 아데노바이러스 백본, 및

상기 아데노바이러스 백본은 아데노바이러스 게놈과 관련하여 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf2 영역 및 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf3 영역, 및 선택적으로 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf4 영역을 포함하고,

선택적으로, 상기 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는

(1) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은

- MHC 부류 I 에피토프,

- MHC 부류 II 에피토프,

- B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는

- 이들의 조합을 포함하고,

선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기;

(2) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터 서열,

(3) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열;

(4) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및

(5) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터.

청구항 2

변형된 ChAdV68 서열을 포함하는 침팬지 아데노바이러스 벡터로서, 상기 변형된 ChAdV68 서열은

(a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자; 및

(b) 서열 번호: 1에 명시된 ChAdV68 서열의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열로서, 선택적으로 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬지 아데노바이러스 반전 말단 반복단위 (ITR), E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자 중 적어도 하나를 포함하는, 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열;

을 포함하며,

선택적으로, 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 카세트는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하는 것을 포함하는 침팬지 아데노바이러스 벡터.

청구항 3

변형된 ChAdV68 서열을 포함하는 침팬지 아데노바이러스 벡터로서, 상기 변형된 ChAdV68 서열은

(a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자;

(b) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916로서, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3', 및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및/또는 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있는, 상기 뉴클레오티드 2 내지 34,916;

(c) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518로서, 및 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518의 5'인, 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518를 포함하며,

선택적으로, 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하는 것을 포함하는 침팬지 아데노바이러스 벡터.

청구항 4

침팬치 아데노바이러스 벡터로서,

a. 변형된 ChAdV68 서열로서, 상기 변형된 ChAdV68 서열은

(i) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자;

(ii) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3', 및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및/또는 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있고;

(iii) 그리고 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518, 및 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518의 5'인 것을 포함하고,

b. CMV 유래 프로모터 서열;

c. SV40 폴리아데닐화 신호 뉴클레오티드 서열; 및

d. 카세트로서, 카세트는

- 적어도 하나의 MHC 부류 I 에피토프, 선택적으로 적어도 하나의 MHC 부류 I 에피토프는 서로 선형으로 연결된 적어도 2개의 별개의 MHC 부류 I 에피토프를 포함하고 각각은 선택적으로

(A) 인코딩된 펩티드 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩된 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 적어도 하나의 변경, 상기 구별되는 MHC I 에피토프는 길이가 7-15개 아미노산,

(B) 길이가 3개 이상의 아미노산인 별개의 MHC I 에피토프의 천연 N-말단 아미노산 서열을 포함하는 N-말단 링커,

(C) 길이가 3개 이상의 아미노산인 별개의 MHC I 에피토프의 천연 C-말단 산 서열을 포함하는 C-말단 링커, 또는

(D) 이들의 조합을 포함하고,

- 선택적으로 적어도 하나의 MHC 부류 II 에피토프가 적어도 2개의 별개의 MHC 부류 II 에피토프를 포함하는 적어도 하나의 MHC 부류 II 에피토프,

- B 세포 반응을 자극할 수 있는 하나 이상의 에피토프, 또는

- 이들의 조합을 인코딩하는 적어도 하나의 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 및

상기 카세트는 ChAdV68의 결손된 영역 내에 삽입되고 CMV-유도된 프로모터 서열은 카세트에 작동 가능하게 연결되는 것을 포함하는 침팬치 아데노바이러스 벡터.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카세트는 5'에서 3'으로 다음 화학식에 기재된 순서화된 서열을 포함하고,

P_a-($L5_b$-N_c-$L3_d$)$_X$-($G5_e$-U_f)$_Y$-$G3_g$-A_h를 포함하며,

상기,

N은 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 선택적으로 각 N은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 선택적으로 하나 이상의 인코딩된 에피토프 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩된 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 변경, 상기 c는 1이며,

P는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나 이상에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하며, 상기 a는 1이며,

L5는 5' 링커 서열을 포함하며, 상기 b는 0 또는 1이며,

L3은 3' 링커 서열을 포함하며, 상기 d는 0 또는 1이며,

G5는 GPGPG 아미노산 링커를 인코딩하는 적어도 하나의 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 상기 e는 0 또는 1이며,

G3은 GPGPG 아미노산 링커를 인코딩하는 적어도 하나의 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 상기 g는 0 또는 1이며,

U는 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 상기 f는 1이며,

A는 h는 0 또는 1인 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하고, X는 2 내지 400이며, 상기 각각의 X에 대해 상응하는 N_c는 페이로드 핵산 서열이고, 선택적으로 상기 각각의 X에 대해 상응하는 N_c는 별개의 페이로드 핵산 서열이고, 그리고

Y는 0-2이며, 상기 각각의 Y에 대해 상응하는 U_f는 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열이고, 선택적으로 상기 각각의 Y에 대해 상응하는 U_f는 별개의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열을 포함하는 벡터.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 카세트는 정렬된 서열에서 인코딩되지 않은 적어도 하나의 추가 페이로드 핵산 서열을 추가로 포함하는 벡터.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기:

b = 1, d = 1, e = 1, g = 1, h = 1, X = 10, Y = 2,

P는 CMV 유래 프로모터 서열이고,

각각의 N은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 인코딩하고,

L5는 에피토프의 천연 N-말단 아미노산 서열을 인코딩하고, 상기 5' 링커 서열은 길이가 3개 이상의 아미노산인 펩티드를 인코딩하고,

L3는 에피토프의 천연 C-말단 아미노산 서열을 인코딩하고, 상기 3' 링커 서열은 길이가 3개 이상의 아미노산인 펩티드를 인코딩하고,

U는 각각 PADRE 부류 II 서열 및 파상풍 톡소이드 MHC 부류 II 서열이고,

상기 벡터는 변형된 ChAdV68 서열을 포함하고, 상기 변형된 ChAdV68 서열은:

(a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자;

(b) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3', 및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및/또는 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있고;

(c) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518, 및 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518의 5'인 것을 포함하는 벡터.

청구항 8

제2항 내지 제4항 또는 제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 침팬지 아데노바이러스 벡터이고, 선택적으로 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 ChAdV68 벡터인 벡터.

청구항 9

제2항 내지 제4항 또는 제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는:

A. 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열,

B. 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 34,942, 뉴클레오티드 34,952 내지 35,305, 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,302 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열, 및 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 2 내지 36.518을 포함,

C. 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34.980 내지 36,516이 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열, 및 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 2 내지 36.518을 포함,

D. 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34.979 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열, 및 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 2 내지 36.518을 포함,

E. E4Orf2의 적어도 부분적인 결손, 완전히 결손된 E4Orf3, 및 E4Orf4의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손,

F. E4Orf2의 적어도 부분적인 결손, E4Orf3의 적어도 부분적인 결손, 및 E4Orf4의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손,

G. E4Orf1의 적어도 부분적인 결손, 완전히 결손된 E4Orf2 및 E4Orf3의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손, 또는

H. E4Orf2의 적어도 부분적인 결손 및 E4Orf3의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손을 포함하는 벡터.

청구항 10

제2항 내지 제4항 또는 제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 ChAdV68 서열의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열, 선택적으로 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬지 아데노바이러스 반전 말단 반복단위 (ITR), E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자 중 적어도 하나를 포함하는 벡터.

청구항 11

상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아데노바이러스 백본 또는 변형된 ChAdV68 서열은 아데노바이러스 게놈 또는 서열 번호: 1에 명시된 서열을 참조하여 아데노바이러스 E1A, E1B, E2A, E2B, E3, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 유전자에서 기능적으로 결손되고, 선택적으로 아데노바이러스 백본 또는 변형된 ChAdV68 서열은 아데노바이러스 게놈과 관련하여 또는 서열 번호: 1에 명시된 서열과 관련하여, (1) E1A 및 E1B 또는 (2) E1A, E1B, 및 E3에서 완전히 결손되거나 기능적으로 결손되고; 선택적으로 E1 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열을 참조하여 적어도 뉴클레오티드 577 내지 3403의 E1 결손을 통해 기능적으로 결손되고, 선택적으로 E3 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열을 참조하여 적어도 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825의 E3 결손을 통해 기능적으로 결손되는 것을 추가로 포함하는 벡터.

청구항 12

상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카세트는 존재하고 E1 영역, E3 영역, 및/또는 카세트의 통합을 허용하는 임의의 결실된 AdV 영역에서 벡터에 삽입되는 벡터.

청구항 13

제2항 내지 제4항 또는 제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 1세대, 2세대, 또는

헬퍼-의존성 아데노바이러스 벡터 중 하나로부터 생성되는 것인 벡터.

청구항 14

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 ChAdV68 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916을 포함하고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3'인 벡터.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403이 결실된 것인 벡터.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 서열 번호: 1에 명시된 서열과 관련하여 뉴클레오티드 456-3014가 결실된 것인 벡터.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열을 참조하여 뉴클레오티드 27,125-31,825가 결실된 것인 벡터.

청구항 18

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 서열 번호: 1에 나타낸 서열과 관련하여 뉴클레오티드 27,816-31,333이 결실된 것인 벡터.

청구항 19

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403이 결실된 것 및 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 결실된 것인 벡터.

청구항 20

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 서열 번호: 1에 명시된 서열과 관련하여 뉴클레오티드 3957-10346, 뉴클레오티드 21787-23370, 뉴클레오티드 33486-36193, 또는 이들의 조합이 추가로 결실된 것인 벡터.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 항원을 인코딩하고, 상기 항원은:

- MHC 부류 I 에피토프,

- MHC 부류 II 에피토프,

- B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는

- 이들의 조합을 포함하는 벡터.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 항원 프로세싱을 에피토프로 처리할 수 있는 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 선택적으로 에피토프는 세포의 표면에서 MHC 부류 I에 의해 제시되는 것으로 알려지거나 의심되고, 선택적으로 세포의 표면은 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면인 벡터.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 세포 표면에서 MHC 부류 I 및/또는 MHC 부류 II에 의해 제시되는 폴리펩티드 서열 또는 이의 일부를 인코딩하고, 선택적으로 상기 세포의 표면은 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면인 벡터.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 종양은 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암, 전립선암, 신장암, 위암, 대장암, 고환암, 두경부암, 췌장암, 뇌암, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, T 세포 림프성 백혈병, 비-소세포 폐암, 및 소세포 폐암으로 이루어진 군에서 선택되거나. 상기 감염된 세포는 병원체에 감염된 세포, 바이러스에 감염된 세포, 세균에 감염된 세포, 진균에 감염된 세포, 및 기생충에 감염된 세포로 이루어진 군에서 선택되고, 선택적으로 상기 바이러스에 감염된 세포는 HIV에 감염된 세포, 중증 급성호흡기증후군 관련 코로나바이러스 (SARS)에 감염된 세포, 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)에 감염된 세포, 에볼라에 감염된 세포, B형 간염 바이러스 (HBV)에 감염된 세포, 인플루엔자에 감염된 세포, 및 C형 간염 바이러스 (HCV)에 감염된 세포로 이루어진 군에서 선택된 것인 벡터.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 하나 이상이 B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프를 포함하는 폴리펩티드 서열 또는 그의 일부를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드 서열 또는 이의 부분은 전장 단백질, 단백질 도메인, 단백질 서브유닛, 또는 항체에 의해 결합될 수 있는 것으로 예측되거나 알려진 항원 단편을 포함하는 것인 벡터.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 병원체-유래 펩티드, 바이러스-유래 펩티드, 박테리아-유래 펩티드, 진균-유래 펩티드, 및 기생충-유래 펩티드로 이루어진 군에서 선택되는 감염성 질병 유기체 펩티드를 인코딩하는 벡터.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 인코딩된 에피토프 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩되는 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 하나 이상의 변경을 갖는 에피토프를 인코딩하는 것인 벡터.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 인코딩된 펩티드 서열을 상응하는 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩된 펩티드 서열과 구별되게 만드는 적어도 하나의 변경을 갖는 MHC 부류 I 에피토프 또는 MHC 부류 II 에피토프를 코딩하는 것로서, 선택적으로 인코딩된 폴리펩티드 서열 또는 이의 일부는 번역된 상응하는 야생형 핵산 서열에 비해 상응하는 MHC 대립유전자에 대한 증가된 결합 친화성, 증가된 결합 안정성, 및/또는 증가된 제시 가능성을 갖는 벡터.

청구항 29

제4항, 제11항, 제12항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 변경은 점 돌연변이, 틀이동 돌연변이, 비-틀이동 돌연변이, 결손 돌연변이, 삽입 돌연변이, 스플라이스 변이체, 게놈 재배열, 또는 프로테아좀-생성 스플라이스된 항원인 벡터.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 전장 단백질, 단백질 도메인, 또는 단백질 서브유닛을 인코딩하는 것인 벡터.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 항체, 사이토카인, 키메라 항원 수용체 (CAR), T-세포 수용체, 및 게놈-편집 시스템 뉴클레아제를 인코딩하는 벡터.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 비-인코딩 핵산 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 비-인코딩 핵산 서열은 RNA 간섭 (RNAi) 폴리뉴클레오티드 또는 게놈-편집 시스템 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 34

제4항 또는 제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 각각은 서로 직접 연결된 것인 벡터.

청구항 35

제4항 또는 제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 링커를 인코딩하는 핵산 서열을 갖는 별개의 페이로드 핵산 서열에 연결된 것인 벡터.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 링커는 MHC 부류 I 에피토프를 인코딩하는 2개의 페이로드 핵산 서열 또는 MHC 부류 I 에피토프를 인코딩하는 첫 번째 페이로드 핵산 서열을 MHC 부류 II 에피토프를 인코딩하거나 B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프 서열을 인코딩하는 두 번째 페이로드 핵산 서열에 연결하는 것인 벡터.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 링커는 (1) 연속적인 글리신 잔기, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 잔기 길이; (2) 연속적인 알라닌 잔기, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 잔기 길이; (3) 2개의 아르기닌 잔기 (RR); (4) 알라닌, 알라닌, 티로신 (AAY); (5) 포유동물 프로테아솜에 의해 효율적으로 처리되는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이상의 아미노산 잔기 길이의 공통 서열; 및 (6) 기원의 동족 단백질로부터 유래되고 길이가 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 2-20 아미노산 잔기인 항원을 플랭킹하는 하나 이상의 천연 서열로 이루어진 군에서 선택되는 것인 벡터.

청구항 38

제35항에 있어서, 상기 링커는 MHC 부류 II 에피토프를 인코딩하는 2개의 페이로드 핵산 서열 또는 MHC 부류 II 에피토프를 코딩하는 첫 번째 페이로드 핵산 서열을 MHC 부류 I 에피토프를 인코딩하거나 B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프 서열을 인코딩하는 두 번째 페이로드 핵산 서열에 연결하는 것인 벡터.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 링커는 서열 GPGPG를 포함하는 것인 벡터.

청구항 40

제4항 또는 제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 작동 가능하게 또는 직접적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산의 발현, 안정성, 세포 트래피킹, 프로세싱 및 제시, 및/또는 면역원성을 향상시키는 별도의 또는 인접 서열에 연결되고, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 의해 인코딩되는 폴리펩티드의 발현, 안정성, 세포 트래피킹, 프로세싱 및 제시, 및/또는 면역원성인 것인 벡터.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 별개의 또는 연속적인 서열은 유비퀴틴 서열, 프로테아좀 표적화를 증가시키도록 변형된 유비퀴틴 서열, 선택적으로 유비퀴틴 서열은 위치 76에서 Gly에서 Ala로의 치환을 포함하고, 면역글로불린 신호 서열, 선택적으로 면역글로불린 신호 서열은 IgK를 포함하고, 주요 조직적합성 부류 I 서열, 리소좀 관련 막 단백질 (LAMP)-1, 인간 수지상 세포 리소좀 관련 막 단백질, 및 주요 조직적합성 부류 II 서열; 선택적으로 상기

프로테아좀 표적화를 증가시키도록 변형된 유비퀴틴 서열은 A76인 것 중 적어도 하나를 포함하는 것인 벡터.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 각각의 발현은 적어도 하나의 프로모터에 의해 구동되는 것인 벡터.

청구항 43

제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 페이로드 핵산 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 44

제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 최대 400개의 페이로드 핵산 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 45

제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 2-400개의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 인코딩하는 것인 벡터.

청구항 46

제4항 또는 제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 2-400개의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기, 대상체에게 투여되고 번역될 때, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 항원을 표적으로 하는 면역 반응을 초래하는 항원 제시 세포 상에 제시된 항원을 인코딩하는 것인 벡터.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 2-400개의 MHC 부류 I 및/또는 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열을 포함하고, 상기, 대상체에게 투여되고 번역될 때, MHC 부류 I 또는 부류 II 항원 중 하나 이상이 항원 제시 세포에 제시되어 세포 표면 상의 항원 중 하나 이상을 표적으로 하는 면역 반응을 초래하고, 선택적으로 상기 적어도 2-400개의 MHC 부류 I 또는 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열 각각의 발현은 적어도 하나의 프로모터에 의해 구동되는 것인 벡터.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 각각의 MHC 부류 I 에피토프는 독립적으로 길이가 8 내지 35개 아미노산이고, 선택적으로 길이가 7 내지 15, 9 내지 17, 9 내지 25, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35개 아미노산인 벡터.

청구항 49

제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열이 존재하는 것인 벡터.

청구항 50

제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열이 존재하고 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열을 포함하고, 이는 인코딩된 펩티드 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩되는 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 적어도 하나의 변경을 포함하는 것인 벡터.

청구항 51

제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩

핵산 서열은 길이가 12 내지 20, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 20-40개 아미노산인 것인 벡터.

청구항 52

제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열이 존재하고, 상기 적어도 하나의 보편적인 서열은 파상풍 톡소이드 및 PADRE 중 적어도 하나를 포함하는 것인 벡터.

청구항 53

상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 프로모터 서열은 조절 가능한 프로모터이고, 선택적으로 조절 가능한 프로모터는 테트라사이클린 (TET) 억제 단백질 (TETr) 제어된 프로모터이고, 선택적으로 상기 조절 가능한 프로모터는 프로모터의 RNA 중합효소 결합 서열의 다중 TET 작동자 (TETo) 서열 5' 또는 3'을 포함하는 것인 벡터.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 프로모터 서열은 구성적인 것인 벡터.

청구항 55

제4항 또는 제7항을 제외한 상기 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 프로모터 서열은 CMV, SV40, EF-1, RSV, PGK, HSA, MCK 또는 EBV 프로모터 서열인 벡터.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 폴리-아데닐화 (폴리A) 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로, 폴리A 서열은 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열의 3'에 위치하는 것인 벡터.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 폴리A 서열은 SV40 또는 소 성장 호르몬 (BGH) 폴리A 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카세트는 인트론 서열, 우드척 간염 바이러스 전사후 조절 요소 (WPRE) 서열, 내부 리보솜 진입 서열 (IRES) 서열, 2A 자가 절단 펩티드 서열을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열, 푸린 절단 부위를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열, TEV 절단 부위를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나에 작동 가능하게 연결된 mRNA의 핵 유출, 안정성, 또는 번역 효율을 향상시키는 것으로 알려진 5' 또는 3' 비-인코딩 영역의 서열 중 적어도 하나를 추가로 포함하는 벡터.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카세트는 녹색 형광 단백질 (GFP), GFP 변이체, 분비된 알칼리성 포스파타제, 루시페라제, 또는 루시페라제 변이체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 리포터 유전자를 포함하는 벡터.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 하나 이상의 면역 조절제를 인코딩하는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 적어도 하나의 면역 조절제는 면역 체크포인트 분자를 억제하는 것인 벡터.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 면역 조절제는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-4-1BB 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 항-OX-40 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 벡터.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, 단일 사슬 Fv (scFv), 함께 연결된 단일 특이적 또는 다중 특이성 (예를 들어, 낙타류 항체 도메인)과 같은 단일 도메인 항체 (sdAb), 또는 전장 단일 사슬 항체 (예를 들어, 유연한 링커에 의해 연결된 중쇄 및 경쇄를 갖는 전장 IgG)인 벡터.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 항체의 중쇄 및 경쇄 서열은 2A와 같은 자가-절단 서열에 의해 분리된 연속 서열이고, 선택적으로 상기 자가-절단 서열은 자가-절단 서열의 퓨린 절단 부위 서열 5', 또는 IRES 서열을 갖고; 또는 항체의 중쇄 및 경쇄 서열은 연속적인 글리신 잔기와 같은 가요성 링커에 의해 연결되는 것인 벡터.

청구항 64

제60항에 있어서, 상기 면역 조절제는 사이토카인인 벡터.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 사이토카인은 IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, 또는 IL-21 또는 각각의 이의 변이체 중 적어도 하나인 벡터.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는

(a) 종양 세포, 감염된 세포 또는 감염성 질병 유기체로부터 엑솜, 전사체 또는 전체 게놈 뉴클레오티드 서열분석 데이터 중 적어도 하나를 얻는 단계로서, 상기 뉴클레오티드 서열분석 데이터는 항원 세트의 각각의 펩티드 서열을 나타내는 데이터를 얻는 데 사용됨;

(b) 각 항원의 펩티드 서열을 제시 모델에 입력하여 각각의 항원이 세포 표면 상의 MHC 대립유전자 중 하나 이상에 의해 제시될 수 있는 일련의 수치적 가능성을 생성하는 단계로서, 선택적으로 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면, 적어도 수신된 질량 분석 데이터에 기초하여 식별된 수치적 가능성의 세트; 및

(c) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열을 생성하는 데 사용되는 선택된 항원 세트를 생성하기 위해 수치적 가능성 세트에 기초하여 항원 세트의 서브세트를 선택하는 단계를 수행함으로써 선택되는 것인 벡터.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 각각은

(a) 종양 세포, 감염된 세포 또는 감염성 질병 유기체로부터 엑솜, 전사체 또는 전체 게놈 뉴클레오티드 서열분석 데이터 중 적어도 하나를 얻는 단계로서, 상기 뉴클레오티드 서열분석 데이터는 항원 세트의 각각의 펩티드 서열을 나타내는 데이터를 얻는 데 사용됨;

(b) 각 항원의 펩티드 서열을 제시 모델에 입력하여 각각의 항원이 세포 표면 상의 MHC 대립유전자 중 하나 이상에 의해 제시될 수 있는 일련의 수치적 가능성을 생성하는 단계로서, 선택적으로 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면, 적어도 수신된 질량 분석 데이터에 기초하여 식별된 수치적 가능성의 세트; 및

(c) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 각각을 생성하는 데 사용되는 선택된 항원 세트를 생성하기 위해 수치적 가능성 세트에 기초하여 항원 세트의 서브세트를 선택하는 단계를 수행함으로써 선택되는 것인 벡터.

청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 선택된 항원 세트의 수는 2 내지 20개인 벡터.

청구항 69

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 표현 모델은

(a) 펩티드 서열의 특정 위치에 MHC 대립유전자 중 특정 하나와 특정 아미노산 쌍의 존재; 및

(b) 세포 표면에 나타날 가능성, 선택적으로, 특정 위치에 특정 아미노산을 포함하는 이러한 펩티드 서열의, 쌍

의 MHC 대립유전자 중 특정 하나에 의해, 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면. 사이의 의존성을 나타내는 것인 벡터.

청구항 70

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 세포 표면 상에 제시될 가능성이 증가된 항원을 선택하는 단계를 포함하는 벡터.

청구항 71

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 대상체에서 세포 특이적 면역 반응을 유도할 수 있는 가능성이 증가된 항원을 선택하는 단계를 포함하는 벡터.

청구항 72

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 전문 항원 제시 세포 (APC)에 의해 천연 T 세포에 제시될 수 있는 증가된 가능성을 갖는 항원을 선택하는 단계를 포함하고, 선택적으로 상기 APC는 수지상 세포 (DC)인 벡터.

청구항 73

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 중추 또는 말초 관용을 통해 억제될 가능성이 감소된 항원을 선택하는 단계를 포함하는 벡터.

청구항 74

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 대상체의 정상 조직에 대한 자가면역 반응을 유도할 수 있는 가능성이 감소된 항원을 선택하는 단계를 포함하는 벡터.

청구항 75

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 엑솜 또는 전사체 뉴클레오티드 서열분석 데이터는 종양 세포 또는 조직, 감염된 세포, 또는 감염성 질병 유기체에 대해 서열분석을 수행함으로써 얻어지는 것인 벡터.

청구항 76

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 서열분석은 차세대 서열분석 (NGS) 또는 임의의 대규모 병렬 서열분석 접근법인 벡터.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카세트는 카세트 내의 인접 서열에 의해 형성된 접합 에피토프 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 적어도 하나 또는 각각의 접합 에피토프 서열은 MHC에 대해 500 nM 초과의 친화도를 갖는 것인 벡터.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서, 상기 각각의 접합 에피토프 서열은 비-자기인 벡터.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카세트는 비-치료적 MHC 부류 I 또는 부류 II 에피토프를 인코딩하지 않고, 상기 비-치료적 에피토프는 대상체의 MHC 대립유전자에 표시될 것으로 예측되는 것인 벡터.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 비-치료적 예측 MHC 부류 I 또는 부류 II 에피토프 서열은 카세트의 인접 서열에 의해 형성된 접합 에피토프 서열인 벡터.

청구항 82

제77항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-치료적 에피토프의 서열을 제시 모델에 입력함으로써 생성된 제시 가능성에 기초하여 예측하는 것인 벡터.

청구항 83

제77항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카세트 내의 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열의 순서는

i. 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열의 상이한 차수에 상응하는 후보 카세트 서열 세트를 생성하는 단계;

ii. 각각의 후보 카세트 서열에 대해 후보 카세트 서열에서 비-치료적 에피토프의 제시에 기초하여 제시 스코어를 결정하는 단계; 및

iii. 카세트 서열로서 미리 결정된 역치 미만의 제시 스코어와 연관된 후보 카세트 서열을 선택하는 단계를 포함하는 일련의 단계에 의해 결정되는 것인 벡터.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항의 조성물로서, 상기 각각의 MHC 부류 I 및/또는 부류 II 에피토프는 인간 집단의 적어도 5%에 존재하는 적어도 하나의 HLA 대립유전자에 의해 제시될 수 있는 것으로 예측되거나 검증된 것인 조성물.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항의 조성물로서, 상기 각각의 MHC 부류 I 및/또는 부류 II 에피토프는 적어도 하나의 HLA 대립유전자에 의해 제시될 수 있는 것으로 예측되거나 검증되고, 상기 각각의 항원/HLA 쌍은 인간 집단에서 적어도 0.01%의 항원/HLA 유병률을 갖는 것인 조성물.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 조성물로서, 상기 각각의 MHC 부류 I 및/또는 부류 II 에피토프는 적어도 하나의 HLA 대립유전자에 의해 제시될 수 있는 것으로 예측되거나 검증되고, 상기 각각의 항원/HLA 쌍은 인간 집단에서 적어도 0.1%의 항원/HLA 유병률을 갖는 것인 조성물.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 조성물로서, 상기 폴리펩티드를 인코딩하는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 대상 조직 또는 샘플로부터 직접 추출된 천연 핵산 서열에 비해 코돈 최적화된 것인 조성물.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항의 벡터 및 약제약적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 조성물은 아쥬반트를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 90

제88항 또는 제89항에 있어서, 상기 조성물은 면역 조절제를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 면역 조절제는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-4-1BB 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 항-OX-40

항체 또는 그의 항원-결합 단편인 것인 제약 조성물.

청구항 92

상기 벡터 청구항 중 어느 하나의 카세트 및 서열 번호: 1의 서열 유전자를 포함하는 단리된 뉴클레오티드 서열로서, 선택적으로 상기 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬치 아데노바이러스 ITR, E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자로 이루어진 군으로부터 선택되고, 선택적으로 뉴클레오티드 서열은 cDNA인 단리된 뉴클레오티드 서열.

청구항 93

제92항의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 세포로서, 선택적으로 상기 세포는 CHO, HEK293 또는 그의 변이체, 911, HeLa, A549, LP-293, PER.C6, 또는 AE1-2a 세포인 것인 단리된 세포.

청구항 94

제92항의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터.

청구항 95

상기 벡터 청구항 중 어느 하나의 벡터 및 사용 설명서를 포함하는 키트.

청구항 96

상기 벡터 청구항 중 어느 하나의 제88항 내지 제91항 중 어느 한 항의 벡터 또는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 벡터 또는 조성물은 근육내 (IM), 피내 (ID), 또는 피하 (SC) 투여되는 방법.

청구항 98

제96항 또는 제97항에 있어서, 면역 조절제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 선택적으로 상기 면역 조절제는 벡터 또는 제약 조성물의 투여 전, 동시, 또는 후에 투여되는 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 상기 면역 조절제는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-4-1BB 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 또는 항-OX-40 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 방법.

청구항 100

제98항에 있어서, 상기 면역 조절제는 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 피내 (ID), 또는 피하 (SC) 투여되는 것인 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 피하 투여는 상기 조성물 또는 약제학적 조성물 투여 부위 근처에서 또는 하나 이상의 벡터 또는 조성물 배수 림프절에 이웃하여 이루어지는 방법.

청구항 102

제96항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에게 두 번째 백신 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 103

제102항에 있어서,상기 두 번째 백신 조성물은 제88항 내지 제91항 중 어느 한 항의 벡터 또는 제약 조성물의 투여 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 104

제102항에 있어서, 상기 두 번째 백신 조성물은 제88항 내지 제91항 중 어느 한 항의 벡터 또는 제약 조성물의 투여 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 105

제103항 또는 제104항에 있어서, 상기 두 번째 백신 조성물은 제88항 내지 제91항 중 어느 한 항의 벡터 또는 제약 조성물과 동일한 것인 방법.

청구항 106

제103항 또는 제104항에 있어서, 상기 두 번째 백신 조성물은 제88항 내지 제91항 중 어느 한 항의 벡터 또는 제약 조성물과 상이한 것인 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 두 번째 백신 조성물은 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 자기-증폭 RNA (samRNA) 벡터를 포함하는 것인 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 samRNA 벡터에 의해 인코딩되는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 상기 벡터 청구항 중 어느 하나의 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나와 동일한 것인 방법.

청구항 109

상기 벡터 청구항 중 어느 하나의 벡터를 제조하는 방법으로서,

아데노바이러스 벡터 또는 침팬지 아데노바이러스 벡터를 포함하는 플라스미드 서열을 얻는 단계;

플라스미드 서열을 하나 이상의 숙주 세포로 형질감염시키는 단계; 및

하나 이상의 숙주 세포로부터 벡터를 분리하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 상기 분리 단계는

하나 이상의 숙주 세포를 용해하여 벡터를 포함하는 세포 용해물을 얻는 단계; 및 세포 용해물 및 선택적으로 하나 이상의 숙주 세포를 배양하는 데 사용되는 배지로부터 벡터를 정제하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 111

제109항 또는 제110항에 있어서, 상기 플라스미드 서열은 DNA 재조합 또는 박테리아 재조합 또는 전체 게놈 DNA 합성 또는 박테리아 세포에서 합성된 DNA의 증폭을 통한 전체 게놈 DNA 합성을 사용하여 생성되는 것인 제조 방법.

청구항 112

제109항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 숙주 세포는 CHO, HEK293 또는 그의 변이체, 911, HeLa, A549, LP-293, PER.C6, 및 AE1-2a 세포 중 적어도 하나인 제조 방법.

청구항 113

제110항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 용해물로부터 벡터를 정제하는 단계는 크로마토그래피 분리, 원심분리, 바이러스 침전, 및 여과 중 하나 이상을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 114

대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법으로서, 대상체에게 아데노바이러스 게놈의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열을 포함하는 아데노바이러스 백본, 및

상기 아데노바이러스 백본은 아데노바이러스 게놈과 관련하여 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf2 영역 및 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf3 영역, 및 선택적으로 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf4 영역을 포함하고,

선택적으로, 상기 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는

(1) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은

- MHC 부류 I 에피토프,

- MHC 부류 II 에피토프,

- B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는

- 이들의 조합을 포함하고,

선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기;

(2) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터 서열,

(3) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열;

(4) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및

(5) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 115

질병이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 선택적으로 상기 질병은 암 또는 감염이며, 대상체에게 아데노바이러스 게놈의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열을 포함하는 아데노바이러스 백본, 및

상기 아데노바이러스 백본은 아데노바이러스 게놈과 관련하여 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf2 영역 및 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf3 영역, 및 선택적으로 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf4 영역을 포함하고,

선택적으로, 상기 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는

(1) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은

- MHC 부류 I 에피토프,

- MHC 부류 II 에피토프,

- B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는

- 이들의 조합을 포함하고,

선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기;

(2) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터 서열,

(3) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열;

(4) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및

(5) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 116

개체에서 면역 반응을 자극하는 방법으로서, 방법은 변형된 ChAdV68 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터를 개

체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 변형된 ChAdV68 서열은

(a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자; 및

(b) 서열 번호: 1에 명시된 ChAdV68 서열의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열, 선택적으로 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬지 아데노바이러스 반전 말단 반복단위 (ITR), E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자 중 적어도 하나를 포함하고;

상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 117

질병이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 선택적으로 상기 질병은 암 또는 감염이고, 대상체에게 변형된 ChAdV68 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 변형된 ChAdV68 서열은

(a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자; 및

(b) 서열 번호: 1에 명시된 ChAdV68 서열의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열, 선택적으로 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬지 아데노바이러스 반전 말단 반복단위 (ITR), E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자 중 적어도 하나를 포함하고;

상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 118

바이러스 생산 방법으로서, 상기 바이러스는 상기 벡터 청구항 중 어느 하나의 벡터를 사용하여 생산되는 것인 방법.

청구항 119

제118항에 있어서, 상기 바이러스의 생산은 부분적으로 결손된 E4 유전자가 없는 벡터를 사용하여 생산된 바이러스의 생산에 비해 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하는 벡터를 사용하여 증가되는 것인 방법.

청구항 120

제118항 또는 제119항에 있어서, 상기 바이러스의 감염 단위 역가는 부분적으로 결손된 E4 유전자가 없는 벡터를 사용하여 생성된 바이러스의 감염 단위 역가에 비해 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하는 벡터를 사용하여 증가되는 것인 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 상기 증가된 생산은 부분적으로 결손된 E4 유전자가 없는 벡터를 사용한 생산에 비해 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 또는 적어도 9배 증가되는 것인 방법.

청구항 122

제121항에 있어서, 상기 증가된 생산은 부분적으로 결손된 E4 유전자가 없는 벡터를 사용한 생산에 비해 적어도 10배, 적어도 18배, 적어도 20배, 적어도 25배, 또는 적어도 27배 증가되는 것인 방법.

청구항 123

바이러스 생산 방법으로서,

a. 카세트를 포함하는 바이러스 벡터를 제공하는 단계로서, 카세트는

(i) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은

- MHC 부류 I 에피토프,

- MHC 부류 II 에피토프,

- B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는

- 이들의 조합을 포함하고,

선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기;

(ii) 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열, 상기 하나 이상의 프로모터는 테트라사이클린 (TET) 억제 단백질 (TETr) 제어된 프로모터이고,

(iii) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열;

(iv) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및

(v) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하고,

b. TETr 단백질을 발현하도록 조작된 세포를 제공하는 단계; 및

c. 바이러스 생산에 충분한 조건하에서 바이러스 벡터를 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 바이러스 생산 방법.

청구항 124

제123항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 침팬지 아데노바이러스 벡터를 포함하고, 선택적으로 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 ChAdV68 벡터인 방법.

청구항 125

제123항 또는 제124항에 있어서, 상기 바이러스의 생산은 TETr 제어된 프로모터가 없는 벡터를 사용하여 생산된 바이러스의 생산에 비해 TETr 제어된 프로모터를 포함하는 벡터를 사용하여 증가되는 것인 방법.

청구항 126

제125항에 있어서, 상기 증가된 생산은 TETr 조절 프로모터가 없는 벡터를 사용한 생산에 비해 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 또는 적어도 10배 이상 증가되는 것인 방법.

청구항 127

제125항에 있어서, 상기 증가된 생산은 TETr 조절 프로모터가 없는 벡터를 사용한 생산에 비해 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 또는 적어도 100배 이상 증가되는 것인 방법.

청구항 128

제123항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스의 생산은 TETr 단백질을 발현하도록 조작되지 않은 세포를 사용하여 생산된 바이러스의 생산에 비해 TETr 제어된 프로모터를 포함하는 벡터를 사용하여 증가되는 것인 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 증가된 생산은 TETr 단백질을 발현하도록 조작되지 않은 세포를 사용한 생산에 비해 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 또는 적어도 10배 이상 증가되는 것인 방법.

청구항 130

카세트를 포함하는 바이러스 벡터로서, 카세트는

(i) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은

- MHC 부류 I 에피토프,

- MHC 부류 II 에피토프,

- B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는

- 이들의 조합을 포함하고,

선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기;

(ii) 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열, 상기 하나 이상의 프로모터는 테트라사이클린 (TET) 억제 단백질 (TETr) 제어된 프로모터이고,

(iii) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열;

(iv) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및

(v) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하는 것인 바이러스 벡터.

청구항 131

제123항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TETr 제어된 프로모터는 하나 이상의 TET 작동자 (TETo) 핵산 서열을 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 TETo 핵산 서열은 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 132

제131항에 있어서, 상기 하나 이상의 TETo 핵산 서열은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이상의 TETo 핵산 서열을 포함하고, 선택적으로, 각각의 TETo 핵산 서열은 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 2개 이상의 TETo 핵산 서열은 함께 연결된 것인 벡터.

청구항 134

제133항에 있어서, 상기 2개 이상의 TETo 핵산 서열은 함께 직접 연결된 것인 벡터.

청구항 135

제133항에 있어서, 상기 2개 이상의 TETo 핵산 서열이 링커 서열과 함께 연결되어 있고, 상기 링커는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 이상의 뉴클레오티드를 포함하고, 선택적으로 링커 서열은 서열 번호: 70에 명시된 링커 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 136

제131항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서,상기 하나 이상의 TETo 핵산 서열은 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열의 5'인 벡터.

청구항 137

제131항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서,상기 하나 이상의 TETo 핵산 서열은 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열의 3'인 벡터.

청구항 138

제130항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 프로모터 서열은 CMV, SV40, EF-1, RSV, PGK, HSA, MCK 또는 EBV 프로모터 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 139

제130항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 프로모터 서열은 CMV-유래 프로모터 서열이고, 선택적으로 CMV-유래된 프로모터 서열은 서열 번호: 64에 명시된 CMV 프로모터 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 140

제139항에 있어서, 상기 CMV 유래 프로모터 서열은 최소 CMV 프로모터 서열이고, 선택적으로 최소 CMV 프로모터 서열은 서열 번호: 61에 명시된 최소 CMV 프로모터 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 141

제130항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 TETr 제어된 프로모터는 5'에서 3'으로 다음 화학식에 기재된 순서화된 서열을 포함하고,

$(T\text{-}L_Y)_X\text{-}P\text{-}N$을 포함하며,

상기,

N은 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 선택적으로 각 N은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 선택적으로 하나 이상의 인코딩된 에피토프 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩된 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 변경,

P 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나 이상에 작동 가능하게 연결된 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열,

T는 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 TETo 핵산 서열을 포함하고,

L은 링커 서열을 포함하며,상기 Y는 각 X에 대해 0 또는 1이고,

상기 X는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20인 벡터.

청구항 142

제130항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 TETr 제어된 프로모터는 5'에서 3'으로 다음 화학식에 기재된 순서화된 서열을 포함하고,

$P\text{-}(T\text{-}L_Y)_X\text{-}N$을 포함하며,

상기,

N은 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 선택적으로 각 N은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 선택적으로 하나 이상의 인코딩된 에피토프 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩된 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 변경,

P 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나 이상에 작동 가능하게 연결된 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열,

T는 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 TETo 핵산 서열을 포함하고,

L은 링커 서열을 포함하며,상기 Y는 각 X에 대해 0 또는 1이고,

상기 X는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20인 벡터.

청구항 143

제130항에 있어서, 상기 TETr 제어 프로모터는

(1) 최소 CMV 프로모터 서열;

(2) 7개의 TETo 핵산 서열, 상기 각각의 TETo 핵산 서열은 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함, 및

상기 각각의 TETo 핵산 서열은 링커 서열과 함께 연결되고, 7개의 TETo 핵산 서열은 최소 CMV 프로모터 서열의 5'이고, 선택적으로 상기 TETr 제어된 프로모터는 서열 번호: 61에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 144

제130항에 있어서, 상기 TETr 제어 프로모터는

(1) CMV 프로모터 서열;

(2) 2개의 TETo 핵산 서열, 상기 각각의 TETo 핵산 서열은 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함, 및

상기 각각의 TETo 핵산 서열은 링커 서열과 함께 연결되고, 2개의 TETo 핵산 서열은 CMV 프로모터 서열의 3'이고, 선택적으로 상기 TETr 제어된 프로모터는 서열 번호: 64에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 벡터.

청구항 145

제130항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 벡터 백본을 포함하고, 상기 벡터 백본은 침팬지 아데노바이러스 벡터를 포함하고, 선택적으로 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 ChAdV68 벡터인 벡터.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 5월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 62/854,865의 우선권을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 여기에 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하고 그 전체가 참고로 여기에 포함된다. 2019년 5월 30일에 생성된 ASCII 사본의 이름은 GSO_033PR_Sequence_Listing.txt이고 크기는 422,136바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 종양 특이적 항원에 기초한 치료 백신은 차세대 맞춤형 암 면역요법으로서 큰 가능성을 갖고 있다.[1-3] 예컨대, 비소세포폐암 (NSCLC) 및 흑색종과 같이 돌연변이 부담이 높은 암은 신생항원 생성 가능성이 상대적으로 더 높다는 점을 감안할 때 이러한 치료의 특히 매력적인 표적이다.[4,5] 초기 증거는 신생항원 기반 백신 접종이 T 세포 반응을 유발할 수 있고[6] 신생항원 표적 세포 요법이 선택된 환자의 특정 상황에서 종양 퇴행을 유발할 수 있음을 보여준다.[7]

[0006] 암 및 감염성 질병 설정 모두에서 항원 백신 설계에 대한 한 가지 질문은 존재하는 많은 코딩 돌연변이 중 어느 것이 "최상의" 치료 항원, 예컨대, 면역을 유발할 수 있는 항원을 생성하는지이다.

[0007] 현재의 항원 예측 방법의 문제에 더하여, 인간에서 항원 전달을 위해 사용될 수 있는 이용가능한 벡터 시스템과 함께 특정 문제가 존재하며, 이들 중 다수는 인간으로부터 유래된다. 예컨대, 많은 인간은 이전의 자연 노출의 결과로 인간 바이러스에 대한 기존 면역성을 갖고 있으며 이 면역성은 암 치료 또는 전염병 예방 접종과 같은 백신 접종 전략에서 항원 전달을 위한 재조합 인간 바이러스의 사용에 주요 장애물이 될 수 있다. 위의 문제를 해결하는 백신 접종 전략에서 약간의 진전이 있었지만, 특히 개선된 백신 효능 및 효능과 같은 임상 적용을 위해서는 개선이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0008] **요약**

[0009] 아데노바이러스는 아데노바이러스 게놈의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열을 포함하는 아데노바이러스 백본, 및 상기 아데노바이러스 백본은 아데노바이러스 게놈과 관련하여 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf2 영역 및 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf3 영역, 및 선택적으로 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf4 영역을 포함하고, 선택적으로, 상기 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 (1) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, - B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기; (2) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터 서열, (3) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열; (4) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및 (5) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함한다.

[0010] 변형된 ChAdV68 서열을 포함하는 침팬지 아데노바이러스 벡터가 또한 본원에 개시되며, 상기 변형된 ChAdV68 서열은 (a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자; 및 (b) 서열 번호: 1에 명시된 ChAdV68 서열의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열, 선택적으로 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬지 아데노바이러스 반전 말단 반복단위 (ITR), E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자 중 적어도 하나를 포함하고; 선택적으로, 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 카세트는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하는 것을 포함한다.

[0011] 변형된 ChAdV68 서열을 포함하는 침팬지 아데노바이러스 벡터가 또한 본원에 개시되며, 상기 변형된 ChAdV68 서열은 (a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자; (b) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3', 및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및/또는 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있고; (c) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518, 및 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518의 5'이고, 선택적으로, 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하는 것을 포함한다.

[0012] a. 변형된 ChAdV68 서열로서, 상기 변형된 ChAdV68 서열은 (i) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자; (ii) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3', 및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및/또는 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있고; (iii) 그리고 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518, 및 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518의 5'인 것을 포함하고, b. CMV 유래 프로모터 서열; c. SV40 폴리아데닐화 신호 뉴클레오티드 서열; 및 d. 카세트로서, 카세트는 적어도 하나의 MHC 부류 I 에피토프, 선택적으로 적어도 하나의 MHC 부류 I 에피토프는 서로 선형으로 연결된 적어도 2개의 별개의 MHC 부류 I 에피토프를 포함하고 각각은 선택적으로 (A) 인코딩된 펩티드 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩된 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 적어도 하나의 변경, 상기 구별되는 MHC I 에피토프는 길이가 7-15개 아미노산, (B) 길이가 3개 이상의 아미노산인 별개의 MHC I 에피토프의 천연 N-말단 아미노산 서열을 포함하는 N-말단 링커, (C) 길이가 3개 이상의 아미노산인 별개의 MHC I 에피토프의 천연 C-말단 산 서열을 포함하는 C-말단 링커, 또는 (D) 이들의 조합을 포함하고, 선택적으로 적어도 하나의 MHC 부류 II 에피토프가 적어도 2개의 별개의 MHC 부류 II 에피토프를 포함하는 적어도 하나의 MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 하나 이상의 에피토프, 또는 이들의 조합을 인코딩하는 적어도 하나의 적어

도 하나의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 및 상기 카세트는 ChAdV68의 결손된 영역 내에 삽입되고 CMV-유도된 프로모터 서열은 카세트에 작동 가능하게 연결되는 것을 포함하는 침팬치 아데노바이러스 벡터가 또한 본원에 개시된다.

[0013] 또한 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 이 방법은 대상체에게 아데노바이러스 게놈의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열을 포함하는 아데노바이러스 백본, 및 상기 아데노바이러스 백본은 아데노바이러스 게놈과 관련하여 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf2 영역 및 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf3 영역, 및 선택적으로 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf4 영역을 포함하고, 선택적으로, 상기 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 (1) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기; (2) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터 서열, (3) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열; (4) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및 (5) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터를 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다.

[0014] 또한 질병이 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 선택적으로 상기 질병은 암 또는 감염이며, 이 방법은 대상체에게 아데노바이러스 게놈의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열을 포함하는 아데노바이러스 백본, 및 상기 아데노바이러스 백본은 아데노바이러스 게놈과 관련하여 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf2 영역 및 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf3 영역, 및 선택적으로 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf4 영역을 포함하고, 선택적으로, 상기 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 (1) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기; (2) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터 서열, (3) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열; (4) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및 (5) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터를 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다.

[0015] 또한 개체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 이 방법은 변형된 ChAdV68 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터를 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 변형된 ChAdV68 서열은 (a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자; 및 (b) 서열 번호: 1에 명시된 ChAdV68 서열의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열, 선택적으로 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬지 아데노바이러스 반전 말단 반복단위 (ITR), E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자 중 적어도 하나를 포함하고; 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하는 것인 방법을 포함한다.

[0016] 또한 질병이 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 선택적으로 상기 질병은 암 또는 감염이고, 이 방법은 대상체에게 변형된 ChAdV68 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 변형된 ChAdV68 서열은 (a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자; 및 (b) 서열 번호: 1에 명시된 ChAdV68 서열의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열, 선택적으로 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬지 아데노바이러스 반전 말단 반복단위 (ITR), E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자 중 적어도 하나를 포함하고; 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 카세트를 추가로 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하는 것인 방법을 포함한다.

[0017] 또한 바이러스 생산 방법이 본원에 개시되어 있으며, 상기 방법은 a. 카세트를 포함하는 바이러스 벡터를 제공하는 단계로서, 카세트는 (i) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서

열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기; (ii) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터 서열로서, 상기 적어도 하나의 프로모터는 테트라사이클린(TET) 억제 단백질 (TETr) 제어된 프로모터이고, (iii) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열; (iv) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및 (v) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하고, b. TETr 단백질을 발현하도록 조작된 세포를 제공하는 단계; 및 c. 바이러스 생산에 충분한 조건하에서 바이러스 벡터를 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 바이러스 생산 방법을 포함한다.

[0018] 일부 양태에서, 바이러스 벡터는 침팬지 아데노바이러스 벡터를 포함하고, 선택적으로 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 ChAdV68 벡터이다. 일부 양태에서, 바이러스의 생산은 TETr 제어된 프로모터가 없는 벡터를 사용하여 생산된 바이러스의 생산에 비해 TETr 제어된 프로모터를 포함하는 벡터를 사용하여 증가되는 것이다. 일부 양태에서, 증가된 생산은 TETr 조절 프로모터가 없는 벡터를 사용한 생산에 비해 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 또는 적어도 10배 이상 증가되는 것이다. 일부 양태에서, 증가된 생산은 TETr 조절 프로모터가 없는 벡터를 사용한 생산에 비해 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 또는 적어도 100배 이상 증가되는 것이다. 일부 양태에서, 바이러스의 생산은 TETr 단백질을 발현하도록 조작되지 않은 세포를 사용하여 생산된 바이러스의 생산에 비해 TETr 제어된 프로모터를 포함하는 벡터를 사용하여 증가되는 것이다. 일부 양태에서, 증가된 생산은 TETr 단백질을 발현하도록 조작되지 않은 세포를 사용한 생산에 비해 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 또는 적어도 10배 이상 증가되는 것이다.

[0019] 카세트를 포함하는 바이러스 벡터가 또한 본원에 제공되고, 카세트는 (i) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드는 항원을 포함하고, 선택적으로 항원은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 5' 링커 서열 및/또는 3' 링커 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기; (ii) 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열, 상기 하나 이상의 프로모터는 테트라사이클린 (TET) 억제 단백질 (TETr) 제어된 프로모터이고, (iii) 선택적으로, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열; (iv) 선택적으로, 적어도 하나의 GPGPG-인코딩 링커 서열 (서열 번호: 56); 및 (v) 선택적으로, 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함한다.

[0020] 일부 양태에서, TETr 제어된 프로모터는 하나 이상의 TET 작동자 (TETo) 핵산 서열을 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 TETo 핵산 서열은 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 TETo 핵산 서열은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이상의 TETo 핵산 서열을 포함하고, 선택적으로, 각각의 TETo 핵산 서열은 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, 2개 이상의 TETo 핵산 서열은 함께 연결된 것이다. 일부 양태에서, 2개 이상의 TETo 핵산 서열은 함께 직접 연결된 것이다. 일부 양태에서, 2개 이상의 TETo 핵산 서열이 링커 서열과 함께 연결되어 있고, 상기 링커는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 이상의 뉴클레오티드를 포함하고, 선택적으로 링커 서열은 서열 번호: 61에 명시된 링커 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 TETo 핵산 서열은 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열의 5'이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 TETo 핵산 서열은 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열의 3'이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 프로모터 서열은 CMV, SV40, EF-1, RSV, PGK, HSA, MCK 또는 EBV 프로모터 서열을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 프로모터 서열은 CMV-유래 프로모터 서열이고, 선택적으로 CMV-유래된 프로모터 서열은 서열 번호: 64에 명시된 CMV 프로모터 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, CMV 유래 프로모터 서열은 최소 CMV 프로모터 서열이고, 선택적으로 최소 CMV 프로모터 서열은 서열 번호: 61에 명시된 최소 CMV 프로모터 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다.

[0021] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 TETr 제어된 프로모터는 5'에서 3'으로 다음 화학식에 기재된 순서화된 서열을 포함하고, $(T\text{-}L_Y)_X\text{-}P\text{-}N$를 포함하며, 상기, N은 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 선택적으로 각 N은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 선택적으로 하나 이상의 인코딩된 에피토프 서열을 야생형

핵산 서열에 의해 인코딩된 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 변경, P 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나 이상에 작동 가능하게 연결된 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열, T는 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 TETo 핵산 서열을 포함하고, L은 링커 서열을 포함하며,상기 Y는 각 X에 대해 0 또는 1이고, 상기 X는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 TETr 제어된 프로모터는 5'에서 3'으로 다음 화학식에 기재된 순서화된 서열을 포함하고, $P-(T-L_Y)_X-N$을 포함하며, 상기, N은 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 선택적으로 각 N은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 선택적으로 하나 이상의 인코딩된 에피토프 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩된 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 변경, P 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나 이상에 작동 가능하게 연결된 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열, T는 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 TETo 핵산 서열을 포함하고, L은 링커 서열을 포함하며,상기 Y는 각 X에 대해 0 또는 1이고, 상기 X는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0022] 일부 양태에서, TETr 제어된 프로모터는 (1) 최소 CMV 프로모터 서열; (2) 7개의 TETo 핵산 서열, 상기 각각의 TETo 핵산 서열은 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함, 및 상기 각각의 TETo 핵산 서열은 링커 서열과 함께 연결되고, 7개의 TETo 핵산 서열은 최소 CMV 프로모터 서열의 5'이고, 선택적으로 상기 TETr 제어된 프로모터는 서열 번호: 61에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, TETr 제어 프로모터는 (1) CMV 프로모터 서열; (2) 2개의 TETo 핵산 서열, 상기 각각의 TETo 핵산 서열은 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함, 및 상기 각각의 TETo 핵산 서열은 링커 서열과 함께 연결되고, 2개의 TETo 핵산 서열은 CMV 프로모터 서열의 3'이고, 선택적으로 상기 TETr 제어된 프로모터는 서열 번호: 64에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0023] 일부 양태에서, 바이러스 벡터는 벡터 백본을 포함하고, 상기 벡터 백본은 침팬지 아데노바이러스 벡터를 포함하고, 선택적으로 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 ChAdV68 벡터이다.

[0024] 일부 양태에서, 카세트는 5'에서 3'으로 다음 화학식에 기재된 순서화된 서열을 포함하고, $P_a-(L5_b-N_c-L3_d)_X-(G5_e-U_f)_Y-G3_g-A_h$를 포함하며, 상기, N은 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 선택적으로 각 N은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 선택적으로 하나 이상의 인코딩된 에피토프 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩된 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 변경, 상기 c는 1, P는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 하나 이상에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하며, 상기 a는 1, L5는 5' 링커 서열을 포함하며, 상기 b는 0 또는 1, L3은 3' 링커 서열을 포함하며, 상기 d는 0 또는 1, G5는 GPGPG 아미노산 링커를 인코딩하는 적어도 하나의 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 상기 e는 0 또는 1, G3은 GPGPG 아미노산 링커를 인코딩하는 적어도 하나의 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 상기 g는 0 또는 1, U는 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열 중 하나를 포함하며, 상기 f는 1, A는 h는 0 또는 1인 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함하고, X는 2 내지 400, 상기 각각의 X에 대해 상응하는 N_c는 페이로드 핵산 서열이고, 선택적으로 상기 각각의 X에 대해 상응하는 N_c는 별개의 페이로드 핵산 서열, 및 Y는 0-2, 상기 각각의 Y에 대해 상응하는 U_f는 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열이고, 선택적으로 상기 각각의 Y에 대해 상응하는 U_f는 별개의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열을 포함한다.

[0025] 일부 양태에서, 카세트는 정렬된 서열에서 인코딩되지 않은 적어도 하나의 추가 페이로드 핵산 서열을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, b는 1, d는 1, e는 1, g는 1, h는 1, X는 10, Y는 2이고, P는 CMV 유래 프로모터 서열이고, 각각의 N은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 인코딩하고, L5는 에피토프의 천연 N-말단 아미노산 서열을 인코딩하고, 상기 5' 링커 서열은 길이가 3개 이상의 아미노산인 펩티드를 인코딩하고, L3는 에피토프의 천연 C-말단 아미노산 서열을 인코딩하고, 상기 3' 링커 서열은 길이가 3개 이상의 아미노산인 펩티드를 인코딩하고, U는 각각 PADRE 부류 II 서열 및 파상풍 톡소이드 MHC 부류 II 서열이고, 벡터는 변형된 ChAdV68 서열을 포함하고, 상기 변형된 ChAdV68 서열은: (a) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열의 부분적으로 결손된 E4 유전자; (b) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3', 및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및/또는 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있고;

(c) 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518, 및 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518의 5'인 것을 포함한다.

[0026] 일부 양태에서, 벡터는 침팬지 아데노바이러스 벡터이고, 선택적으로 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 ChAdV68 벡터이다.

[0027] 일부 양태에서, 부분적으로 결손된 E4 유전자는: A. 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열, B. 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 34,942, 뉴클레오티드 34,952 내지 35,305, 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,302 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열, 및 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 2 내지 36.518을 포함, C. 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34.980 내지 36,516이 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열, 및 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 2 내지 36.518을 포함, D. 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34.979 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열, 및 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 2 내지 36.518을 포함, E. E4Orf2의 적어도 부분적인 결손, 완전히 결손된 E4Orf3, 및 E4Orf4의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손, F. E4Orf2의 적어도 부분적인 결손, E4Orf3의 적어도 부분적인 결손, 및 E4Orf4의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손, G. E4Orf1의 적어도 부분적인 결손, 완전히 결손된 E4Orf2 및 E4Orf3의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손, 또는 H. E4Orf2의 적어도 부분적인 결손 및 E4Orf3의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손을 포함한다.

[0028] 일부 양태에서, 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 ChAdV68 서열의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열, 선택적으로 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬지 아데노바이러스 반전 말단 반복단위 (ITR), E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 양태에서, 아데노바이러스 백본 또는 변형된 ChAdV68 서열은 아데노바이러스 게놈 또는 서열 번호: 1에 명시된 서열을 참조하여 아데노바이러스 E1A, E1B, E2A, E2B, E3, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 유전자에서 기능적으로 결손되고, 선택적으로 아데노바이러스 백본 또는 변형된 ChAdV68 서열은 아데노바이러스 게놈과 관련하여 또는 서열 번호: 1에 명시된 서열과 관련하여, (1) E1A 및 E1B 또는 (2) E1A, E1B, 및 E3에서 완전히 결손되거나 기능적으로 결손되고; 선택적으로 E1 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열을 참조하여 적어도 뉴클레오티드 577 내지 3403의 E1 결손을 통해 기능적으로 결손되고, 선택적으로 E3 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열을 참조하여 적어도 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825의 E3 결손을 통해 기능적으로 결손되는 것을 추가로 포함한다.

[0029] 일부 양태에서, 카세트는 존재하고 E1 영역, E3 영역, 및/또는 카세트의 통합을 허용하는 임의의 결실된 AdV 영역에서 벡터에 삽입된다.

[0030] 일부 양태에서, 벡터는 1세대, 2세대, 또는 헬퍼-의존성 아데노바이러스 벡터 중 하나로부터 생성된다.

[0031] 일부 양태에서, 변형된 ChAdV68 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916을 포함하고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3'이다. 일부 양태에서, 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403이 결실된 것이다. 일부 양태에서, 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 서열 번호: 1에 명시된 서열과 관련하여 뉴클레오티드 456-3014가 결실된 것이다. 일부 양태에서, 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열을 참조하여 뉴클레오티드 27,125-31,825가 결실된 것이다. 일부 양태에서, 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 서열 번호: 1에 나타낸 서열과 관련하여 뉴클레오티드 27,816-31,333이 결실된 것이다. 일부 구체예에서, 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403이 결실된 것 및 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 결실된 것이다. 일부 구체예에서, 뉴클레오티드 2 내지 34,916은 서열 번호: 1에 명시된 서열과 관련하여 뉴클레오티드 3957-10346, 뉴클레오티드 21787-23370, 뉴클레오티드 33486-36193, 또는 이들의 조합이 추가로 결실된 것이다.

[0032] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 항원을 인코딩하고, 상기 항원은 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 항원 프로세싱을 에피토프로 겪을 수 있는 폴리펩티드 서열을 인코딩하며, 선택적으로 에피토프는 세포 표면 상의 MHC 부류 I에 의해 제시되는 것으로 알려져 있거나 의심되고, 선택적으로, 세포의 표면은 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면이다.

[0033] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 세포 표면에서 MHC 부류 I 및/또는 MHC 부류 II에 의해 제시되는 폴리펩티드 서열 또는 이의 일부를 인코딩하고, 선택적으로 상기 세포의 표면은 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면이다. 일부 양태에서, 종양은 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암, 전립선암, 신장암, 위암, 대장암, 고환암, 두경부암, 췌장암, 뇌암, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, T 세포 림프성 백혈병, 비-소세포 폐암, 및 소세포 폐암으로 이루어진 군에서 선택되거나. 상기 감염된 세포는 병원체에 감염된 세포, 바이러스에 감염된 세포, 세균에 감염된 세포, 진균에 감염된 세포, 및 기생충에 감염된 세포로 이루어진 군에서 선택되고, 선택적으로 상기 바이러스에 감염된 세포는 HIV에 감염된 세포, 중증급성호흡기증후군 관련 코로나바이러스 (SARS)에 감염된 세포, 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)에 감염된 세포, 에볼라에 감염된 세포, B형 간염 바이러스 (HBV)에 감염된 세포, 인플루엔자에 감염된 세포, 및 C형 간염 바이러스 (HCV)에 감염된 세포로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0034] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 하나 이상이 B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프를 포함하는 폴리펩티드 서열 또는 그의 일부를 인코딩하고, 선택적으로 폴리펩티드 서열 또는 이의 부분은 전장 단백질, 단백질 도메인, 단백질 서브유닛, 또는 항체에 의해 결합될 수 있는 것으로 예측되거나 알려진 항원 단편을 포함한다.

[0035] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 병원체-유래 펩티드, 바이러스-유래 펩티드, 박테리아-유래 펩티드, 진균-유래 펩티드, 및 기생충-유래 펩티드로 이루어진 군에서 선택되는 감염성 질병 유기체 펩티드를 인코딩한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 인코딩된 에피토프 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩되는 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 하나 이상의 변경을 갖는 에피토프를 인코딩한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 인코딩된 펩티드 서열을 상응하는 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩된 펩티드 서열과 구별되게 만드는 적어도 하나의 변경을 갖는 MHC 부류 I 에피토프 또는 MHC 부류 II 에피토프를 코딩하는 것로서, 선택적으로 인코딩된 폴리펩티드 서열 또는 이의 일부는 번역된 상응하는 야생형 핵산 서열에 비해 상응하는 MHC 대립유전자에 대한 증가된 결합 친화성, 증가된 결합 안정성, 및/또는 증가된 제시 가능성을 갖는다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 변경은 점 돌연변이, 틀이동 돌연변이, 비-틀이동 돌연변이, 결손 돌연변이, 삽입 돌연변이, 스플라이스 변이체, 게놈 재배열, 또는 프로테아좀-생성 스플라이스된 항원이다.

[0036] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 전장 단백질, 단백질 도메인, 또는 단백질 서브유닛을 인코딩한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 항체, 사이토카인, 키메라 항원 수용체 (CAR), T-세포 수용체, 및 게놈-편집 시스템 뉴클레아제를 인코딩한다.

[0037] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 비-인코딩 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 비-인코딩 핵산 서열은 RNA 간섭 (RNAi) 폴리뉴클레오티드 또는 게놈-편집 시스템 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0038] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 각각은 서로 직접 연결된 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 링커를 인코딩하는 핵산 서열을 갖는 별개의 페이로드 핵산 서열에 연결된 것이다. 일부 양태에서, 링커는 MHC 부류 I 에피토프를 인코딩하는 2개의 페이로드 핵산 서열 또는 MHC 부류 I 에피토프를 인코딩하는 첫 번째 페이로드 핵산 서열을 MHC 부류 II 에피토프를 인코딩하거나 B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프 서열을 인코딩하는 두 번째 페이로드 핵산 서열에 연결하는 것이다. 일부 양태에서, 링커는 (1) 연속적인 글리신 잔기, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 잔기 길이; (2) 연속적인 알라닌 잔기, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 잔기 길이; (3) 2개의 아르기닌 잔기 (RR); (4) 알라닌, 알라닌, 티로신 (AAY); (5) 포유동물 프로테아솜에 의해 효율적으로 처리되는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이상의 아미노산 잔기 길이의 공통 서열; 및 (6) 기원의 동족 단백질로부터 유래되고 길이가 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 2-20 아미노산 잔기인 항원을 플랭킹하는 하나 이상의 천연 서열로 이루어진 군에서 선택되는 것이다. 일부 양태에서, 링커는 MHC 부류 II 에피토프를 인코딩하는 2개의 페이로드 핵산 서열 또는 MHC 부류 II 에피토프를 코딩하는 첫 번째 페이로드 핵산 서열을 MHC 부류 I 에피토프를 인코딩하거나 B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프 서열을 인코딩하는 두 번째 페이로드 핵산 서열에 연결하는 것이다. 일부 양태에서, 링커는 서열 GPGPG를 포함하는 것이다.

[0039] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 작동 가능하게 또는 직접적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산의 발현, 안정성, 세포 트래피킹, 프로세싱 및 제시, 및/또는 면역원성을 향상시키는 별도의 또는 인접 서열에 연결되고, 선택적으로 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 의해 인코딩되는 폴리펩티드의 발

현, 안정성, 세포 트래피킹, 프로세싱 및 제시, 및/또는 면역원성인 것이다. 일부 양태에서, 별개의 또는 연속적인 서열은 유비퀴틴 서열, 프로테아좀 표적화를 증가시키도록 변형된 유비퀴틴 서열, 선택적으로 유비퀴틴 서열은 위치 76에서 Gly에서 Ala로의 치환을 포함하고, 면역글로불린 신호 서열, 선택적으로 면역글로불린 신호 서열은 IgK를 포함하고, 주요 조직적합성 부류 I 서열, 리소좀 관련 막 단백질 (LAMP)-1, 인간 수지상 세포 리소좀 관련 막 단백질, 및 주요 조직적합성 부류 II 서열; 선택적으로 상기 프로테아좀 표적화를 증가시키도록 변형된 유비퀴틴 서열은 A76인 것 중 적어도 하나를 포함하는 것이다.

[0040] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 각각의 발현은 적어도 하나의 프로모터에 의해 구동되는 것이다.

[0041] 일부 양태에서 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 페이로드 핵산 서열을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 최대 400개의 페이로드 핵산 서열을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 2-400개의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프, 또는 이들의 조합을 인코딩하는 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 2-400개의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 상기, 대상체에게 투여되고 번역될 때, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 항원을 표적으로 하는 면역 반응을 초래하는 항원 제시 세포 상에 제시된 항원을 인코딩하는 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 적어도 2-400개의 MHC 부류 I 및/또는 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열을 포함하고, 상기, 대상체에게 투여되고 번역될 때, MHC 부류 I 또는 부류 II 항원 중 하나 이상이 항원 제시 세포에 제시되어 세포 표면 상의 항원 중 하나 이상을 표적으로 하는 면역 반응을 초래하고, 선택적으로 상기 적어도 2-400개의 MHC 부류 I 또는 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열 각각의 발현은 적어도 하나의 프로모터에 의해 구동되는 것이다.

[0042] 일부 양태에서, 각각의 MHC 부류 I 에피토프는 독립적으로 길이가 8 내지 35개 아미노산이고, 선택적으로 길이가 7 내지 15, 9 내지 17, 9 내지 25, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35개 아미노산이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열이 존재하는 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열이 존재하고 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열을 포함하고, 이는 인코딩된 펩티드 서열을 야생형 핵산 서열에 의해 인코딩되는 상응하는 펩티드 서열과 구별되게 하는 적어도 하나의 변경을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열은 길이가 12 내지 20, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 20-40개 아미노산인 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 보편적인 MHC 부류 II 항원-인코딩 핵산 서열이 존재하고, 상기 적어도 하나의 보편적인 서열은 파상풍 톡소이드 및 PADRE 중 적어도 하나를 포함하는 것이다.

[0043] 일부 양태에서, 적어도 하나의 프로모터 서열은 조절 가능한 프로모터이고, 선택적으로 조절 가능한 프로모터는 테트라사이클린 (TET) 억제 단백질 (TETr) 제어된 프로모터이고, 선택적으로 상기 조절 가능한 프로모터는 프로모터의 RNA 중합효소 결합 서열의 다중 TET 작동자 (TETo) 서열 5' 또는 3'을 포함하는 것이다. 다중 TET 작동자 (TETo) 서열은 RNA의 5' 또는 3'이며, 적어도 하나의 프로모터 서열은 구성적이다. 다중 TET 작동자 (TETo) 서열은 RNA의 5' 또는 3'이고, 적어도 하나의 프로모터 서열은 CMV, SV40, EF-1, RSV, PGK, HSA, MCK 또는 EBV 프로모터 서열이다.

[0044] 일부 양태에서, 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 폴리-아데닐화 (폴리A) 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로, 폴리A 서열은 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열의 3'에 위치하는 것이다. 일부 구체예에서, 폴리A 서열은 SV40 또는 소 성장 호르몬 (BGH) 폴리A 서열을 포함하는 것이다.

[0045] 일부 양태에서, 카세트는 인트론 서열, 우드척 간염 바이러스 전사후 조절 요소 (WPRE) 서열, 내부 리보솜 진입 서열 (IRES) 서열, 2A 자가 절단 펩티드 서열을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열, 푸린 절단 부위를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열, TEV 절단 부위를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나에 작동 가능하게 연결된 mRNA의 핵 유출, 안정성, 또는 번역 효율을 향상시키는 것으로 알려진 5' 또는 3' 비-인코딩 영역의 서열 중 적어도 하나를 추가로 포함한다.

[0046] 일부 양태에서, 카세트는 녹색 형광 단백질 (GFP), GFP 변이체, 분비된 알칼리성 포스파타제, 루시페라제, 또는 루시페라제 변이체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 리포터 유전자를 포함한다.

[0047] 일부 양태에서, 벡터는 하나 이상의 면역 조절제를 인코딩하는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열을 추가로 포함하고, 선택적으로 적어도 하나의 면역 조절제는 면역 체크포인트 분자를 억제하는 것이다. 일부 양태에서, 면역 조절제는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-4-1BB 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 항-OX-40 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, 단일 사슬 Fv (scFv), 함께 연결된 단일 특이적 또는 다중 특이성 (예를 들어, 낙타류 항체 도메인)과 같은 단일 도메인 항체 (sdAb), 또는 전장 단일 사슬 항체 (예를 들어, 유연한 링커에 의해 연결된 중쇄 및 경쇄를 갖는 전장 IgG)이다. 일부 양태에서, 항체의 중쇄 및 경쇄 서열은 2A와 같은 자가-절단 서열에 의해 분리된 연속 서열이고, 선택적으로 상기 자가-절단 서열은 자가-절단 서열의 퓨린 절단 부위 서열 5', 또는 IRES 서열을 갖고; 또는 항체의 중쇄 및 경쇄 서열은 연속적인 글리신 잔기와 같은 가요성 링커에 의해 연결되는 것이다. 일부 양태에서, 면역 조절제는 사이토카인이다. 일부 양태에서, 사이토카인은 IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, 또는 IL-21 또는 각각의 이의 변이체 중 적어도 하나이다.

[0048] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나는 (a) 종양 세포, 감염된 세포 또는 감염성 질병 유기체로부터 엑솜, 전사체 또는 전체 게놈 뉴클레오티드 서열분석 데이터 중 적어도 하나를 얻는 단계로서, 상기 뉴클레오티드 서열분석 데이터는 항원 세트의 각각의 펩티드 서열을 나타내는 데이터를 얻는 데 사용됨; (b) 각 항원의 펩티드 서열을 제시 모델에 입력하여 각각의 항원이 세포 표면 상의 MHC 대립유전자 중 하나 이상에 의해 제시될 수 있는 일련의 수치적 가능성을 생성하는 단계로서, 선택적으로 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면, 적어도 수신된 질량 분석 데이터에 기초하여 식별된 수치적 가능성의 세트; 및 (c) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열을 생성하는 데 사용되는 선택된 항원 세트를 생성하기 위해 수치적 가능성 세트에 기초하여 항원 세트의 서브세트를 선택하는 단계를 수행함으로써 선택되는 것이다.

[0049] 일부 양태에서, 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 각각은 (a) 종양 세포, 감염된 세포 또는 감염성 질병 유기체로부터 엑솜, 전사체 또는 전체 게놈 뉴클레오티드 서열분석 데이터 중 적어도 하나를 얻는 단계로서, 상기 뉴클레오티드 서열분석 데이터는 항원 세트의 각각의 펩티드 서열을 나타내는 데이터를 얻는 데 사용됨; (b) 각 항원의 펩티드 서열을 제시 모델에 입력하여 각각의 항원이 세포 표면 상의 MHC 대립유전자 중 하나 이상에 의해 제시될 수 있는 일련의 수치적 가능성을 생성하는 단계로서, 선택적으로 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면, 적어도 수신된 질량 분석 데이터에 기초하여 식별된 수치적 가능성의 세트; 및 (c) 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 각각을 생성하는 데 사용되는 선택된 항원 세트를 생성하기 위해 수치적 가능성 세트에 기초하여 항원 세트의 서브세트를 선택하는 단계를 수행함으로써 선택되는 것이다. 일부 양태에서, 선택된 항원 세트의 수는 2 내지 20개이다. 일부 양태에서, 표현 모델은 (a) 펩티드 서열의 특정 위치에 MHC 대립유전자 중 특정 하나와 특정 아미노산 쌍의 존재; 및 (b) 세포 표면에 나타날 가능성, 선택적으로, 특정 위치에 특정 아미노산을 포함하는 이러한 펩티드 서열의, 쌍의 MHC 대립유전자 중 특정 하나에 의해, 종양 세포 표면 또는 감염된 세포 표면. 사이의 의존성을 나타내는 것이다. 일부 양태에서, 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 세포 표면 상에 제시될 가능성이 증가된 항원을 선택하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 대상체에서 세포 특이적 면역 반응을 유도할 수 있는 가능성이 증가된 항원을 선택하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 전문 항원 제시 세포 (APC)에 의해 천연 T 세포에 제시될 수 있는 증가된 가능성을 갖는 항원을 선택하는 단계를 포함하고, 선택적으로 상기 APC는 수지상 세포 (DC)이다. 일부 구체예에서, 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 중추 또는 말초 관용을 통해 억제될 가능성이 감소된 항원을 선택하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 선택된 항원 세트를 선택하는 단계는 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 대상체의 정상 조직에 대한 자가면역 반응을 유도할 수 있는 가능성이 감소된 항원을 선택하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 엑솜 또는 전사체 뉴클레오티드 서열분석 데이터는 종양 세포 또는 조직, 감염된 세포, 또는 감염성 질병 유기체에 대해 서열분석을 수행함으로써 얻어지는 것이다. 일부 양태에서, 서열분석은 차세대 서열분석 (NGS) 또는 임의의 대규모 병렬 서열분석 접근법이다.

[0050] 일부 양태에서, 카세트는 카세트 내의 인접 서열에 의해 형성된 접합 에피토프 서열을 포함하는 것이다. 일부 양태에서, 적어도 하나 또는 각각의 접합 에피토프 서열은 MHC에 대해 500 nM 초과의 친화도를 갖는 것이다. 일부 양태에서, 각각의 접합 에피토프 서열은 비-자기가다. 일부 양태에서, 카세트는 비-치료적 MHC 부류 I 또는 부류 II 에피토프를 인코딩하지 않고, 상기 비-치료적 에피토프는 대상체의 MHC 대립유전자에 표시될 것으로 예측되는 것이다. 일부 양태에서, 비-치료적 예측 MHC 부류 I 또는 부류 II 에피토프 서열은 카세트의 인접 서열

에 의해 형성된 접합 에피토프 서열이다, 일부 양태에서, 비-치료적 에피토프의 서열을 제시 모델에 입력함으로써 생성된 제시 가능성에 기초하여 예측하는 것이다. 일부 양태에서, 카세트 내의 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열의 순서는 i. 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열의 상이한 차수에 상응하는 후보 카세트 서열 세트를 생성하는 단계; ii. 각각의 후보 카세트 서열에 대해 후보 카세트 서열에서 비-치료적 에피토프의 제시에 기초하여 제시 스코어를 결정하는 단계; 및 iii. 카세트 서열로서 미리 결정된 역치 미만의 제시 스코어와 연관된 후보 카세트 서열을 선택하는 단계를 포함하는 일련의 단계에 의해 결정되는 것이다.

[0051] 일부 양태에서, 각각의 MHC 부류 I 및/또는 부류 II 에피토프는 인간 집단의 적어도 5%에 존재하는 적어도 하나의 HLA 대립유전자에 의해 제시될 수 있는 것으로 예측되거나 검증된 것이다. 일부 양태에서, 각각의 MHC 부류 I 및/또는 부류 II 에피토프는 적어도 하나의 HLA 대립유전자에 의해 제시될 수 있는 것으로 예측되거나 검증되고, 상기 각각의 항원/HLA 쌍은 인간 집단에서 적어도 0.01%의 항원/HLA 유병률을 갖는 것이다. 일부 양태에서, 각각의 MHC 부류 I 및/또는 부류 II 에피토프는 적어도 하나의 HLA 대립유전자에 의해 제시될 수 있는 것으로 예측되거나 검증되고, 상기 각각의 항원/HLA 쌍은 인간 집단에서 적어도 0.1%의 항원/HLA 유병률을 갖는 것이다. 일부 양태에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 대상 조직 또는 샘플로부터 직접 추출된 천연 핵산 서열에 비해 코돈 최적화된 것이다.

[0052] 또한 본원에 기재된 임의의 벡터 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 본원에 개시된다. 일부 양태에서, 조성물은 아쥬반트를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 면역 조절제를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 면역 조절제는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-4-1BB 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 항-OX-40 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0053] 또한 본원에 기재된 임의의 벡터의 카세트 및 서열 번호: 1의 서열의 유전자를 포함하는 단리된 뉴클레오티드 서열이 본원에 개시되며, 선택적으로 상기 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬치 아데노바이러스 ITR, E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자로 이루어진 군으로부터 선택되고, 선택적으로 뉴클레오티드 서열은 cDNA이다.

[0054] 또한 본원에 기재된 임의의 단리된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 세포가 본원에 개시되며, 선택적으로 상기 세포는 CHO, HEK293 또는 그의 변이체, 911, HeLa, A549, LP-293, PER.C6, 또는 AE1-2a 세포이다.

[0055] 또한 본원에 기재된 임의의 단리된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터가 개시된다.

[0056] 또한 본원에 기재된 임의의 벡터 또는 조성물 및 사용 설명서를 포함하는 키트가 본원에 개시되어 있다.

[0057] 또한 본 명세서에 기재된 임의의 벡터 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 본 명세서에 개시된다. 일부 양태에서, 벡터 또는 조성물은 근육내 (IM), 피내 (ID), 또는 피하 (SC) 투여된다. 일부 양태에서, 면역 조절제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 선택적으로 상기 면역 조절제는 벡터 또는 제약 조성물의 투여 전, 동시, 또는 후에 투여된다. 일부 양태에서, 면역 조절제는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-4-1BB 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 또는 항-OX-40 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 면역 조절제는 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 피내 (ID), 또는 피하 (SC) 투여된다. 일부 양태에서, 피하 투여는 상기 조성물 또는 약제학적 조성물 투여 부위 근처에서 또는 하나 이상의 벡터 또는 조성물 배수 림프절에 이웃하여 이루어진다.

[0058] 일부 양태에서, 방법은 대상에게 두 번째 백신 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 두 번째 백신 조성물은 본원에 기재된 임의의 벡터 또는 조성물의 투여 전에 투여되는 것이다. 일부 양태에서, 두 번째 백신 조성물은 본원에 기재된 임의의 벡터 또는 조성물의 투여 후에 투여되는 것이다. 일부 양태에서, 두 번째 백신 조성물은 본원에 기재된 임의의 벡터 또는 조성물과 동일한 것이다. 일부 양태에서, 두 번째 백신 조성물은 본원에 기재된 임의의 벡터 또는 조성물과 상이한 것이다. 일부 양태에서, 두 번째 백신 조성물은 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 자기-증폭 RNA (samRNA) 벡터를 포함하는 것이다. 일부 양태에서, samRNA 벡터에 의해 인코딩되는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열은 상기 벡터 청구항 중 어느 하나의 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열 중 적어도 하나와 동일한 것이다.

[0059] 또한 아데노바이러스 벡터 또는 침팬지 아데노바이러스 벡터를 포함하는 플라스미드 서열을 얻는 단계; 플라스미드 서열을 하나 이상의 숙주 세포로 형질감염시키는 단계; 및 하나 이상의 숙주 세포로부터 벡터를 분리하는 단계를 포함하는, 상기 벡터 청구항 중 어느 하나의 벡터를 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 양태에서,

분리 단계는 하나 이상의 숙주 세포를 용해하여 벡터를 포함하는 세포 용해물을 얻는 단계; 및 세포 용해물 및 선택적으로 하나 이상의 숙주 세포를 배양하는 데 사용되는 배지로부터 벡터를 정제하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 플라스미드 서열은 DNA 재조합 또는 박테리아 재조합 또는 전체 게놈 DNA 합성 또는 박테리아 세포에서 합성된 DNA의 증폭을 통한 전체 게놈 DNA 합성을 사용하여 생성되는 것이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 숙주 세포는 CHO, HEK293 또는 그의 변이체, 911, HeLa, A549, LP-293, PER.C6, 및 AE1-2a 세포 중 적어도 하나이다. 일부 양태에서, 세포 용해물로부터 벡터를 정제하는 단계는 크로마토그래피 분리, 원심분리, 바이러스 침전, 및 여과 중 하나 이상을 포함하는 것이다.

[0060] 또한 바이러스를 생산하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 바이러스는 본원에 기재된 임의의 벡터를 사용하여 생산된다. 일부 양태에서, 바이러스의 생산은 부분적으로 결손된 E4 유전자가 없는 벡터를 사용하여 생산된 바이러스의 생산에 비해 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하는 벡터를 사용하여 증가되는 것이다. 일부 양태에서, 바이러스의 감염 단위 역가는 부분적으로 결손된 E4 유전자가 없는 벡터를 사용하여 생성된 바이러스의 감염 단위 역가에 비해 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하는 벡터를 사용하여 증가되는 것이다. 일부 양태에서, 증가된 생산은 부분적으로 결손된 E4 유전자가 없는 벡터를 사용한 생산에 비해 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 또는 적어도 9배 증가되는 것이다. 일부 양태에서, 증가된 생산은 부분적으로 결손된 E4 유전자가 없는 벡터를 사용한 생산에 비해 적어도 10배, 적어도 18배, 적어도 20배, 적어도 25배, 또는 적어도 27배 증가되는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0061] 본 발명의 이와 같은 및 기타 특징, 측면 및 이점은 다음의 설명 및 첨부된 도면과 관련하여 더 잘 이해될 것이다:

도면 (도) 1은 시험관내 T 세포 활성 검사의 전개를 도시한다. 항원 제시 세포에 백신 카세트의 전달이 구별되는 펩티드 항원의 발현, 가공 및 MHC-제한된 제시를 야기하는 검사의 도식. 상기 특이적 펩티드-MHC 조합에 어울리는 T 세포 수용체로 조작된 리포터 T 세포는 활성화됨으로써, 루시퍼라제 발현을 초래한다.

도 2a는 짧은 카세트 중 링커 서열의 평가를 묘사하고, 서로에 대해 동일한 위치에서 연결되는, 2개의 보편적 부류 II MHC 에피토프(MHC-II)가 뒤따르는, 5개 부류 I MHC-제한 에피토프(에피토프 1~5)를 도시한다. 상이한 링커들을 사용하여 다양한 반복(iteration)이 생성되었다. 일부 경우에, 상기 T 세포 에피토프는 서로 직접적으로 연결된다. 다른 경우에, 상기 T 세포 에피토프는 그것의 자연적인 서열이 일측 또는 양측에 있다. 기타 반복(iteration)의 경우, 상기 T 세포 에피토프는 비자연적인 서열 AAY, RR, 및 DPP에 의해 연결된다.

도 2b는 짧은 카세트 중 링커 서열의 평가를 묘사하고, 상기 짧은 카세트에 내재된 T 세포 에피토프에 대한 서열 정보를 도시한다. 도는 출현 순서대로 각각 서열 번호 29365-29366, 29369, 29368, 29367 및 29494-29495를 개시한다.

도 3은 백신 카세트를 모형화하기 위해 첨가된 세포 표적화 서열의 평가를 도시한다. 상기 표적화 카세트는 유비퀴틴(Ub), 신호 펩티드(SP) 및/또는 막통과(TM) 영역으로 짧은 카세트 디자인을 연장시키고, 상기 5개 표지자 인간 T 세포 에피토프(에피토프 1~5) 또한 2개의 마우스 T 세포 에피토프 SIINFEKL(서열번호: 29362) (SII) 및 SPSYAYHQF(서열번호: 29363) (A5)의 측면을 특별히 포함하고, 양측 상(25mer)의 T 세포 에피토프에 측접하는 상기 비자연적 링커 AAY- 또는 자연적 링커를 사용한다.

도 4는 짧은 카세트 중 링커 서열의 생체내 평가를 도시한다. A) HLA-A2 형질전환 마우스를 사용한 백신 카세트의 생체내 평가의 실험 디자인.

도 5a는 긴 21-mer 카세트에서 에피토프 위치의 영향의 생체내 영향을 묘사하고, 긴 카세트의 디자인이 25-mer 자연적 서열에 함유된 추가의 공지된 T 세포 부류 I 에피토프(에피토프 6 내지 21)에 의해 간격이 벌어진, 그것의 25-mer 자연적 서열(링커 = 자연적 측접 서열)에 함유된 5개 표지자 부류 I 에피토프(에피토프 1 내지 5), 및 2개의 보편적 부류 II 에피토프(MHC-II0)(상기 부류 I 에피토프의 상대적 위치가 변형됨)를 수반함을 도시한다.

도 5b는 긴 21-mer 카세트에서 에피토프 위치의 영향의 생체내 평가를 묘사하고, 사용된 T 세포 에피토프에 대한 서열 정보를 도시한다. 도는 출현 순서대로 각각 서열 번호 29365-29366, 29369, 29368, 29367, 29496-29498, 29370 및 29499-29510을 개시한다.

도 6a는 임상전 IND-활성(enabling) 연구를 위한 최종 카세트 디자인을 묘사하고, 상기 최종 카세트의 디자인이

2개 보편적 MHC 부류 II 에피토프를 비롯하여, 25-mer 자연적 서열(링커 = 자연적 측접 서열)에 함유된 20개 MHC I 에피토프(6개 비-인간 유인원(NHP) 에피토프, 5개 인간 에피토프, 9 쥣과 에피토프로 구성됨)를 포함함을 도시한다.

도 6b는 임상전 IND-활성 연구를 위한 최종 카세트 디자인을 도시하고, 2개의 보편적 MHC 부류 II 에피토프 PADRE 및 파상풍 변독소의 서열 뿐만 아니라 비인간 유인원, 마우스 및 인간 기원의 부류 I MHC 상에 제시되는 사용 T 세포 에피토프에 대한 서열 정보를 도시한다. 도는 출현 순으로 각각 서열 번호 29426-29431, 29362-29363, 29456, 29511, 29460-29462, 29458-29459, 29367-29369, 29365-29366, 29494 및 29512를 개시한다.

도 7a는 형질주입 후 ChAdV68.4WTnt.GFP 바이러스 생산을 도시한다. HEK293A 세포는 인산칼슘 프로토콜을 사용하여 ChAdV68.4WTnt.GFP DNA로 형질주입되었다. 바이러스성 복제가 형질주입 후 10일차에 관찰되었고, ChAdV68.4WTnt.GFP 바이러스성 플라크가 광현미경(40x 배율)을 사용하여 시각화되었다.

도 7b는 형질주입 후 ChAdV68.4WTnt.GFP 바이러스 생산을 도시한다. HEK293A 세포가 인산칼슘 프로토콜을 사용하여 ChAdV68.4WTnt.GFP DNA로 형질주입되었다. 바이러스성 복제가 형질주입 후 10일차에 관찰되었고, ChAdV68.4WTnt.GFP 바이러스성 플라크가 형광현미경(40x 배율)을 사용하여 시각화되었다.

도 7c는 형질주입 후 ChAdV68.4WTnt.GFP 바이러스 생산을 도시한다. HEK293A 세포가 인산칼슘 프로토콜을 사용하여 ChAdV68.4WTnt.GFP DNA로 형질주입되었다. 바이러스성 복제가 형질주입 후 10일차 관찰되었고, ChAdV68.4WTnt.GFP 바이러스성 플라크가 형광현미경(100x 배율)을 사용하여 시각화되었다.

도 8a는 형질주입 후 ChAdV68.5WTnt.GFP 바이러스 생산을 도시한다. HEK293A 세포가 리포펙타민 프로토콜을 사용하여 ChAdV68.5WTnt.GFP DNA로 형질주입되었다. 바이러스성 복제(플라크)가 형질주입 후 10일차에 관찰되었다. 용해물이 만들어지고 T25 플라스크의 293A 세포를 재감염시키는데 사용되었다. 3일 후, 광현미경(40x 배율)을 사용하여 ChAdV68.5WTnt.GFP 바이러스성 플라크가 시각화 및 촬영되었다.

도 8b는 형질주입 후 ChAdV68.5WTnt.GFP 바이러스 생산을 도시한다. HEK293A 세포가 리포펙타민 프로토콜을 사용하여 ChAdV68.5WTnt.GFP DNA로 형질주입되었다. 바이러스성 복제(플라크)가 형질주입 후 10일차에 관찰되었다. 용해물이 만들어지고 T25 플라스크의 293A 세포를 재감염시키는데 사용되었다. 3일 후, 형광현미경(40x 배율)을 사용하여 ChAdV68.5WTnt.GFP 바이러스성 플라크가 시각화 및 촬영되었다.

도 8c는 형질주입 후 ChAdV68.5WTnt.GFP 바이러스 생산을 도시한다. HEK293A 세포가 리포펙타민 프로토콜을 사용하여 ChAdV68.5WTnt.GFP DNA로 형질주입되었다. 바이러스성 복제(플라크)가 형질주입 후 10일차에 관찰되었다. 용해물이 만들어지고 T25 플라스크의 293A 세포를 재감염시키는데 사용되었다. 3일 후, 형광현미경(100x 배율)을 사용하여 ChAdV68.5WTnt.GFP 바이러스성 플라크가 시각화 및 촬영되었다.

도 9는 바이러스성 입자 생산 도식을 도시한다.

도 10은 알파바이러스 유래 VEE 자기복제 RNA(srRNA) 벡터를 도시한다.

도 11은 VEE-루시퍼라제 srRNA로 C57BL/6J 마우스 접종 후 생체내 리포터 발현을 도시한다. 다양한 시점에 VEE-루시퍼라제 srRNA(마우스 한 마리당, 10ug 양측 근육내 주사, MC3으로 캡슐화됨)로 C57BL/6J 마우스의 면역화 이후 루시퍼라제 신호의 대표적 이미지가 도시된다.

도 12a는 B16-OVA 종양 보유 마우스에서 MC3 LNP로 제형화된 VEE srRNA로 면역화하고 14일 후 측정된 T-세포 반응를 도시한다. B16-OVA 종양 보유 C57BL/6J 마우스에 VEE-루시퍼라제 srRNA(대조군), VEE-UbAAY srRNA(Vax), VEE-루시퍼라제 srRNA 및 항-CTLA-4(aCTLA-4) 또는 VEE-UbAAY srRNA 및 항-CTLA-4(Vax+aCTLA-4) 10ug을 주사하였다. 이와 더불어, 모든 마우스에 7일차에 항-PD1 mAb 처리를 실시하였다. 각 그룹은 마우스 8마리로 이루어졌다. 면역화 후 14일차에 마우스를 희생시키고, 비장 및 림프절을 수거하였다. SIINFEKL(서열번호: 29362)-특이적 T-세포 반응을 IFN-감마 ELISPOT로 분석하였고, 비장세포 106개 당 점형 세포(SFC)로 보고된다. 선들은 중간값을 나타낸다.

도 12b는 B16-OVA 종양 보유 마우스에서 MC3 LNP로 제형화된 VEE srRNA로 면역화한 후 14일차에 측정된 T-세포 반응을 도시한다. B16-OVA 종양 보유 C57BL/6J 마우스에 VEE-루시퍼라제 srRNA(대조군), VEE-UbAAY srRNA(Vax), VEE-루시퍼라제 srRNA 및 항-CTLA-4(aCTLA-4) 또는 VEE-UbAAY srRNA 및 항-CTLA-4(Vax+aCTLA-4) 10ug을 주사하였다. 덧붙여, 모든 마우스를 7일차에 항-PD1 mAb로 처리하기 시작하였다. 각 그룹은 마우스 8마리로 이루어졌다. 면역화 후 14일차에 마우스를 희생시키고, 비장 및 림프절을 수거하였다. SIINFEKL(서열번호: 29362)-특이적 T-세포 반응을 MHCI-오량체 염색에 의해 분석하였고, CD8 양성 세포의 백분율로 오량체 양성 세

포로 보고되었다. 선들은 중간값을 나타낸다.

도 13a는 B16-OVA 종양 보유 마우스에서 비상동 프라임/부스트 이후 항원-특이적 T-세포 반응을 도시한다. B16-OVA 종양 보유 C57BL/6J 마우스에 GFP(Ad5-GFP)를 발현하는 아데노바이러스를 주사하고, MC3 LNP(대조군) 또는 Ad5-UbAAY와 함께 제형화된 VEE-루시퍼라제 srRNA로 부스트시키고, VEE-UbAAY srRNA(Vax)로 부스트시켰다. 상기 대조군 및 Vax 그룹 양쪽 모두 IgG 대조군 mAb로 처리하였다. 제3 그룹을 항-CTLA-4(aCTLA-4)와 조합하여 Ad5-GFP 프라임/VEE-루시퍼라제 srRNA 부스트로 처리한 반면, 제4 그룹은 항-CTLA-4(Vax+aCTLA-4)와 조합하여 Ad5-UbAAY 프라임/VEE-UbAAY 부스트로 처리하였다. 덧붙여, 모든 마우스를 21일차에 항-PD-1 mAb로 처리하기 시작하였다. T-세포 반응을 IFN-감마 ELISPOT로 측정하였다. 아데노바이러스로의 면역화 이후 14일차에 마우스를 희생시키고, 비장 및 림프절을 수거하였다.

도 13b는 B16-OVA 종양 보유 마우스에서 비상동 프라임/부스트 이후 항원-특이적 T-세포 반응을 도시한다. B16-OVA 종양 보유 C57BL/6J 마우스에 GFP(Ad5-GFP)를 발현하는 아데노바이러스를 주사하고, MC3 LNP(대조군) 또는 Ad5-UbAAY와 함께 제형화된 VEE-루시퍼라제 srRNA로 부스트하고, VEE-UbAAY srRNA(Vax)로 부스트하였다. 상기 대조군 및 Vax 그룹 양쪽 모두 IgG 대조군 mAb로 처리하였다. 제3 그룹은 항-CTLA-4(aCTLA-4)과 조합하여 Ad5-GFP 프라임/VEE-루시퍼라제 srRNA 부스트로 처리한 반면, 제4 그룹은 항-CTLA-4(Vax+aCTLA-4)와 조합하여 Ad5-UbAAY 프라임/VEE-UbAAY 부스트로 처리하였다. 덧붙여, 모든 마우스를 21일차에 항-PD-1 mAb로 처리하기 시작하였다. T-세포 반응을 IFN-감마 ELISPOT으로 측정하였다. 아데노바이러스로 면역화 후 14일차에, 그리고 srRNA로 부스트 후 14일차에(프라임 후 28일차) 마우스를 희생시키고 비장 및 림프절을 수거하였다.

도 13c는 B16-OVA 종양 보유 마우스에서 비상동 프라임/부스트 이후 항원-특이적 T-세포 반응을 도시한다. B16-OVA 종양 보유 C57BL/6J 마우스에 GFP(Ad5-GFP)를 발현하는 아데노바이러스를 주사하고, MC3 LNP(대조군) 또는 Ad5-UbAAY와 함께 제형화된 VEE-루시퍼라제 srRNA로 부스트하고, VEE-UbAAY srRNA(Vax)로 부스트하였다. 상기 대조군 및 Vax 그룹 양쪽 모두 IgG 대조군 mAb로 처리하였다. 제3 그룹은 항-CTLA-4(aCTLA-4)과 조합하여 Ad5-GFP 프라임/VEE-루시퍼라제 srRNA 부스트로 처리한 반면, 제4 그룹은 항-CTLA-4(Vax+aCTLA-4)와 조합하여 Ad5-UbAAY 프라임/VEE-UbAAY 부스트로 처리하였다. 덧붙여, 모든 마우스를 21일차에 항-PD-1 mAb로 처리하기 시작하였다. T-세포 반응을 MHC 부류 I 오량체 염색으로 측정하였다. 아데노바이러스로 면역화 후 14일차에 마우스를 희생시키고 비장 및 림프절을 수거하였다.

도 13d는 B16-OVA 종양 보유 마우스에서 비상동 프라임/부스트 이후 항원-특이적 T-세포 반응을 도시한다. B16-OVA 종양 보유 C57BL/6J 마우스에 GFP(Ad5-GFP)를 발현하는 아데노바이러스를 주사하고, MC3 LNP(대조군) 또는 Ad5-UbAAY와 함께 제형화된 VEE-루시퍼라제 srRNA로 부스트하고, VEE-UbAAY srRNA(Vax)로 부스트하였다. 상기 대조군 및 Vax 그룹 양쪽 모두 IgG 대조군 mAb로 처리하였다. 제3 그룹은 항-CTLA-4(aCTLA-4)과 조합하여 Ad5-GFP 프라임/VEE-루시퍼라제 srRNA 부스트로 처리한 반면, 제4 그룹은 항-CTLA-4(Vax+aCTLA-4)와 조합하여 Ad5-UbAAY 프라임/VEE-UbAAY 부스트로 처리하였다. 덧붙여, 모든 마우스를 21일차에 항-PD-1 mAb로 처리하기 시작하였다. T-세포 반응을 MHC 부류 I 오량체 염색으로 측정하였다. 아데노바이러스로 면역화 후 14일차에, 그리고 srRNA로 부스트 후 14일차에(프라임 후 28일차) 마우스를 희생시키고 비장 및 림프절을 수거하였다.

도 14a는 CT26(Balb/c) 종양 보유 마우스에서 비상동 프라임/부스트 후 항원-특이적 T-세포 반응을 도시한다. 마우스를 MC3 LNP(대조군)와 함께 제형화되거나 또는 Ad5-UbAAY로 프라임된 VEE-루시퍼라제 srRNA로 아데노바이러스 프라임 후 15일차에 Ad5-GFP 로 면역화 및 부스트하였고, VEE-UbAAY srRNA(Vax)로 부스트하였다. 상기 대조군 및 Vax 그룹 양쪽 모두 IgG 대조군 mAb로 처리하였다. 별도의 그룹에 항-PD-1(aPD1)와 조합하여 Ad5-GFP/VEE-루시퍼라제 srRNA 프라임/부스트를 투여한 반면, 제4 그룹에는 항-PD-1 mAb(Vax+aPD1)과 조합하여 Ad5-UbAAY/VEE-UbAAY srRNA 프라임/부스트를 투여하였다. 상기 AH1 펩티드에 대한 T-세포 반응을 IFN-감마 ELISPOT를 사용하여 측정하였다. 아데노바이러스로 면역화 후 12일차에 마우스를 희생시키고, 비장 및 림프절을 수거하였다.

도 14b는 CT26(Balb/c) 종양 보유 마우스에서 비상동 프라임/부스트 후 항원-특이적 T-세포 반응을 도시한다. 마우스를 MC3 LNP(대조군)와 함께 제형화되거나 또는 Ad5-UbAAY로 프라임된 VEE-루시퍼라제 srRNA로 아데노바이러스 프라임 후 15일차에 Ad5-GFP 로 면역화 및 부스트하였고, VEE-UbAAY srRNA(Vax)로 부스트하였다. 상기 대조군 및 Vax 그룹 양쪽 모두 IgG 대조군 mAb로 처리하였다. 별도의 그룹에 항-PD-1(aPD1)와 조합하여 Ad5-GFP/VEE-루시퍼라제 srRNA 프라임/부스트를 투여한 반면, 제4 그룹에는 항-PD-1 mAb(Vax+aPD1)과 조합하여 Ad5-UbAAY/VEE-UbAAY srRNA 프라임/부스트를 투여하였다. 상기 AH1 펩티드에 대한 T-세포 반응을 IFN-감마 ELISPOT를 사용하여 측정하였다. 아데노바이러스로 면역화 후 12일차에 그리고 srRNA로 부스트 후 6일차(프라임

후 21일차)에 마우스를 희생시키고, 비장 및 림프절을 수거하였다.

도 15는 마우스에서 마우스 종양 항원에 대한 T-세포 반응을 유발시키는 ChAdV68을 도시한다. 마우스를 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer로 면역화하고, MHC 부류 I 에피토프 SIINFEKL(서열번호: 29362)(OVA)에 대한 T-세포 반응을 C57BL/6J 암컷 마우스에서 측정하고, MHC 부류 I 에피토프 AH1-A5를 Balb/c 마우스에서 측정하였다. 10^6개 비장세포 당 평균 점 형성 세포(SFCs) 개수를 ELISpot 검정에서 측정하여 제시하였다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.

도 16은 ChAdV6, ChAdV+항-PD-1, srRNA, srRNA+항-PD-1, 또는 단일 항-PD-1 중 하나로 단일 면역화 이후 CT26 종양 모형에서 세포 면역 반응을 도시한다. 각 대조군에서 항원-특이적 IFN-감마 생산을 6마리 마우스의 비장세포에 ELISpot을 사용하여 측정하였다. 결과는 10^6개 비장세포 당 점 형성 세포(SFC)로 제시하였다. 수평선은 각 군에 대한 중간값을 가리킨다. P값은 Dunnett's 다중 비교검사를 사용하여 결정하였다; *** P<0.0001, **P<0.001, *P<0.05. ChAdV= ChAdV68.5WTnt.MAG25mer; srRNA= VEE-MAG25mer srRNA.

도 17은 ChAdV6, ChAdV+항-PD-1, srRNA, srRNA+항-PD-1, 또는 단일 항-PD-1중 하나로 단일 면역화 후 CT26 종양 모형에서 CD8 T-세포 반응을 도시한다. ICS를 사용하여 CD8 T 세포에서 항원-특이적 IFN-감마 생산을 측정하고, 결과는 총 CD8 T 세포의 백분율로 표현된 항원-특이적 CD8 T 세포로 제시하였다. 수평선이 각 군의 중간값을 가리킨다. P값은 Dunnett's 다중 비교검사를 사용하여 결정하였다; *** P<0.0001, **P<0.001, *P<0.05. ChAdV= ChAdV68.5WTnt.MAG25mer; srRNA= VEE-MAG25mer srRNA.

도 18은 ChAdV/srRNA 비상동 프라임/부스트, srRNA/ChAdV 비상동 프라임/부스트, 또는 srRNA/srRNA 상동 프라이머/부스트로 면역화 후 CT26 종양 모형에서 종양 성장을 도시한다. 또한 프라임 및 부스트 중 항-PD1의 투여와 함께 또는 그것의 투여 없이 프라임/부스트 면역화에서 비교를 묘사하였다. 주 2회 종양체적을 측정하였고, 평균 종양 체적을 연구 시작 후 21일동안 제시하였다. 연구 개시에 그룹당 마우스 22~28마리로 시작하였다. 오차 막대는 평균값 표준 오차(SEM)를 나타낸다. P값은 Dunnett's 검사를 사용하여 결정하였다; *** P<0.0001, **P<0.001, *P<0.05. ChAdV= ChAdV68.5WTnt.MAG25mer; srRNA= VEE-MAG25mer srRNA.

도 19는 ChAdV/srRNA 비상동 프라임/부스트, srRNA/ChAdV 비상동 프라임/부스트, 또는 srRNA/srRNA 상동 프라이머/부스트로 면역화 이후 CT26 종양 모형에서 생존율을 도시한다. 프라임 및 부스트 중 항-PD1의 투여와 함께 또는 투여 없이 프라임/부스트 면역화의 비교를 묘사하였다. P값은 로그순위(log-rank) 검사를 사용하여 결정하였다; ***P<0.0001, **P<0.001, *P<0.01. ChAdV= ChAdV68.5WTnt.MAG25mer; srRNA= VEE-MAG25mer srRNA.

도 20a는 ELISpot을 사용하여 측정된 항원-특이적 세포 면역 반응을 예시한다. VEE-MAG25mer srRNA-LNP1(30㎍)에 대한 PBMC에서 초기 면역화 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 또는 10주 후 (그룹당 6마리의 붉은털 원숭이) ELISpot을 사용하여 6개의 다른 mamu A01 제한된 에피토프에 대한 항원 특이적 IFN-감마 생산을 측정하였다. 결과는 스택 막대 그래프 형식의 각 에피토프에 대해 10^6PBMC당 평균 스폿 형성 세포 (SFC)로 표시된다. 각 동물의 값은 채혈 전 (0주)의 수준으로 정규화되었다.

도 20b는 ELISpot을 사용하여 측정된 항원-특이적 세포 면역 반응을 예시한다. VEE-MAG25mer srRNA-LNP1(100㎍)에 대한 PBMC에서 6개의 다른 mamu A01 제한된 에피토프에 대한 항원 특이적 IFN-감마 생산을 초기 면역화 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 또는 10주 후 (그룹당 6마리의 붉은털 원숭이) ELISpot을 사용하여 측정하였다. 결과는 스택 막대 그래프 형식의 각 에피토프에 대해 10^6PBMC당 평균 스폿 형성 세포 (SFC)로 표시된다. 각 동물에 대한 값은 채혈 전 (0주)의 수준으로 정규화되었다.

도 20c는 ELISpot을 사용하여 측정된 항원-특이적 세포 면역 반응을 예시한다. VEE-MAG25mer srRNA-LNP2(100㎍) 상동 프라임/부스트에 대한 PBMC에서 6개의 다른 mamu A01 제한된 에피토프에 대한 항원 특이적 IFN-감마 생산을 초기 면역화 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 또는 10주 후 (그룹당 6마리의 붉은털 원숭이) ELISpot을 사용하여 측정하였다. 결과는 스택 막대 그래프 형식의 각 에피토프에 대해 10^6PBMC당 평균 스폿 형성 세포 (SFC)로 표시된다. 각 동물의 값은 채혈 전 (0주)의 수준으로 정규화되었다.

도 20d는 ELISpot을 사용하여 측정된 항원-특이적 세포 면역 반응을 예시한다. 6개의 다른 mamu A01 제한된 에피토프에 대한 항원 특이적 IFN-감마 생산은 초기 면역화 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 또는 10주 후에 ELISpot을 사용하여 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer /VEE-MAG25mer srRNA 이종 프라임/부스트 그룹에 대한 PBMC에서 측정되었다 (그룹당 6마리의 붉은털 원숭이). 결과는 스택 막대 그래프 형식의 각 에피토프에 대해 10^6PBMC당 평균 스폿 형

성 세포 (SFC)로 표시된다. 각 동물의 값은 채혈 전 (0주)의 수준으로 정규화되었다.

도 21은 ELISpot을 이용하여 측정한 항원 특이적 세포 면역 반응을 나타낸다. 6개의 상이한 mamu A01 제한된 에피토프에 대한 항원 특이적 IFN-감마 생산은 면역화 전 및 초기 면역화 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24주 후에 ELISpot을 사용한 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer /VEE-MAG25mer srRNA 이종 프라임/부스트 요법으로 면역화한 후 PBMC에서 측정되었다. 결과는 누적 막대 그래프 형식에서 각 에피토프 (그룹당 6마리의 붉은털 원숭이)에 대한 10^6 PBMC당 평균 반점 형성 세포 (SFC)로 표시된다.

도 22는 ELISpot을 이용하여 측정한 항원 특이적 세포 면역 반응을 나타낸 것이다. 6개의 상이한 mamu A01 제한된 에피토프에 대한 항원-특이적 IFN-감마 생산은 면역화 전 및 초기 면역화 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15주 후에 ELISpot을 사용한 VEE-MAG25mer srRNA LNP2 상동 프라임/부스트 요법으로 면역화한 후 PBMC에서 측정되었다. 결과는 누적 막대 그래프 형식에서 각 에피토프 (그룹당 6마리의 붉은털 원숭이)에 대한 10^6 PBMC당 평균 반점 형성 세포 (SFC)로 표시된다.

도 23은 ELISpot을 이용하여 측정한 항원 특이적 세포 면역 반응을 나타낸다. 6개의 다른 mamu A01 제한된 에피토프에 대한 항원 특이적 IFN-감마 생산은 면역화 전 및 초기 면역화 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15주 후에 ELISpot을 사용한 VEE-MAG25mer srRNA LNP1 상동 프라임/부스트 요법으로 면역화한 후 PBMC에서 측정되었다. 결과는 누적 막대 그래프 형식에서 각 에피토프 (그룹당 6마리의 붉은털 원숭이)에 대한 10^6PBMC당 평균 반점 형성 세포 (SFC)로 표시된다.

도 24a는 Promega의 동적 범위 표준으로부터 생성된 예시적인 펩티드 스펙트럼을 나타낸다.

도 24B는 Promega의 동적 범위 표준으로부터 생성된 예시적인 펩티드 스펙트럼을 나타낸다.

도 25는 정제되지 않은 풀링된 바이러스와 비교하여 8개의 선택된 ChAdV68-MAG 빠르게 성장하는 플라크의 IU 역가에 의해 평가된 생산성을 나타낸다. 그래프의 열 위의 숫자는 0.1의 MOI에서 통제된 감염에서 풀링된 바이러스에 대한 배수 개선을 나타낸다.

도 26은 클론 1A에서 확인된 E4 유전자좌 및 E4orf2-E4orf4 사이의 727 bp 결실의 개략도를 보여준다.

도 27은 바이러스 플러스 및 마이너스 E4 결손의 바이러스 생산성을 나타낸다. 막대 위의 숫자는 E4가 결손되지 않은 바이러스에 비해 개선된 배수를 나타낸다. ChAdV68-MAG와 ChAdV68-MAG-E4 바이러스의 비교를 3개의 개별 경우에 수행하였다. 각각의 경우 1.0의 MOI에서 두 바이러스 모두에 대한 400 mL 생산 실행이 수행되었다. 바이러스 입자 (VP) 역가 (왼쪽 패널) 및 감염 단위 (IU) 역가 (오른쪽 패널)가 표시된다.

도 28은 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer ("MAG") 및 ChAdV68-MAG-E4 결손 ("MAG-E4") 바이러스로 감염된 세포에서 토끼 항-부류 II 에피토프 항체 발현을 사용한 MAG 발현의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다. 샘플은 플러스 및 마이너스 기호로 표시된 대로 프로테아좀 억제제, MG-132의 유무에 관계없이 처리되었다.

도 29는 30 (L), 40 (XL) 또는 50 (XXL)개의 에피토프를 갖는 대형 항원 카세트에 대한 다양한 종으로부터의 모델 에피토프의 일반적 조직화를 도시한다.

도 30은 ChAd 벡터가 모든 카세트에 대해 공통적인 서열을 인식하는 항-부류 II (PADRE) 항체를 사용한 상기 웨스턴 블롯에 의해 지시된 바와 같이 긴 카세트를 발현함을 보여준다. HEK293 세포를 가변적 크기의 대형 카세트를 발현하는 ChAdV68 벡터로 감염시켰다 (ChAdV68 -50XXL, ChAdV68 -40XL & ChAdV68 -30L). 감염을 0.2의 MOI로 셋업하였다. 감염 24시간 후 MG132 프로테아솜 억제제를 감염된 웰의 세트에 첨가하였다 (플러스 부호로 나타냄). 바이러스 처리된 웰의 또 다른 세트는 MG132로 처리하지 않았다 (마이너스 부호로 나타냄). 감염되지 않은 HEK293 세포 (293F)를 음성 대조군으로서 사용하였다. 감염 48시간 후 세포 펠릿을 수확하고, SDS/PAGE 전기영동 및 토끼 항-부류 II PADRE 항체를 사용한 면역블롯팅에 의해 분석하였다. HRP 항-토끼 항체 및 ECL 화학발광 기질을 검출에 사용하였다.

도 31은, ICS에 의해 AH1 (상단) 및 SIINFEKL(서열번호: 29362)(하단)에 대하여 검출된, ChAdV68 대형 카세트 면역화된 마우스에서의 CD8+ 면역 반응을 나타낸다. 데이터는 총 CD8 세포에 대한 %로서 모델 에피토프에 대한 IFNg+ 세포로서 제시되어 있다.

도 32는, ChAdV68 대형 카세트 백신접종 후 LD-AH1+ (상단) 및 Kb-SIINFEKL(서열번호: 29362)+ (하단) 사량체에 대한 CD8+ 반응을 나타낸다. 데이터는 모델 사량체 펩티드 복합체에 대하여 반응성인 총 CD8 세포에 대한 %

로서 제시되어 있다. 터키(Tukey) 시험을 사용한 ANOVA에 의해 *p<0.05, **p<0.01. 모든 p-값이 MAG 20-항원 카세트와 비교되었다.

도 33은, ICS에 의해 AH1 (상단) 및 SIINFEKL (서열번호: 29362)(하단)에 대하여 검출된, 알파바이러스 대형 카세트 처리된 마우스에서의 CD8+ 면역 반응을 나타낸다. 데이터는 총 CD8 세포에 대한 %로서 모델 에피토프에 대한 IFNg+ 세포로서 제시되어 있다. 터키 시험을 사용한 ANOVA에 의해 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. 모든 p-값이 MAG 20-항원 카세트와 비교되었다.

도 34는 레서스 마카크(rhesus macaque)에서의 항원-카세트 함유 벡터의 면역원성을 평가하기 위해 사용되는 백신접종 전략을 도시한다. 삼각형은 제0 & 32주에서의 ChAdV68 백신접종 (1e12 vp/동물)을 나타낸다. 원은 제0, 4, 12, 20, 28 & 32주에서의 알파바이러스 백신접종을 나타낸다. 정사각형은 항-CTLA4 항체의 투여를 나타낸다.

도 35는 chAd-MAG 단독 투여된 레서스 마카크에서의 CD8+ 항-에피토프 반응의 시간 코스를 나타낸다 (그룹 4). 평균 SFC/1e6 비장세포가 나타나 있다.

도 36은 IV 전달된 chAd-MAG 플러스 항-CTLA4 항체 (이필리뮤맙) 투여된 레서스 마카크에서의 CD8+ 항-에피토프 반응의 시간 코스를 나타낸다 (그룹 5). 평균 SFC/1e6 비장세포가 나타나 있다.

도 37은 SC 전달된 chAd-MAG 플러스 항-CTLA4 항체 (이필리뮤맙) 투여된 레서스 마카크에서의 CD8+ 항-에피토프 반응의 시간 코스를 나타낸다 (그룹 6). 평균 SFC/1e6 비장세포가 나타나 있다.

도 38은 ELISpot에 의해 측정된 ChAdV68/samRNA 백신 프로토콜에 의해 생성된 항원-특이적 메모리 반응을 나타낸다. 결과는 개개의 점 플롯으로서 제시되어 있고, 여기서 각각의 점은 단일 동물을 나타낸다. 면역화 전 기준선 (좌측 패널) 및 프라이밍 후 18개월에서의 메모리 반응 (우측 패널)이 나타나 있다.

도 39는 조합 사량체 염색 및 CD45RA/CCR7 공동-염색을 사용한 유동 세포계측법에 의한 항원-특이적 CD8+ T-세포의 메모리 세포 표현형화(phenotyping)을 나타낸다.

도 40은 연구 18개월에서의 4개의 Mamu-A*01 사량체+ CD8+ T-세포 집단의 합계 내에서의 메모리 세포 유형의 분포를 나타낸다. 메모리 세포는 하기와 같이 특성화되었다: CD45RA+CCR7+=미접촉(naïve), CD45RA+CCR7-=이펙터 (Teff), CD45RA-CCR7+=중심 메모리 (Tcm), CD45RA-CCR7-=이펙터 메모리 (Tem).

도 41은 CT26 종양-보유 마우스에서 CT26 종양 항원 AH1을 인식하는 CD8+ T 세포의 빈도를 나타낸다. P 값은 터키의 다중 비교 시험과 함께 일원 ANOVA를 사용하여 결정되었다; **P<0.001, *P<0.05. ChAdV= ChAdV68.5WTnt.MAG25mer; aCTLA4=항-CTLA4 항체, 클론 9D9.

도 42a는 ChAdV68-MAG 및 ChAdV68-E4delta-MAG 벡터 처리 Balb/c 마우스에서 AH1 (쥣과 백혈병 바이러스 외피 단백질 gp70의 우세한 에피토프)로 자극한 후 ICS에 의한 IFN-감마 생성을 평가함으로써 CD8+ 면역 반응을 보여준다. Balb/c 마우스는 대퇴사두근 (총 100 uL, 50 uL/다리)에 50 uL의 바이러스를 양측 주사하여 면역화되었다.

도 42b는 6개의 다른 붉은털 원숭이 Mamu-A*01 부류 I 에피토프를 사용한 자극 후 붉은털 원숭이를 2주차에 ChAdV68-CMV-MAG (왼쪽 패널) 및 ChAdV68-E4d-CMT-MAG (오른쪽 패널)로 면역화하고 두 조건 모두 항-CTLA4 항체 (이필리무맙) 투여된 ELISpot에 의한 IFN-감마 생산을 평가함으로써 T 세포 반응을 보여준다.

도 42c는 6개의 다른 붉은털 원숭이 Mamu-A*01 부류 I 에피토프를 사용한 자극 후 붉은털 원숭이를 시간 경과에 따라 ChAdV68-CMV-MAG (왼쪽 패널) 및 ChAdV68-E4d-CMT-MAG (오른쪽 패널)로 면역화하고 두 조건 모두 항-CTLA4 항체 (이필리무맙) 투여된 ELISpot에 의한 IFN-감마 생산을 평가함으로써 T 세포 반응을 보여준다.

도 43은 항원 암호화 백신의 예를 사용한 테트라사이클린 제어 바이러스 생산 시스템에 대한 일반적인 전략을 예시한다.

도 44a는 발현될 프로모터 및 카세트와 관련하여 "TETo" 반응 영역의 배열을 보여주는 개략도를 제시한다.

도 44b는 발현될 프로모터 및 카세트와 관련하여 "CMT" 반응 영역의 배열을 보여주는 개략도를 제시한다.

도 45a는 TETo 서열을 갖는 ChAdV68 벡터로부터 발현된 GFP의 TETr 매개 조절을 나타낸다. GFP는 모 293F 세포주 (왼쪽 패널)에 비해 TETr (클론 17, 오른쪽 패널)을 발현하는 293F 세포에서 상당히 감소한다. 세포를 1의 MOI에서 ChAdV68-TETo-GFP로 감염시키고 24시간 후 GFP를 10X 대물렌즈 하에서 형광 현미경으로 평가하였다.

도 45b는 CMT 서열을 갖는 ChAdV68 벡터로부터 발현된 SEAP의 TETr 매개 조절을 나타낸다. SEAP는 모 293F 세포주 (왼쪽 열)에 비해 TETr (클론 17, 왼쪽에서 두 번째 열)을 발현하는 293F 세포에서 상당히 감소한다. 대조군 발현 카세트를 발현하는 ChAdV68 벡터를 사용하여 배경 신호를 확립하였다 (오른쪽 두 번째 열). 293F 세포를 0.3의 MOI에서 감염시키고 24시간 후 배지를 SEAP 분석 (분비된 알칼리성 포스파타제의 검출을 위한 화학발광 기질을 사용하는 Phospha-LightTM System (Applied Biosystems))을 위해 수확한 후 제조업체 설명에 따랐다.

도 46은 모 293F 계통에서의 생산과 비교하여 293F TETr 억제자 계통 (클론 17)에서 ChAdV68-Teto-MAG 벡터에 대한 바이러스 생산을 나타낸다. 실험은 삼중으로 수행되었다 (실행 1-3). 각 실험에서 400mL의 293F 세포를 약 3의 MOI에서 감염시키고 수확하기 전에 48-72시간 동안 인큐베이션하였다. 바이러스를 2개의 불연속 CsCl 초원심분리 단계로 정제하고 저장 완충액으로 투석하였다. 바이러스 입자는 260 nm에서 흡광도로 측정되었다. 바이러스 입자 (VP; 상단 패널) 및 감염 단위 (IU; 하단 패널) 역가가 표시된다.

도 47a는 정상 293F 세포주에서 동일한 카세트를 갖는 비-조절된 바이러스 ("MAG")에 비해 293F TETr 라인 (클론 17)에서 Tet 조절된 바이러스 ("TETo-MAG")의 전체 생산성을 보여준다. 여러 400 mL 생산 실행 후 원심분리를 수행한 날짜가 표시된다. Tet 조절 바이러스에 의한 배수 개선은 그래프 위의 숫자로 표시된다.

도 47b는 ChAdV68-CMV-TSNA에 대한 ChAdV68-CT-TSNA, ChAdV68-TETo-TSNA, ChAdV68-CMT-TSNA, 및 ChAdV68-E4d-CMT-TSNA 바이러스에 대한 바이러스 생산을 보여준다.

도 47c는 tTS 발현 세포주에서 CMT 반응 영역을 갖는 아데노바이러스 벡터를 사용한 모델 항원 카세트 50XXL 및 M2.2에 대한 바이러스 생산을 보여준다.

도 48은 조절된 벡터 대 비조절된 벡터로 백신 접종 후 항원 특이적 T-세포 반응을 보여준다. ICS를 사용하여 측정한 CD8 T 세포의 항원 특이적 IFN-감마 생산 및 결과는 총 CD8 T 세포의 백분율로 항원 특이적 CD8 T 세포로 표시된다. 수평선으로 표시된 각 그룹의 중앙값. Balb/c 마우스는 정상 CMV 프로모터 (ChAdV-MAG) 또는 TETo 조절 프로모터 (TET-ChAdV-MAG)의 제어 하에 모델 항원 카세트를 발현하는 ChAdV68 백신의 $1x10^{10}$ VP로 면역화되었다. 백신 접종 후 12일째에 비장을 수확하고 단일 세포 현탁액을 만들었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] **상세한 설명**

[0063] **I. 정의**

[0064] 일반적으로, 청구범위 및 명세서에서 사용된 용어는 당업자가 이해하는 명백한 의미를 갖는 것으로 해석되도록 의도된다. 추가의 명확성을 제공하기 위해 특정 용어가 아래에 정의된다. 명백한 의미와 제공된 정의가 상충하는 경우, 제공된 정의가 사용되어야 한다.

[0065] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "항원"은 면역 반응을 유도하는 물질이다. 항원은 신생항원일 수 있다. 항원은 특정 집단, 예를 들어 특정 암 환자 또는 감염된 대상체 집단 사이에서 발견되는 항원인 "공유 항원"일 수 있다. 항원은 감염성 질병 유기체와 연관되거나 이로부터 유래될 수 있다.

[0066] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "신생항원"은 종양 세포에서의 돌연변이 또는 종양 세포에 특이적 번역후 변형을 통해 상응하는 야생형 항원과 구별되도록 하는 적어도 하나의 변경을 갖는 항원이다. 신생항원은 폴리펩티드 서열 또는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 돌연변이는 틀이동 또는 비-틀이동 인델(indel), 미스센스(missense) 또는 논센스 치환, 슬라이스 부위 변경, 게놈 재배열 또는 유전자 융합, 또는 신생ORF를 일으키는 임의의 게놈 또는 발현 변경을 포함할 수 있다. 돌연변이는 또한 접합 변이체를 포함할 수 있다. 종양 세포에 특이적인 번역후 변형은 비정상적인 인산화를 포함할 수 있다. 종양 세포에 특이적인 번역후 변형은 또한 프로테아솜-생성된 스플라이싱된 항원을 포함할 수 있다. 문헌[Liepe 등, A large fraction of HLA class I ligands are proteasome-generated spliced peptides; Science. 2016 Oct 21;354(6310):354-358]를 참조한다. 대상체는 다양한 진단 방법, 예를 들어 아래에 추가로 설명되는 환자 선택 방법을 사용하여 투여를 위해 식별될 수 있다.

[0067] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "종양 항원"은 대상체의 종양 세포 또는 조직에는 존재하지만 대상체의 상응하는 정상 세포 또는 조직에는 존재하지 않는 항원이거나, 또는 정상 세포 또는 조직과 비교하여 종양 세포 또는 암성 조직에서 발현이 변경된 것으로 알려져 있거나 발견 된 폴리펩티드로부터 유래된다.

[0068] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "항원-기반 백신"은 하나 이상의 항원, 예컨대 복수의 항원에 기반을 둔 백신 조성물이다. 본 백신은 뉴클레오티드 기반 (예: 바이러스 기반, RNA 기반 또는 DNA 기반), 단백질 기반 (예: 펩타이드 기반) 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0069] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "후보 항원"은 항원을 나타낼 수 있는 서열을 생성하는 돌연변이 또는 다른 비정상이다.

[0070] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "코딩 영역"은 단백질을 코딩하는 유전자의 부분(들)이다.

[0071] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "코딩 돌연변이"는 코딩 영역에서 발생하는 돌연변이이다.

[0072] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "ORF"는 열린 해독틀을 의미한다.

[0073] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "신생-ORF"는 돌연변이 또는 다른 비정상, 예컨대 스플라이싱으로부터 발생하는 종양-특이적 ORF이다.

[0074] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "미스센스 돌연변이"는 한 아미노산에서 또다른 아미노산으로의 치환을 일으키는 돌연변이이다.

[0075] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "논센스 돌연변이"는 아미노산에서 정지 코돈으로의 치환을 일으키거나 표준 시작 코돈의 제거를 일으키는 돌연변이이다.

[0076] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "틀이동 돌연변이"는 단백질의 프레임에서 변화를 일으키는 돌연변이이다.

[0077] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "인델"은 하나 이상의 핵산의 삽입 또는 결실이다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이, 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 문맥에서의 용어 퍼센트 "동일성"은 하기 설명된 서열 비교 알고리즘 중 하나를 사용하여 (예를 들어, BLASTP 및 BLASTN 또는 숙련된 기술자가 이용할 수 있는 다른 알고리즘) 또는 육안 검사에 의해 측정된 바와 같이, 최대 대응을 위해 비교되고 정렬되는 경우 동일한 비율의 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기의 특정 비율을 갖는 2개 이상의 서열 또는 서브서열을 지칭한다. 적용에 따라, 퍼센트 "동일성"은 예를 들어, 기능성 도메인 상에 비교되는 서열의 영역에 걸쳐 존재할 수 있거나, 대안적으로 비교되는 두 서열의 전장에 걸쳐 존재할 수 있다.

[0079] 서열 비교를 위해, 전형적으로 하나의 서열은 시험 서열이 비교되는 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용할 때, 시험 및 참조 서열이 컴퓨터에 입력되고, 필요하다면 하위서열 좌표가 지정되며, 서열 알고리즘 프로그램 매개변수가 지정된다. 이어서, 서열 비교 알고리즘은 지정된 프로그램 매개변수에 기초하여 참조 서열에 대한 시험 서열(들)에 대한 퍼센트 서열 동일성을 계산한다. 대안적으로, 서열 유사성 또는 비유사성은 특정 뉴클레오티드의 결합된 존재 또는 부재에 의해, 또는 번역된 서열의 경우 선택된 서열 위치에서 아미노산에 의해 확립될 수 있다(예를 들어, 서열 모티프).

[0080] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은, 하기에 의해 진행될 수 있다: 예를 들어 Smith & Waterman (Adv.Appl.Math.2:482 (1981))의 국부 상동성 알고리즘, Needleman & Wunsch(J. Mol. Biol. 48:443 (1970))의 상동성 정렬 알고리즘, Pearson & Lipman (Proc. Nat'l.Acad. Sci. USA 85:2444 (1988))의 유사성 방법의 조사, 이러한 알고리즘의 컴퓨터화된 구현(GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), 또는 육안 검사(참조 일반적으로 Ausubel 등 참조)

[0081] 퍼센트 서열 동일성 및 서열 유사성을 결정하기에 적합한 알고리즘의 한 예는 BLAST 알고리즘이며, 이는 Altschul 등, J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)에 기재되어있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 National Center for Biotechnology 정보을 통해 공개적으로 이용할 수 있다.

[0082] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "비-정지 또는 연속-판독(read-through)"은 천연 정지 코돈의 제거를 일으키는 돌연변이이다.

[0083] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "에피토프"는 항체 또는 T-세포 수용체에 의해 전형적으로 결합된 항원의 특이적인 부분이다.

[0084] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "면역원성"은 예를 들어, T 세포, B 세포 또는 둘 모두를 통해 면역 반응을 유도할 수 있는 능력이다.

[0085] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "HLA 결합 친화성" "MHC 결합 친화성"은 특이적인 항원과 특이적인 MHC 대립유전자 사이의 결합 친화성을 의미한다.

[0086] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "유인물질(bait)"은 샘플로부터 DNA 또는 RNA의 특이적 서열을 풍부하게 하는데 사용되는 핵산 프로브이다.

[0087] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "변이체"는 대상체의 핵산과 대조군으로 사용되는 참조 인간 게놈 간의 차이다.

[0088] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "변이체 호출"은 전형적으로 서열분석으로부터 변이체의 존재를 알고리즘적으로 결정하는 것이다.

[0089] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "다형성"은 생식계열 변이체, 즉 개체의 모든 DNA-보유 세포에서 발견되는 변이체이다.

[0090] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "체세포 변이체"는 개체의 비-생식계열 세포에서 발생하는 변이체이다.

[0091] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "대립유전자"는 유전자의 버전 또는 유전자 서열의 버전 또는 단백질의 버전이다.

[0092] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "HLA 유형"은 HLA 유전자 대립유전자의 보체이다.

[0093] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "논센스-매개된 붕괴" 또는 "NMD"는 조기 중단 코돈으로 인한 세포에 의한 mRNA의 분해이다

[0094] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "몸통 돌연변이(truncal mutation)"는 종양의 발달 초기에 발생하고 종양의 세포의 상당 부분에 존재하는 돌연변이이다.

[0095] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "서브클로날 돌연변이(subclonal mutation)"는 종양의 발생에서 후기에 발생하고 종양 세포의 서브셋에만 존재하는 돌연변이이다.

[0096] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "엑솜(exome)"은 단백질을 코딩하는 게놈의 서브셋이다. 엑솜은 게놈의 집단적인 엑솜일 수 있다.

[0097] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "로지스틱 회귀"는 통계로부터의 2원 데이터에 대한 회귀 모델이며, 종속변수가 1과 같을 확률의 로짓(logit)은 종속 변수의 선형 함수로서 모델링된다.

[0098] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "신경망"은 확률적 구배 강하 및 역-전파를 통해 전형적으로 훈련된 요소별 비선형성이 뒤따르는 선형 변환의 다중 층으로 구성된 분류 또는 회귀에 대한 기작 학습 모델이다.

[0099] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "단백체"는 세포, 세포그룹 또는 개별에 의해 발현 및/또는 번역되는 모든 단백질의 세트이다.

[0100] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "펩타이돔"은 MHC-I 또는 MHC-II에 의해 세포 표면 상에 제시되는 모든 펩티드의 세트이다.

[0101] 펩타이돔은 세포의 특성 또는 세포 집합체(예를 들어, 종양을 포함하는 모든 세포의 펩타이돔의 합체를 의미하는, 종양 펩타이돔)를 지칭할 수 있다.

[0102] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "ELISPOT"은 인간 및 동물에서 면역 반응을 모니터링하는 일반적인 방법인 효소-결합 면역흡착 스폿 분석을 의미한다.

[0103] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "덱스트라머"는 유동 세포계측법에서 항원-특이적 T-세포 염색에 사용되는 덱스트란-기반 펩티드-MHC 다합체이다.

[0104] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "내성 또는 면역 내성"은 하나 이상의 항원, 예를 들어 자기-항원에 대한 면역 비-반응성 상태이다.

[0105] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "중심 내성"은 자기-반응성 T-세포 클론을 결실시키거나 자기-반응성 T-세포 클론을 면역억제성 조절 T-세포(Tregs)로 분화하는 것을 촉진시킴으로써 흉선에서 영향을 받는 내성이다.

[0106] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "말초 내성"은 중심 내성을 견뎌내거나 T-세포가 Treg로 분화되도록 촉진하는 자기 반응성 T-세포를 하향 조절하거나 또는 애네르기화(anergizing)시킴으로써 말초에서 영향을 받는 내

성이다.

[0107] 용어 "샘플"은 정맥천자, 배설, 사정, 마사지, 생검, 침상흡인, 세척 샘플, 스크래핑(scraping), 외과적 절개 또는 개입 또는 당해 분야에 공지된 다른 수단을 포함하는 수단에 의해 대상체에서 채취한 단일 세포 또는 다중 세포 또는 세포 단편 또는 체액의 분취액을 포함할 수 있다.

[0108] 용어 "대상체"는 생체내, 생체외 또는 시험관내, 남성 또는 여성에 관계없이, 세포, 조직 또는 유기체, 인간 또는 비-인간을 포함한다. 용어 대상체는 인간을 포함한 포괄적인 포유동물이다.

[0109] 용어 "포유동물"은 인간과 비-인간을 포함하며, 인간, 비-인간 영장류, 개과, 고양이과, 쥐과, 소, 말 및 돼지를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0110] 용어 "임상 인자"는 대상체의 상태, 예를 들어 질병 활성도 또는 중증도의 척도를 지칭한다. "임상 인자"는 비-샘플 마커, 및/또는 제한없이 연령 및 성별과 같은 대상체의 다른 특성을 포함하여 대상체의 건강 상태의 모든 마커를 포함한다. 임상 인자는 대상체 또는 결정된 조건 하에서의 대상체로부터의 샘플(또는 샘플 모집단)의 평가로부터 얻을 수 있는 스코어, 값 또는 일련의 값일 수 있다. 임상 인자는 또한 마커 및/또는 다른 매개변수, 예컨대 유전자 발현 대리체에 의해 예상될 수 있다. 임상 인자에는 종양 유형, 종양 하위유형 및 흡연 이력이 포함될 수 있다.

[0111] 용어 "유도된"은 예를 들어, RT-PCR을 통해 대상체 조직 또는 샘플(예를 들어, 종양, 세포, 감염된 세포 또는 감염성 질병 유기체)로부터 직접 추출된 서열; 대상체 조직 또는 샘플로부터 직접 추출된 서열; 또는 대상체 조직 또는 샘플을 서열분석하여 예를 들어 당업계에 공지된 다양한 합성 또는 PCR 기반 방법을 통해 서열분석 데이터를 사용하여 핵산 서열을 합성함으로써 얻은 서열 데이터를 지칭한다. "유도된"은 상응하는 천연 감염성 질병 유기체 핵산 서열과 같은 상응하는 천연 핵산 서열과 동일한 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 코돈-최적화된 핵산 서열 변이체와 같은 핵산 서열 변이체를 포함할 수 있다. "유도된"은 또한 천연 폴리펩티드 서열 예컨대, 천연 감염성 질병 유기체 폴리펩티드 서열에 비해 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개) 돌연변이를 갖는 감염성 질병 유기체 폴리펩티드 서열과 같은 변형된 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 변형된 폴리펩타이드 서열은 천연 폴리펩타이드 서열에 비해 하나 이상의 미스센스 돌연변이(예를 들어, 조작된 돌연변이)를 가질 수 있다.

[0112] 용어 "알파바이러스"는 *토가바이러스*과의 구성원을 지칭하고, 양성 감수성 단일 가닥 RNA 바이러스이다. 알파바이러스는 일반적으로 올드 월드, 예컨대 신드비스(Sindbis), 로스 리버(Ross River), 마야로(Mayaro), 치쿤군야(Chikungunya), 및 셈리키 삼림(Semliki Forest) 바이러스, 또는 신규한 월드, 예컨대 동부형마 뇌막염(eastern equine encephalitis), 아우라(Aura), 포트 모건(Fort Morgan), 또는 베네스 웰라형 마뇌염(Venezuelan equine encephalitis) 및 그것의 유도체 균주 TC-83로 분류된다. 알파바이러스는 일반적으로 자체-복제 RNA 바이러스이다.

[0113] 용어 "알파바이러스 백본" 바이러스성 게놈의 자체-복제를 허용하는 알파바이러스의 최소 서열(들)을 지칭한다. 최소 서열은 비구조적 단백질-매개 증폭, 비구조적 단백질 1 (nsP1) 유전자, nsP2 유전자, nsP3 유전자, nsP4 유전자를 위한 보존 서열 및 폴리A 서열, 뿐만 아니라 26S 프로모터 요소를 포함하는 서브게놈 바이러스성 RNA의 발현을 위한 서열을 포함할 수 있다.

[0114] 용어 "비구조적 단백질-매개 증폭을 위한 서열"은 당업계에 잘 알려진 알파바이러스 보존 서열 요소 (CSE)를 포함한다. CSE는 비제한적으로, 알파바이러스 5' UTR, 51-nt CSE, 24-nt CSE, 또는 다른 26S 서브게놈 프로모터 서열, 19-nt CSE, 및 알파바이러스 3' UTR를 포함한다.

[0115] 용어 "RNA 폴리메라아제"는 DNA 주형으로부터 RNA 폴리뉴클레오티드의 생산을 촉매하는 폴리메라아제를 포함한다. RNA 폴리메라아제는 비제한적으로, T3, T7, 및 SP6을 포함하는 박테리오파지 유래 폴리메라아제를 포함한다.

[0116] 용어 "지질"은 소수성 및/또는 양친매성 분자를 포함한다. 지질은 양이온성, 음이온성, 또는 중성일 수 있다. 지질은 합성 또는 천연 유래, 및 일부 경우에 생분해성일 수 있다. 지질은 비제한적으로, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 접합체 (PEG화 지질), 왁스, 오일, 글리세라이드, 지방, 및 지용성 비타민을 포함하여, 콜레스테롤, 인지질, 지질 접합체를 포함할 수 있다. 지질은 디리놀레일메틸- 4-디메틸아미노부티레이트 (MC3) 및 MC3-유사 분자를 포함할 수 있다.

[0117] 용어 "지질 나노입자" 또는 "LNP"는 수성 내부를 둘러싸는 지질 함유 막을 사용하여 형성된 소포 유사 구조를

포함하며, 이는 또한 리포솜으로 지칭된다. 지질 나노입자는 계면활성제에 의해 안정화된 고체 지질 코어를 갖는 지질-기반 조성물을 포함한다. 코어 지질은 지방산, 아실글리세롤, 왁스, 및 이들 계면활성제의 혼합물일 수 있다. 생물학적 막 지질 예컨대 인지질, 스핑고미엘린, 담즙염 (타우로콜린산염 나트륨), 및 스테롤 (콜레스테롤)을 안정화제로서 사용할 수 있다. 지질 나노입자는 비제한적으로, 한정된 비율의 하나 이상의 양이온성, 음이온성, 또는 중성 지질을 포함하여, 한정된 비율의 상이한 지질 분자를 사용하여 형성될 수 있다. 지질 나노입자는 외부-막 셀 내의 분자를 캡슐화할 수 있고 이어서 표적 세포와 접촉시켜 캡슐화된 분자를 숙주 세포의 세포질에 전달할 수 있다. 지질 나노입자는 이들의 표면을 포함하여, 비-지질 분자로 변형되거나 작용화될 수 있다. 지질 나노입자는 단일-층(단일층) 또는 다중-층 (다층)일 수 있다. 지질 나노입자는 핵산과 복합화될 수 있다. 단일층 지질 나노입자는 핵산과 복합화될 수 있으며, 핵산은 수성 내부에 존재한다. 다중층 지질 나노입자는 핵산과 복합화될 수 있으며, 핵산은 수성 내부에 있거나 사이에 형성되거나 사이에 샌드위치된다.

[0118] 약어: MHC: 주요 조직적합성 복합체; HLA: 인간 백혈구 항원, 또는 인간 MHC 유전자좌; NGS: 차세대 염기서열분석; PPV: 양성 예측치; TSNA: 종양-특이적 신생항원; FFPE: 포르말린-고정, 파라핀-내장; NMD: 논센스-매개 감쇠; NSCLC: 비소-세포 폐암; DC: 수지상 세포.

[0119] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥상 다르게 명확히 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 것을 알아야 한다.

[0120] 문맥에서 구체적으로 언급되거나 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "약"은 당업계의 정규 공차 범위 내, 예를 들어 평균의 2 표준 편차 내로 이해된다. 약은 명시된 값의 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 %, 0.1 %, 0.05 % 또는 0.01 % 이내로 이해될 수 있다. 문맥상 달리 명확하지 않으면, 본원에 제공된 모든 수치는 용어에 의해 수정된다.

[0121] 본 명세서에서 직접 정의되지 않은 임의의 용어는 본 발명의 당해 분야 내에서 이해되는 바와 같이 통상적으로 관련된 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 특정한 용어들은 본 발명의 양태의 조성물, 디바이스, 방법 등, 및 이들을 제조하거나 사용하는 방법을 기술할 때 종사자에게 추가적인 지침을 제공하기 위해 본원에 논의된다. 동일한 것을 여러 가지 방법으로 언급할 수 있음이 인정될 것이다. 결과적으로 본원에 언급된 하나 이상의 용어들에 대안적인 언어 및 동의어가 사용될 수 있다. 용어가 본원에서 정교화되거나 논의되는지의 여부는 중요하지 않다. 일부 동의어 또는 대체가능한 방법, 물질 등이 제공된다. 하나 또는 몇 개의 동의어 또는 동등한 표현의 설명은 명백하게 언급하지 않는 한 다른 동의어 또는 동등한 표현의 사용을 배제하지 않는다. 용어들의 예를 포함하는 예들의 사용은 단지 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 양태의 범주 및 의미를 제한하지 않는다.

[0122] 명세서 전체에 인용된 모든 참고문헌, 발행된 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0123] **II. 항원 동정 방법**

[0124] 항원(예를 들어, 종양 또는 감염성 질병 유기체로부터 유래된 항원)을 동정하는 방법은 세포 표면에 제시(예를 들어, 종양 세포, 감염된 세포, 또는 수지상 세포와 같은 전문 항원 제시 세포를 포함하는 면역 세포에서 MHC에 의해 제시)될 가능성이 있고/있거나 면역원성을 가질 가능성이 있는 항원을 동정하는 것을 포함한다. 예를 들어, 이러한 방법은 하기 단계 중 하나를 포함할 수 있다: 종양 세포, 감염된 세포, 또는 감염된 질병유기체로부터 엑솜, 전사체 또는 전체 게놈 뉴클레오티드 염기서열 분석 및/또는 발현 데이터의 적어도 하나를 얻는 단계이되, 상기 뉴클레오티드 서열분석 데이터 및 발현 데이터는 항원 세트의 각각의 펩티드 서열을 나타내는 데이터를 얻는데 사용되는, 단계(예를 들어, 종양 또는 감염된 질병 유기체에서 유래된 항원); 각 항원의 펩티드 서열을 하나 이상의 제시 모델을 입력하여 각각의 항원이 대상체의 종양 세포 또는 감염된 세포와 같은 세포 표면 상의 하나 이상의 MHC 대립유전자에 의해 제시될 수치 가능성 세트를 생성하는 단계, 상기 수치적 가능성 세트는 적어도 수신된 질량 분석 데이터에 기초하여 동정되며; 및 선택된 항원 세트를 생성하기 위해 수치적 가능성 세트에 기초하여 항원 세트의 서브셋을 선택하는 단계.

[0125] 감염성 질병 백신에 적용될 수 있는 종양 백신에 관한 예로서, 제시 모델은 대응하는 라벨 세트를 포함하는 기준 데이터 세트(또한 훈련 데이터 세트로 지칭됨)에 대해 훈련된 통계적 회귀 또는 기작 학습 (예를 들어, 심층 학습) 모델을 포함할 수 있다, 상기 기준 데이터 세트는 선택적으로 일부 대상체가 종양을 가질 수 있는 복수의 별개 대상체 각각으로부터 얻어지고, 상기 기준 데이터 세트는 하기 중 적어도 하나를 포함한다: 종양 조직으로부터 엑솜 핵산 서열을 나타내는 데이터, 정상 조직으로부터 엑솜 핵산 서열을 나타내는 데이터, 종양 조직으로부터 전사체 핵산 서열을 나타내는 데이터, 종양 조직으로부터 단백체 서열을 나타내는 데이터, 및 종양 조직으

로부터 MHC 펩티돔 서열을 나타내는 데이터, 및 정상 조직으로부터 MHC 펩티돔 서열을 나타내는 데이터. 기준 데이터는 질량 분석 데이터, 염기서열 분석 데이터, RNA 염기서열 분석 데이터, 발현 프로파일링 데이터 및 합성 단백질에 연속적으로 노출된 미리 결정된 MHC 대립유전자를 발현하도록 조작된 단일-대립유전자 세포주에 대한 단백질 유전 정보학 데이터, 정상 및 종양 인간 세포주, 및 신선하고 동결된 1차 샘플, 및 T 세포 검정 (예를 들어, ELISPOT)를 추가로 포함할 수 있다. 특정한 양태에서, 참조 데이터 세트는 참조 데이터의 각각의 형태를 포함한다.

[0126] 제시 모델은 참조 데이터 세트로부터 적어도 부분적으로 유래된 특징 세트를 포함할 수 있으며, 상기 특징 세트는 대립유전자 의존적-특징 및 대립유전자-독립적 특징 중 적어도 하나를 포함한다. 특정한 양태에서 각각의 특징이 포함된다.

[0127] 또한 항원을 동정하는 방법은 대상체의 세포, 예컨대 종양 세포 또는 감염된 세포의 표면 상에 제시될 수 있는 하나 이상의 항원을 확인함으로써 맞춤형 백신을 구축하기 위한 출력물을 생성하는 것을 포함한다. 감염성 질환 백신에 적용될 수 있는 종양 백신에 관한 예로서, 하나의 이러한 방법은 대상체의 종양 세포 및 정상 세포로부터 엑솜, 전사체 또는 전체 게놈 뉴클레오티드 서열 분석 및/또는 발현 데이터 중 적어도 하나를 얻는 단계로서 여기서 상기 뉴클레오티드 서열 분석 및/또는 발현 데이터는 종양 세포로부터의 뉴클레오티드 서열 분석 및/또는 발현 데이터와 정상 세포로부터의 뉴클레오티드 서열 분석 및/또는 발현 데이터를 비교함으로써 동정된 각각의 항원 세트의 펩티드 서열 (예를 들어, 신생항원의 경우, 각 신생항원의 펩티드 서열은 대응하는 야생형 펩티드 서열과 구별되도록 하는 적어도 하나의 변경을 포함하거나 또는 돌연변이가 없는 항원의 경우, 정상 세포 또는 조직과 비교하여 종양 세포 또는 암 조직에서 발현이 변경된 것으로 알려져 있거나 발견된 임의의 폴리펩티드에서 펩티드가 파생된다), 대상체의 정상 세포에서 동정된 펩티드 서열을 나타내는 데이터를 얻기 위해 사용되는, 단계; 각각의 항원의 펩티드 서열을 상응하는 수치 벡터로 코딩하는 단계 (각각의 수치 벡터는 펩티드 서열을 포함하는 복수의 아미노산 및 펩티드 서열에서 아미노산의 위치 세트를 포함하는 정보를 포함함); 컴퓨터 프로세서를 사용하여 수치 벡터를 딥 러닝 제시 모델에 입력하여 항원 세트에 대한 제시 가능성 세트를 생성하는 단계 (세트에서의 각각의 제시 가능성은 상응하는 항원이 대상체의 종양 세포의 표면 상에 하나 이상의 부류 II MHC 대립유전자에 의해 제시된 가능성을 나타내고, 딥 러닝 제시 모델); 선택된 항원의 세트를 생성하기 위해 제시 가능성 세트에 기초하여 항원 세트의 서브셋을 선택하는 단계; 및 선택된 항원 세트에 기초하여 맞춤형 암 백신을 구성하기 위한 출력물을 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0128] 신생항원을 포함하여 항원을 확인하기 위한 특정 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO/2017/106638, WO/2018/195357 및 WO/2018/208856에 보다 상세하게 설명된 방법이 알려져 있으며, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0129] 본원에 기재된 항원 동정 방법 중 임의의 단계를 수행하는 단계를 포함하는 그리고 선택된 항원 세트를 포함하는 종양 백신을 얻는 단계, 및 상기 종양 백신을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0130] 본원에서 개시된 방법은 또한 서브셋에서 하나 이상의 항원에 대해 항원-특이적인 하나 이상의 T 세포를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 확인하는 단계는 하나 이상의 항원-특이적 T 세포를 확장시키는 조건하에서 서브셋에서 하나 이상의 항원과 하나 이상의 T 세포를 공동 배양하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 확인하는 단계는 하나 이상의 T 세포를, T 세포와 사량 체 사이의 결합을 허용하는 조건하에서 서브셋에서 하나 이상의 항원을 포함하는 사량체와 접촉시키는 단계를 포함한다. 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 또한 하나 이상의 동정된 T 세포의 하나 이상의 T 세포 수용체 (TCR)를 식별하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 T 세포 수용체를 확인하는 것은 하나 이상의 동정된 T 세포의 T 세포 수용체 서열을 서열 분석하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 방법은 하나 이상의 동정된 T 세포 수용체 중 적어도 하나를 발현하기 위해 복수의 T 세포를 유전자 조작하는 단계; 복수의 T 세포를 확장시키는 조건하에서 복수의 T 세포를 배양하는 단계; 및 확장된 T 세포를 대상체에게 주입하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 동정된 T 세포 수용체 중 하나 이상을 발현시키기 위해 복수의 T 세포를 유전자 조작하는 것은 하나 이상의 동정된 T 세포의 T 세포 수용체 서열을 발현 벡터로 클로닝하는 단계; 및 복수의 T 세포 각각을 발현 벡터로 형질감염시키는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 하나 이상의 동정된 T 세포를 확장시키는 조건하에서 하나 이상의 동정된 T 세포를 배양하는 단계; 및 확장된 T 세포를 대상체에게 주입하는 단계를 추가로 포함한다.

[0131] 또한, 서브셋에서 적어도 하나의 선택된 항원에 대해 항원-특이적인 단리된 T 세포가 본원에 개시된다.

[0132] 또한, 대상체의 종양 세포로부터 엑솜, 전사체 또는 전체 게놈 종양 뉴클레오티드 서열분석 및/또는 발현 데이터 중 적어도 하나를 얻는 단계이며, 여기서 종양 뉴클레오티드 서열분석 및/또는 발현 데이터는 항원의 세트의 각각의 펩티드 서열을 나타내는 데이터를 얻기 위해 사용되는 것인 단계 (예를 들어, 신생항원의 경우, 여기서 각각의 신생항원의 펩티드 서열은 상응하는 야생형 펩티드 서열과 구별되도록 하는 적어도 하나의 변경을 포함하거나, 또는 돌연변이를 갖지 않는 항원의 경우, 여기서 펩티드는 정상 세포 또는 조직과 비교하여 종양 세포 또는 암성 조직에서 변경된 발현을 갖는 것으로 공지되거나 나타난 임의의 폴리펩티드로부터 유래됨); 각각의 항원의 펩티드 서열을 하나 이상의 제시 모델로 입력하여 각각의 항원이 대상체의 종양 세포의 종양 세포 표면 상의 하나 이상의 MHC 대립유전자에 의해 제시되는 수치적 가능성의 세트를 생성하는 단계이며, 여기서 수치적 가능성의 세트는 적어도 수신된 질량 분광분석 데이터에 기초하여 동정되는 것인 단계; 및 수치적 가능성의 세트에 기초하여 항원의 세트의 서브셋을 선택하여 선택된 항원의 세트를 생성하는 단계; 및 선택된 항원의 세트를 포함하는 종양 백신을 생성하는 또는 생성한 단계를 포함하는, 종양 백신의 제조 방법이 본원에서 개시된다.

[0133] 또한, 대상체의 종양 세포로부터 엑솜, 전사체 또는 전체 게놈 종양 뉴클레오티드 서열분석 및/또는 발현 데이터 중 적어도 하나를 얻는 단계이며, 여기서 종양 뉴클레오티드 서열분석 및/또는 발현 데이터는 항원의 세트의 각각의 펩티드 서열을 나타내는 데이터를 얻기 위해 사용되는 것인 단계 (여기서 각각의 항원의 펩티드 서열) (예를 들어, 신생항원의 경우, 여기서 각각의 신생항원의 펩티드 서열은 상응하는 야생형 펩티드 서열과 구별되도록 하는 적어도 하나의 변경을 포함하거나, 또는 돌연변이를 갖지 않는 항원의 다른 경우, 여기서 펩티드는 정상 세포 또는 조직과 비교하여 종양 세포 또는 암성 조직에서 변경된 발현을 갖는 것으로 공지되거나 나타난 임의의 폴리펩티드로부터 유래됨); 각각의 항원의 펩티드 서열을 하나 이상의 제시 모델로 입력하여 각각의 항원이 대상체의 종양 세포의 종양 세포 표면 상의 하나 이상의 MHC 대립유전자에 의해 제시되는 수치적 가능성의 세트를 생성하는 단계이며, 여기서 수치적 가능성의 세트는 적어도 수신된 질량 분광분석 데이터에 기초하여 동정되는 것인 단계; 및 수치적 가능성의 세트에 기초하여 항원의 세트의 서브셋을 선택하여 선택된 항원의 세트를 생성하는 단계; 및 선택된 항원의 세트를 포함하는 종양 백신을 생성하는 또는 생성한 단계를 포함하는 방법을 수행함으로써 선택된, 선택된 항원의 세트를 포함하는 종양 백신이 본원에서 개시된다.

[0134] 종양 백신은 핵산 서열, 폴리펩티드 서열, RNA, DNA, 세포, 플라스미드 또는 벡터 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0135] 종양 백신은 종양 세포 표면 상에 존재하는 하나 이상의 항원을 포함할 수 있다.

[0136] 종양 백신은 대상체에서 면역원성인 하나 이상의 항원을 포함할 수 있다.

[0137] 종양 백신은 대상체의 정상 조직에 대한 자가면역 반응을 유도하는 하나 이상의 신생항원을 포함하지 않을 수 있다.

[0138] 종양 백신은 아쥬반트를 포함할 수 있다.

[0139] 종양 백신은 부형제를 포함할 수 있다.

[0140] 본원에 개시된 방법은 또한 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 종양 세포 표면 상에 제시될 가능성이 증가된 신생항원을 선택하는 단계를 포함할 수 있다.

[0141] 본원에 개시된 방법은 또한 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 상기 대상체에서 종양-특이적 면역 반응을 유도할 수 있는 가능성이 증가된 항원을 선택하는 단계를 포함할 수 있다.

[0142] 본 명세서에 개시된 방법은 또한 제시 모델에 기반하여 비선택된 항원에 비해 훈련 항원 제시 세포(APC)에 의해 미접촉 T 세포에 지시될 수 있는 가능성이 증가한 항원을 선택하는 단계를 포함할 수 있으며, 선택적으로 상기 APC는 수지상 세포(DC)이다.

[0143] 본원에 개시된 방법은 또한 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 중추 또는 말초 내성을 통해 억제될 가능성이 감소된 항원을 선택하는 단계를 포함할 수 있다.

[0144] 본원에 개시된 방법은 또한 제시 모델에 기초하여 선택되지 않은 항원에 비해 대상체의 정상 조직에 대한 자가면역 반응을 유도할 수 있는 가능성이 감소된 항원을 선택하는 단계를 포함할 수 있다.

[0145] 엑솜 또는 전사체 뉴클레오티드 서열분석 및/또는 발현 데이터는 종양 조직에 대해 염기서열 분석을 수행하여 얻을 수 있다.

[0146] 서열분석은 차세대 염기서열 분석(NGS) 또는 임의의 대규모 병렬 염기서열 분석 접근법일 수 있다.

[0147] 상기 수치적 가능성 세트는 하기 중 적어도 하나를 포함하는 적어도 MHC-대립유전자 상호작용 특징에 의해 추가로 동정될 수 있다: MHC-대립유전자 및 항원 코딩 펩티드가 결합하는 예측 친화성; 항원 인코딩된 펩티드-MHC 복합체의 예측된 안정성; 항원 인코딩된 펩티드의 서열 및 길이; 질량-분광분석법 프로테오믹스 또는 다른 수단에 의해 평가된 바와 같이 특정한 MHC 대립유전자를 발현하는 다른 개체로부터의 세포에서 유사한 서열을 갖는 신생항원 인코딩된 펩티드의 제시 확률; 문제의 대상체에서 특정한 MHC 대립유전자의 발현 수준 (예를 들어, RNA-seq 또는 질량 분광분석법으로 측정됨); 특정한 MHC 대립유전자를 발현하는 다른 구별되는 대상체에서 특정한 MHC 대립유전자에 의한 제시의 전반적인 신생항원 인코딩된 펩티드-서열-독립적인 확률; 다른 구별되는 대상체에서 동일한 분자 군 (예들 들어, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-DP)에 속한 MHC 대립유전자에 의한 전반적인 신생항원 인코딩된 펩티드-서열-독립적인 제시 확률.

[0148] 상기 수치적 가능성 세트는 하기 중 적어도 하나를 포함하는 적어도 MHC-대립유전자 비상호작용 특징에 의해 추가로 동정된다: 그의 공급원 단백질 서열 내 신생항원 인코딩된 펩티드에 측접한 C-말단 및 N-말단 서열; 종양 세포에서 상응하는 프로테아제의 발현에 따라 선택적으로 가중된 신생항원 인코딩된 펩티드 내의 프로테아제 절단 모티프의 존재 (RNA-seq 또는 질량 분석에 의해 측정된 바와 같음); 적절한 세포 유형에서 측정된 공급원 단백질의 전환율; RNA-seq 또는 단백체 질량 분광분석법으로 측정된 바와 같이, 또는 DNA 또는 RNA 서열 데이터에서 검출된 생식계열 또는 체세포 스플라이싱 돌연변이의 주석으로부터 예상된 바와 같이 종양 세포에서 가장 많이 발현되는 특정한 스플라이스 변이체("동형체")를 선택적으로 고려한 공급원 단백질의 길이; 프로테아솜, 면역프로테아솜, 열프로테아솜, 또는 종양 세포내 기타 프로테아제의 발현 수준 (RNA-seq, 단백체 질량 분광분석법, 또는 면역조직화학에 의해 측정될 수 있음); 신생항원 인코딩된 펩티드의 공급원 유전자의 발현 (예를 들어, RNA-seq 또는 질량 분석에 의해 측정됨); 세포주기의 다양한 단계 동안 신생항원 인코딩된 펩티드의 공급원 유전자의 전형적인 조직-특이적인 발현; 예를 들어 uniProt 또는 PDB http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do에서 찾을 수 있을 것 같은 공급원 단백질 및/또는 이의 도메인의 특징의 포괄적 카탈로그; 펩티드를 함유하는 공급원 단백질의 도메인의 특성을 기술하는 특징, 예를 들어: 2차 또는 3차 구조 (예를 들어, 알파 나선 대 베타 시트); 대안적인 접합; 다른 구별되는 대상체에서 문제의 신생항원 인코딩된 펩티드의 공급원 단백질로부터의 펩티드 제시 확률; 기술 편향으로 인해 펩티드가 질량 분석으로 검출되거나 과잉 표현되지 않을 확률; 종양 세포, 기질, 또는 종양-침윤 림프구 (TIL)의 상태에 대해 정보를 제공하는 RNASeq(펩티드의 공급원 단백질을 함유할 필요가 없음)에 의해 측정된 다양한 유전자 모듈/경로의 발현; 종양 세포에서 신생항원 인코딩된 펩티드의 공급원 유전자의 카피 수; 펩티드가 TAP에 결합될 확률 또는 TAP에 대한 펩티드의 측정되거나 예측된 결합 친화성; 종양 세포에서의 TAP 발현 수준 (RNA-seq, 단백체 질량 분석, 면역조직화학법에 의해 측정될 수 있음); 비제한적으로 하기를 포함하는 종양 돌연변이의 존재 또는 부재: EGFR, KRAS, ALK, RET, ROS1, TP53, CDKN2A, CDKN2B, NTRK1, NTRK2, NTRK3와 같은 공지된 암 운전자 유전자 및 항원 제시 기작에 관련된 단백질을 코딩하는 유전자 (예를 들어, B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-C, TAP-1, TAP-2, TAPBP, CALR, CNX, ERP57, HLA-DM, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DO, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DP, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQ, HLA-DQA1, HLA-DQA2, HLA-DQB1, HLA-DQB2, HLA-DR, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5 또는 프로테아솜 또는 면역프로테아솜의 성분에 대해 코딩된 임의의 유전자)에서 운전자 돌연변이. 대상체가 종양에서 기능상실 돌연변이를 일으키는 항원-제시 기작의 성분에 의존하는 펩티드는 제시 확률을 감소시킨다; 비제한적으로 하기를 포함하는 기능성 생식계 다형성의 존재 또는 부재: 항원 제시 기작과 관련된 단백질을 코딩하는 유전자 (예를 들어, B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-C, TAP-1, TAP-2, TAPBP, CALR, CNX, ERP57, HLA-DM, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DO, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DP, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQ, HLA-DQA1, HLA-DQA2, HLA-DQB1, HLA-DQB2, HLA-DR, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5 또는 프로테아솜 또는 면역프로테아솜의 성분에 대해 코딩된 임의의 유전자); 종양 유형 (예를 들어, NSCLC, 흑색종); 임상 종양 아유형 (예를 들어, 편평 폐암 대 비-편평); 흡연 이력; 선택적으로 운전자 돌연변이에 의해 층화된 관련 종양 유형 또는 임상 아유형에서 펩티드의 공급원 유전자의 전형적인 발현.

[0149] 적어도 하나의 변경은 틀이동 또는 비-틀이동 인델, 미스센스 또는 논센스 치환, 스플라이스 부위 변경, 게놈 재배열 또는 유전자 융합, 또는 신생ORF를 생성시키는 임의의 게놈 또는 발현 변경일 수 있다.

[0150] 종양 세포는 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암, 전립선암, 신장암, 위암, 대장암, 고환암, 두경부암, 췌장암, 뇌암, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 및 T 세포 림프성 백혈병, 비-소세포 폐암, 및 소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0151] 본원에 개시된 방법은 또한 선택된 신생항원 또는 이의 서브셋의 세트를 포함하는 종양 백신을 얻는 단계를 포

함할 수 있으며, 선택적으로 종양 백신을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다

[0152] 폴리펩티드 형태인 경우, 선택된 신생항원 세트에서 적어도 하나의 신생항원은 하기 중 적어도 하나를 포함할 수 있다: 1000nM 미만의 IC50 값을 갖는 MHC와의 결합 친화성, MHC 부류 I 폴리펩티드에 대해 길이 8-15, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15 아미노산, MHC 부류 II 폴리펩티드에 대해 길이 6-30, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 아미노산, 프로테아솜 절단을 촉진하는 모체 단백질 서열 내의 폴리펩티드 내 또는 근방의 서열 모티프의 존재, 및 TAP 수송을 촉진하는 서열 모티프의 존재. MHC 부류 II의 경우, 세포 외 또는 리소좀 프로테아제 (예를 들어, 카텝신) 또는 HLA-DM 촉매화된 HLA 결합에 의한 절단을 촉진하는 펩티드 내부 또는 근처의 서열 모티프의 존재.

[0153] 본원은 종양 세포의 종양 세포 표면 상에 제시될 수 있는 하나 이상의 신생항원을 동정하기 위한 방법을 개시하며, 하기 단계들을 수행하는 것을 포함한다: 복수의 신선하거나 동결된 종양 샘플로부터 유래된 주요 조직적합성 복합체(MHC)로부터 용출된 복수의 단리된 펩티드와 관련된 데이터를 포함하는 질량 분광분석 데이터를 수신하는 단계; 상기 종양 샘플에 존재하고 각각의 훈련 펩티드 서열과 관련된 하나 이상의 MHC 대립유전자 상에 제시되는 훈련 펩티드 서열 세트를 적어도 동정함으로써 훈련 데이터 세트를 얻는 단계; 훈련 펩티드 서열에 기초하여 훈련 단백질 서열의 세트를 얻는 단계; 및 상기 훈련 단백질 서열 및 상기 훈련 펩티드 서열을 사용하여 제시 모델의 수치 매개변수 세트를 훈련하는 단계로서, 상기 제시 모델은 종양 세포로부터 펩티드 서열이 종양 세포 표면 상의 하나 이상의 MHC 대립유전자에 의해 제시되는 복수의 수치 가능성을 제공하는, 단계.

[0154] 제시 모델은 하기 사이의 의존성을 나타낼 수 있다.: MHC 대립유전자 중 특정 하나의 쌍 및 펩티드 서열의 특정 위치에서 특정 아미노산의 존재; 및 특정 위치에서 특정 아미노산을 포함하는 그러한 펩티드 서열의 쌍의 MHC 대립유전자 중 특정 하나에 의해 종양 세포 표면 상에서의 제시의 가능성.

[0155] 본원에 개시된 방법은 또한 신생항원의 서브셋을 선택하는 단계로서, 상기 신생항원의 서브셋은 각각이 하나 이상의 구별되는 종양 신생항원와 관련하여 종양의 세포 표면 상에 제시되는 증가된 가능성을 갖기 때문에 선택되는 단계를 포함할 수 있다.

[0156] 본원에 개시된 방법은 또한 신생항원의 서브셋을 선택하는 단계로서, 상기 신생항원의 서브셋은 각각이 하나 이상의 구별되는 종양 신생항원와 관련하여 상기 대상체내에서 종양-특이적 면역 반응을 유도할 수 있는 증가된 가능성을 갖기 때문에, 선택되는 단계를 포함할 수 있다.

[0157] 본 명세서에 개시된 방법은 신생항원의 하위 세트를 선별하는 단계를 포함하는데, 신생항원의 서브셋은 그 각각이 하나 또는 그 이상의 개별적 종양 신생항원에 관련된 훈련 항원 제시 세포(APC)에 의해 미접촉 T 세포에 제시될 수 있는 방식으로 증가되므로 신생항원의 서브셋이 선별되며, 선택적으로 상기 APC는 수지상 세포(DC)이다.

[0158] 본원에 개시된 방법은 또한 신생항원의 서브셋을 선택하는 단계로서, 상기 신생항원의 서브셋은 각각이 하나 이상의 구별되는 종양 신생항원에 대한 중추 또는 말초 내성을 통해 억제될 낮은 가능성을 갖기 때문에 선택되는 단계를 포함할 수 있다.

[0159] 본원에 개시된 방법은 또한 신생항원의 서브셋을 선택하는 단계로서, 상기 신생항원의 서브셋은 각각이 하나 이상의 구별되는 종양 신생항원에 대한 대상체의 정상 조직에 대한 자가면역 반응을 유도할 수 있는 감소된 가능성을 갖기 때문에 선택되는 단계를 포함할 수 있다.

[0160] 본원에 개시된 방법은 또한 신생항원의 서브셋을 선택하는 단계로서, 상기 신생항원의 서브셋은 각각이 종양 세포 대 APC에서 차별적으로 번역후 변형될 감소된 가능성을 갖기 때문에 선택되며, 선택적으로 상기 APC는 수지상 세포(DC)인, 단계를 포함할 수 있다.

[0161] 본원의 방법의 실시는 달리 지시하지 않는 한, 당해 분야의 숙련가 내에서 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 통상적인 방법을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌에서 충분히 설명되어있다. 예를 들어, 문헌[T.E. Creighton, *Proteins: Structures 및 Molecular Properties* (W.H. Freeman 및 Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, 등, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick 및 N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey 및 Sundberg *Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.* (Plenum Press) Vols A 및 B(1992)]을 참조한다.

[0162] **III. 신생항원에서 종양 특이적 돌연변이의 동정**

[0163] 또한, 특정 돌연변이(예를 들어, 암세포에 존재하는 변이체 또는 대립유전자)를 동정하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 특히, 이러한 돌연변이는 대상체의 정상 조직이 아니라 암에 걸린 대상체의 암세포의 게놈, 전사체, 단백체, 또는 엑솜에 존재할 수 있다. 종양에 특이적인 공유 신생항원을 포함하여 신생항원을 동정하기 위한 특정 방법은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 미국 특허 번호 10,055,540, 미국 공개 특허 US20200010849A1, 및 국제 특허 출원 공개 WO/2018/195357, 및 WO/2018/208856에 좀더 상세하게 설명된 방법으로 알려져 있으며, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0164] 종양의 유전적 돌연변이는 종양에서만 배타적으로 단백질의 아미노산 서열의 변화를 유도하는 경우 종양의 면역학적 표적화에 유용하다고 간주될 수 있다. 유용한 돌연변이는 하기를 포함한다: (1) 단백질내 상이한 아미노산으로 이어지는 비-동의 돌연변이; (2) 정지 코돈이 변형 또는 결실되어 C-말단에서 새로운 종양-특이적 서열을 갖는 더 긴 단백질의 번역을 유도하는 연속판독 돌연변이; (3) 성숙한 mRNA에 인트론을 포함시켜 특유의 종양-특이적 단백질 서열을 포함시키는 스플라이스 부위 돌연변이; (4) 2개의 단백질의 접합부에서 종양-특이적 서열을 갖는 키메라 단백질을 생성시키는 염색체 재배열(즉, 유전자 융합); (5) 새로운 종양-특이적 단백질 서열을 갖는 신규한 열린 해독틀을 이끄는 틀이동 돌연변이 또는 결실. 돌연변이는 또한, 비-틀이동 인델, 미스센스 또는 논센스 치환, 스플라이스 부위 변경, 게놈 재배열 또는 유전자 융합, 또는 신생 ORF를 생성시키는 임의의 게놈 또는 발현 변경 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0165] 종양 세포에서 예를 들어 스플라이스-부위, 틀이동, 연속판독 또는 유전자 융합 돌연변이로 인해 발생하는 돌연변이가 있는 펩티드 또는 돌연변이된 폴리펩티드는 종양 대 정상 세포에서 DNA, RNA 또는 단백질을 염기서열 분석함으로써 동정할 수 있다.

[0166] 또한 돌연변이에는 이전에 동정된 종양 특이적 돌연변이가 포함될 수 있다. 알려진 종양 돌연변이는 암의 체세포 돌연변이(COSMIC)의 데이터베이스에서 찾을 수 있다.

[0167] 개개인의 DNA 또는 RNA에서 특정한 돌연변이 또는 대립유전자의 존재를 검출하기 위한 다양한 방법이 이용가능하다. 이 분야의 진전은 정확하고 쉽고 저렴한 대규모 SNP 유전자분석(genotyping)을 제공한다. 예를 들어, 동적 대립유전자-특이적 하이브리드화(DASH), 마이크로플레이트 어레이 대각선 겔 전기영동(MADGE), 파이로서열분석, 올리고뉴클레오티드-특이적 결찰, TaqMan 시스템 뿐만 아니라 Affymetrix SNP 칩과 같은 다양한 DNA "칩" 기술을 포함하는 여러 기술들이 기술되어 있다. 이들 방법은 전형적으로 PCR에 의해 표적 유전자 영역의 증폭을 이용한다. 또 다른 방법들은 침습성 절단에 의한 작은 신호 분자의 생성, 이어서 질량 분광분석법 또는 고정된 패드록 프로브 및 롤링-서클 증폭에 기초되어 있다. 특이적인 돌연변이를 검출하기 위한 당해 분야에 공지된 몇 가지 방법이 하기에 요약되어 있다.

[0168] PCR 기반 검출 수단은 복수의 마커의 멀티플렉스 증폭을 동시에 포함할 수 있다. 예를 들어, 크기가 중첩되지 않고 동시에 분석될 수 있는 PCR 생성물을 생성하기 위한 PCR 프라이머를 선택하는 것은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 대안적으로, 차별적으로 표지되고 그에 따라서 차별적으로 검출될 수 있는 프라이머에 의해 상이한 마커를 증폭시키는 것이 가능하다. 물론, 하이브리드화 기반의 검출 수단은 샘플내 다중 PCR 생성물의 차별적인 검출을 허용한다. 복수의 마커의 다중 분석을 가능하게 하는 다른 기술에 당해 기술 분야에 알려져 있다.

[0169] 게놈 DNA 또는 세포 RNA 내 단일 뉴클레오티드 다형성 분석을 용이하게 하기 위해 여러 가지 방법이 개발되었다. 예들 들어, 단일 염기 다형성은 예들 들어, [Mundy, C. R. (미국특허번호 4,656,127)]에 기재된 바와 같이 특이한 엑소뉴클레아제 내성 뉴클레오티드를 사용함으로써 검출할 수 있다. 상기 방법에 따라, 다형성 부위의 3' 바로 옆에 있는 대립유전자 서열에 상보적인 프라이머를 특정한 동물 또는 인간으로부터 수득된 표적 분자에 혼성화시킨다. 표적 분자 상의 다형성 부위가 존재하는 특정한 엑소뉴클레아제-저항성 뉴클레오티드 유도체에 상보적인 뉴클레오티드를 함유한다면, 그 유도체는 혼성화된 프라이머의 단부 상에 편입될 것이다. 상기 편입은 프라이머를 엑소뉴클레아제에 대하여 저항성이 되도록 하여, 검출을 가능하게 한다. 샘플의 엑소뉴클레아제-저항성 유도체의 신원이 알려져 있기 때문에, 프라이머가 엑소뉴클레아제에 대하여 저항성이 있다는 발견은 표적 분자의 다형성 부위에 존재하는 뉴클레오티드(들)이 반응에 사용된 뉴클레오티드 유도체의 뉴클레오티드와 상보적이라는 것을 나타낸다. 이 방법은 많은 양의 관계없는 서열 데이터를 결정할 필요가 없다는 이점이 있다.

[0170] 용액-기반 방법은 다형성 부위의 뉴클레오티드의 신원을 결정하는데 사용될 수 있다. Cohen, D. 등 (프랑스 특허 2,650,840; PCT 출원 번호 WO91/02087). 하기의 미국특허번호 4,656,127의 Mundy 방법에서와 같이, 다형성

부위의 3' 바로 옆에 있는 대립유전자 서열에 상보적인 프라이머가 사용된다. 이 방법은 표지된 디데옥시뉴클레오티드 유도체를 사용하여 그 부위의 뉴클레오티드의 동정을 결정하는데, 다형성 부위의 뉴클레오티드에 상보적인 경우 프라이머의 말단에 편입될 것이다.

[0171] Genetic Bit Analysis 또는 GBA로 알려진 대안적인 방법은 Goelet, P. 등에 의해 기술된다(PCT 출원 번호 92/15712). Goelet, P. 등의 방법은 표지된 종결자와 서열 3'에 상보적인 프라이머의 혼합물을 다형성 부위에 사용한다. 따라서, 편입된 표지된 종결자는 평가되는 표적 분자의 다형성 부위에 존재하는 뉴클레오티드에 의해 결정되고, 이에 대해 상보적이다. Cohen 등의 방법과는 대조적으로, (프랑스 특허 제2,650,840호; PCT 출원 WO91/02087) Goelet, P.등의 방법은 프라이머 또는 표적 분자가 고상으로 고정되는 불균질 상 검정일 수 있다.

[0172] DNA에서 다형성 부위를 검정하기 위한 몇가지 프라이머-유도 뉴클레오티드 혼입 절차가 기재되어 있다: [Komher, J. S. 등, Nucl. Acids. Res. 17:7779-7784 (1989); Sokolov, B. P., Nucl. Acids Res. 18:3671 (1990); Syvanen, A.-C., 등, Genomics 8:684-692 (1990); Kuppuswamy, M. N. 등, Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 88:1143-1147 (1991); Prezant, T. R. 등, Hum. Mutat. 1:159-164 (1992); Ugozzoli, L. 등, GATA 9:107-112 (1992); Nyren, P. 등, Anal. Biochem. 208:171-175 (1993)]. 이들 방법은 다형성 부위의 염기를 구별하기 위해 표지된 데옥시뉴클레오티드의 편입을 이용하는 점에서 GBA와 상이하다. 그러한 형식에서, 신호는 혼입된 데옥시뉴클레오티드의 수에 비례하므로, 동일한뉴클레오티드의 런(run)에서 발생하는 다형성은 런의 길이에 비례하는 신호를 초래할 수 있다(Syvanen, A.-C., 등, Amer. J. Hum. Genet. 52:46-59 (1993)).

[0173] 수많은 계획(initiatives)은 병렬적으로 DNA 또는 RNA의 수백만 개의 개별 분자에서 직접적으로 서열 정보를 얻는다. 실시간 단일 분자 합성을 통한 서열분석 기술은 형광성 뉴클레오티드가 서열분석되는 주형에 상보적인 DNA의 발생기 가닥에 편입될 때 형광성 뉴클레오티드의 검출에 의존한다. 하나의 방법으로, 길이 30-50 염기의 올리고뉴클레오티드가 유리 커버 슬립에 5' 단부에 공유적으로 고정된다. 이러한 고정된 가닥은 두 가지 기능을 수행한다. 첫째, 주형이 표면-결합된 올리고뉴클레오티드에 상보적인 포획 꼬리(capture tail)로 구성된 경우, 표적 템플레이트 가닥에 대한 포획 부위로서 작용한다. 그들은 또한 서열 판독의 기초를 이루는 주형 지향된 프라이머 연장을 위한 프라이머 역할을 한다. 포획 프라이머는 염료를 제거하기 위해 염료-링커의 합성, 검출 및 화학적 절단의 다중 주기를 사용하여 서열 결정을 위한 고정된 위치 부위로서 기능한다. 각각의 주기는 폴리머라제/표지된 뉴클레오티드 혼합물의 첨가, 세정, 이미지형성 및 염료의 절단으로 구성된다. 대안적인 방법에서, 폴리머라제는 형광 공여체 분자에 의해 변형되고, 유리 슬라이드 상에 고정된 반면, 각각의 뉴클레오티드는 감마-포스페이트에 부착된 수용체 형광 모이어티로 색상-코딩된다. 이 시스템은 뉴클레오티드가 드 노보(de novo) 사슬에 편입됨에 따라 형광-태깅된(fluorescently-태그ged) 폴리머라제와 형광-변형된 뉴클레오티드 사이의 상호작용을 검출한다. 다른 합성에 의한 서열분석(sequencing-by-synthesis) 기술도 존재한다.

[0174] 임의의 적합한 합성을 통한 서열분석 플랫폼을 사용하여 돌연변이를 확인할 수 있다. 상기에 설명한 대로, 네 가지 주요 합성에 의한 서열분석 플랫폼이 현재 사용가능하다: Roche/454 Life Sciences의 Genome Sequencers, Illumina/Solexa의 1G Analyzer, Applied BioSystems의 SOLiD 시스템, 및 Helicos Biosciences의 Heliscope 시스템. 합성을 통한 서열분석 플랫폼은 Pacific BioSciences 및 VisiGen Biotechnologies에 의해 기술되었다. 일부 구현예에서, 서열분석된 복수의 핵산 분자는 지지체(예를 들어, 고형 지지체)에 결합된다. 지지체 상에 핵산을 고정화시키기 위해, 주형의 3' 및/또는 5' 단부에 포획 서열/보편적인 프라이밍 부위가 첨가될 수 있다. 핵산은 지지체에 공유결합된 상보적 서열에 포획 서열을 하이브리드화시킴으로써 지지체에 결합될 수 있다. 포획 서열(또한, 보편적인 포획 서열로도 지칭됨)은 보편적인 프라이머로서 이중으로 작용할 수 있는 지지체에 부착된 서열에 상보적인 핵산 서열이다.

[0175] 포획 서열에 대한 대안으로서, 커플링 쌍의 멤버(예컨대, 예를 들어, 미국 특허 출원 제2006/0252077호에 기재된 바와 같은 항체/항원, 수용체/리간드, 또는 아비딘-바이오틴 쌍)는 커플링 쌍의 각 제2 멤버로 코팅된 표면에 캡쳐되도록 각 단편에 연결할 수 있다.

[0176] 포획 후, 서열은 주형-의존성 합성에 의한 염기서열 분석을 포함하여 예를 들어, 실시예 및 미국 특허번호 7,283,337에 기재된 바와 같은 단일 분자 검출/서열분석에 의해 분석될 수 있다. 합성을 통한 서열분석에서, 표면-결합된 분자는 폴리머라제의 존재하에 복수의 표지된 뉴클레오티드 삼인산염에 노출된다. 주형의 서열은 성장하는 사슬의 3' 단부에 편입된 표지된 뉴클레오티드의 순서에 의해 결정된다. 이 작업은 실시간으로 수행되거나 단계별 반복 방식으로 수행될 수 있다. 실시간 분석을 위해, 각 뉴클레오티드에 대한 다양한 광학 라벨이 편입될 수 있으며, 편입된 뉴클레오티드의 자극을 위해 여러개의 레이저가 사용될 수 있다.

[0177] 염기서열 분석은 또한 다른 대량 병렬 서열분석 또는 차세대 서열분석(NGS) 기술 및 플랫폼을 포함할 수 있다.

대규모 병렬 염기서열 분석 및 플랫폼의 추가 예제는 Illumina HiSeq 또는 MiSeq, Thermo PGM 또는 Proton, Pac Bio RS II 또는 Sequel, Qiagen's Gene Reader, 및 Oxford Nanopore MinION이다. 추가로 유사한 최신 대량 병렬 서열분석 기술뿐만 아니라 차세대 기술이 사용될 수 있다.

[0178] 임의의 세포 유형 또는 조직을 이용하여 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하기 위한 핵산 샘플을 수득할 수 있다. 예를 들어, DNA 또는 RNA 샘플은 공지된 기술(예를 들어, 정맥천자) 또는 타액에 의해 수득된 종양 또는 체액, 예를 들어 혈액으로부터 수득될 수 있다. 대안적으로, 핵산 테스트는 건조 샘플(예를 들어, 모발 또는 피부)에서 수행될 수 있다. 또한, 종양으로부터 서열분석을 위한 샘플이 수득될 수 있고, 정상 조직이 종양과 동일한 조직 유형인 경우 서열분석을 위해 다른 샘플이 정상 조직으로부터 수득될 수 있다. 종양으로부터 서열분석을 위한 샘플이 수득될 수 있고, 정상 조직이 종양과 관련하여 구별되는 조직 유형인 경우 서열 분석을 위해 정상 조직으로부터 또 다른 샘플이 수득될 수 있다.

[0179] 종양은 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암, 전립선암, 신장암, 위암, 대장암, 고환암, 두경부암, 췌장암, 뇌암, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 및 T 세포 림프성 백혈병, 비-소세포 폐암, 및 소세포 폐암 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0180] 대안적으로, 단백질 질량 분광분석법을 사용하여 종양 세포 상에서 MHC 단백질에 결합된 돌연변이된 펩티드의 존재를 확인하거나 입증할 수 있다. 펩티드는 종양 세포 또는 종양으로부터 면역 침전된 HLA 분자로부터 산-용출될 수 있고, 그 다음 질량 분석을 사용하여 동정될 수 있다.

[0181] **IV. 항원**

[0182] 항원에는 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드가 포함될 수 있다. 예를 들어, 항원은 폴리펩티드 서열을 코딩하는 RNA 서열일 수 있다. 그러므로 백신에 유용한 항원은 핵산 서열 또는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다.

[0183] 본원에 개시된 방법에 의해 동정된 종양 특이적 돌연변이, 공지된 종양 특이적 돌연변이를 포함하는 펩티드 및 본원에 개시된 방법에 의해 동정된 돌연변이체 폴리펩티드 또는 그의 단편을 포함하는 단리된 펩티드가 본원에 개시된다. 신생항원 펩티드는, 신생항원이 관련된 폴리펩티드 서열을 코딩하는 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)을 포함하는 이들 코딩 서열의 문맥에서 기재될 수 있다.

[0184] 또한, 정상 세포 또는 조직과 비교하여 종양 세포 또는 암 조직에서 발현이 변경된 것으로 알려져 있거나 발견된 임의의 폴리펩티드, 예를 들어 알려진 임의의 폴리펩티드로부터 유래된 펩티드가 본원에 개시된다. 정상 세포 또는 조직과 비교하여 종양 세포 또는 암 조직에서 비정상적으로 발현된다. 항원성 펩티드가 유래 될 수 있는 적합한 폴리펩티드는 예를 들어 COSMIC 데이터베이스에서 찾을 수 있다. COSMIC은 인간 암의 체세포 돌연변이에 대한 포괄적인 정보를 관리한다. 펩티드는 종양 특이적인 돌연변이를 함유한다.

[0185] 본원에 기재된 변형된 아데노바이러스 벡터 및 기타 작제물은 유기체 또는 그의 부산물과 관련된 감염 또는 기타 유해 반응을 예방 및/또는 치료하기 위해 독소 또는 기타 부산물을 비롯한 임의의 유기체로부터 항원을 전달하는 데 사용될 수 있다.

[0186] 백신에 혼입될 수 있는 항원 (예를 들어, 카세트에 인코딩됨)은 인간 및 인간이 아닌 척추동물을 감염시키는 병원성 바이러스와 같은 바이러스에 대해 인간 또는 인간이 아닌 동물을 면역화하는데 유용한 면역원을 포함한다. 항원은 다양한 바이러스 과에서 선택될 수 있다. 면역 반응이 바람직한 바람직한 바이러스 과의 예에는 감기 사례의 약 50%를 차지하는 리노바이러스 속; 폴리오바이러스, 콕사키바이러스, 에코바이러스 및 A형 간염 바이러스와 같은 인간 엔테로바이러스를 포함하는 엔테로바이러스 속; 및 주로 사람이 아닌 동물에서 구제역을 일으키는 압토바이러스 속을 포함하는 피코르나바이러스 과가 포함된다. 피코르나바이러스 과의 바이러스 내에서 표적 항원은 VP1, VP2, VP3, VP4, 및 VPG를 포함한다. 다른 바이러스 과에는 유행성 위장염의 중요한 원인 인자인 노르워크 과의 바이러스를 포함하는 칼시바이러스 과가 있다. 인간 및 비인간 동물에서 면역 반응을 유도하기 위해 항원을 표적화하는데 사용하기에 바람직한 또 다른 바이러스 과는 신드비스 바이러스, 로스리버 바이러스 및 베네수엘라, 동부 및 서부 말 뇌염 및 풍진 바이러스를 포함한 루비바이러스를 포함하는 알파바이러스 속을 포함하는 토가바이러스 과이다. 플라비비리데 계통에는 뎅기열, 황열병, 일본 뇌염, 세인트루이스 뇌염 및 진드기 매개 뇌염 바이러스가 포함된다. 다른 표적 항원은 전염성 기관지염 바이러스 (가금류), 돼지 전염성 위장 바이러스 (돼지), 돼지 혈구응집성 뇌척수염 바이러스 (돼지), 고양이 전염성 복막염 바이러스 (고양이), 고양이 장내 코로나바이러스 (고양이), 개 코로나바이러스 (개), 및 인간 호흡기 코로나바이러스와 같은 비-인간 바이러스를 포함하는 C형 간염 또는 코로나바이러스 과에서 생성될 수 있으며, 이는 감기 및/또는 비-A, B 또는 C형 간염을 유발할 수 있다. 코로나바이러스 과 내에서 표적 항원은 E1 (M 또는 기질 단백질이라고도 함), E2 (S 또

는 스파이크 단백질이라고도 함), E3 (HE 또는 혈구응집소라고도 함) 당단백질 (모든 코로나바이러스에는 존재하지 않음) 또는 N (뉴클레오캡시드)을 포함한다. 또 다른 항원은 베시큘로바이러스 속 (예를 들어, 수포성 구내염 바이러스) 및 일반 리사바이러스 (예를 들어, 광견병)를 포함하는 랍도바이러스 과에 대해 표적화될 수 있다. 랍도바이러스 과 내에서, 적합한 항원은 G 단백질 또는 N 단백질로부터 유래될 수 있다. 마르부르그 및 에볼라 바이러스와 같은 출혈열 바이러스를 포함하는 필로바이러스과는 항원의 적합한 공급원일 수 있다. 파라믹소바이러스 과는 홍역 믹 개 홍역을 포함하는 파라인플루엔자 바이러스 유형 1, 파라인플루엔자 바이러스 유형 3, 소 파라인플루엔자 바이러스 유형 3, 풍진바이러스 (볼거리 바이러스), 파라인플루엔자 바이러스 유형 2, 파라인플루엔자 바이러스 유형 4, 뉴캐슬병 바이러스(닭), 린더페스트, 모르빌리바이러스 및 호흡기 세포융합 바이러스 (예를 들어, 글리코-(G) 단백질 및 융합(F) 단백질, 서열은 GenBank에서 제공됨)를 포함하는 뉴모바이러스가 포함된다. 인플루엔자 바이러스는 오르토믹소바이러스 과로 분류되며 항원 (예를 들어, HA 단백질, N1 단백질)의 적합한 공급원이 될 수 있다. 부냐바이러스 과에는 부냐바이러스 속 (캘리포니아 뇌염 라 크로세), 플레보바이러스 (리프트 계곡 열), 한타바이러스 (퓨어말라는 헤마하긴 발열 바이러스임), 나이로바이러스 (진드기증) 및 다양한 지정되지 않은 분가바이러스가 포함된다. 아레나바이러스 과는 LCM 및 라사 열 바이러스에 대한 항원 공급원을 제공한다. 레오바이러스 과는 레오바이러스, 로타바이러스 (어린이에게서 급성위장염을 야기한다), 오르비바이러스, 및 컬티바이러스 (콜로라도 진드기 열, 레봄보 (인간), 말 뇌증, 청설병) 속을 포함한다. 레트로바이러스 과는 고양이 백혈병 바이러스, HTLVI 및 HTLVII, 렌티바이러스 (인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 유인원 면역결핍 바이러스 (SIV), 고양이 면역부전 바이러스 (FIV), 말 전염성 빈혈 바이러스 및 스푸마바이러스를 포함)로서 인간 및 수의과 질병을 포함하는 옹코리비리날 아과를 포함한다. 렌티바이러스 중에서, 많은 적당한 항원이 기술되었고 용이하게 선택될 수 있다. 적당한 HIV 및 SIV 항원의 예는, 제한 없이, gag, pol, Vif, Vpx, VPR, Env, Tat, Nef, 및 Rev 단백질뿐만 아니라 그것의 다양한 단편을 포함한다. 예를 들어, Env 단백질의 적당한 단편은 gp120, gp160, gp41과 같은 어떤 그것의 서브유닛, 또는 그것의 더 작은 단편, 예를 들어, 길이에 있어 적어도 약 8개의 아미노산을 포함할 수 있다. 유사하게, tat 단백질의 단편이 선택될 수 있다. [미국 특허 번호 제5,891,994호 및 미국 특허 번호 제6,193,981호 참조.] 또한, D.H. Barouch 등, J. Virol., 75(5):2462-2467 (2001년 3월), 및 R.R. Amara, 등, *Science*, 292:69-74 (2001년 4월 6일)에서 기술되는 HIV 및 SIV 단백질 참조. 다른 예에서, HIV 및/또는 SIV 면역성 단백질 또는 펩티드는 융합 단백질 또는 다른 면역성 분자를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 2001년 8월 2일 공개된 WO 01/54719, 및 1999년 4월 8일 공개된 WO 99/16884에서 기술되는 HIV-1 Tat 및/또는 Nef 융합 단백질 및 면역 요법을 참조. 본 발명은 HIV 및/또는 SIV 면역원성 단백질 또는 본원에 기술되는 펩디드로 제한되지 않는다. 게다가, 이들 단백질에서 다양한 변형이 기술되었고, 또는 당업자에 의해 용이하게 만들어질 수 있었다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제5,972,596호에서 기술되는 변형된 구역 단백질을 참조. 추가로, 어떤 요망되는 HIV 및/또는 SIV 면역원은 단독으로 또는 조합하여 전달될 수 있다. 이러한 조합은 단일 벡터 또는 다중 벡터로부터 발현을 포함할 수 있다. 파포바바이러스 과는 폴리오마바이러스 아과 (BKU 및 JCU 바이러스) 및 파필로마바이러스 아과 (암 또는 유두종의 악성 진행과 관련)를 포함한다. 아데노바이러스 과는 호흡기 질병 및/또는 장염을 야기하는 바이러스 (EX, AD7, ARD, O. B.)를 포함한다. 파보바이러스 과 고양이 파보바이러스 (고양이 장염), 고양이 범백혈구감소증 바이러스, 개 파보바이러스, 및 돼지 파보바이러스. 헤르페스바이러스 과는 심플렉스바이러스 속 (HSVI, HSVII), 바리셀로바이러스 (가성광견병, 바리셀라-조스터 바이러스)를 포함하는 알파헤르페스바이러스 아과 및 시토메갈로 바이러스 (인간 CMV)를 포함하는 베타헤르페스바이러스 아과 및 림포크립토바이러스 속, EBV (버킷 임파종), 전염성 비기관염, 마렉병 바이러스, 및 라디노바이러스를 포함하는 감마헤르페스바이러스 아과를 포함한다. 수두바이러스 과는 오르토폭스바이러스 (바리올라 (두창) 및 백시니아 (우두)), 파라폭스바이러스, 아비폭스바이러스, 카프리폭스바이러스, 레포리폭스바이러스, 수이폭스바이러스 속을 포함하는 초르도폭스바이러스 아과, 및 엔토모폭스바이러스 아과를 포함한다. 헤파드나바이러스 과는 B형 간염 바이러스를 포함한다. 적당한 항원의 공급원일 수 있는 한 미분류 바이러스는 델타 간염 바이러스이다. 또 다른 바이러스 공급원은 조류 전염성 점액낭 질환 바이러스 및 돼지 호흡기 생식기 증후군 바이러스를 포함할 수 있다. 알파바이러스 과는 말 동맥염 바이러스 및 다양한 뇌염 바이러스를 포함한다.

[0187] 백신에 혼입될 수 있는 항원 (예를 들어, 카세트에 인코딩됨)은 또한 인간 및 비-인간 척추동물을 감염시키는 박테리아, 진균, 기생 미생물 또는 다세포 기생충을 비롯한 병원체에 대해 인간 또는 비-인간 동물을 면역화하는 데 유용한 면역원을 포함한다. 세균성 병원체의 예로는 폐렴 구균을 포함하는 병원성 그람-양성 구균; 포도구균; 및 연쇄상 구균을 포함한다. 병원성 그람-음성 구균은 수막 구균; 임균을 포함한다. 병원성 장내 그럼-음성 간균은 장내세균; *슈도모나스*, 아시네토박테리아 및 *에이케넬라*; 멜로이드증; *살모넬라균*; *이질균*; *헤모필루스* (*헤모필루스 인플루엔자*, *헤모필루스 솜누스*); *모락셀라*; *H. ducreyi* (연골종을 유발함); *브루셀라*; *프라니*

셀라 툴라렌시스 (야생토끼병을 유발함); *에르시니아* (*파스퇴렐라*); *스트렙토바실러스 모닐리포르미스* 및 *스피릴룸*을 포함한다. 그람-양성 간균은 *리스테리아 모노사이토제네스*; *에리스펠로트릭스 루시오병증*; *코리네박테리움 디프테리아* (디프테리아); 콜레라; *B. 탄저병* (anthrax); 도노바노시스(사타구니 육아종); 및 바르토넬라증을 포함한다. 병원성 혐기성 세균에 의한 질병은 파상풍; 보툴리누스 중독; 기타 클로스트리디아; 결핵; 나병; 및 기타 마이코박테리아를 포함한다. 특정 박테리아 종의 예는 제한 없이 *폐렴구균*, *스트렙토코커스 피요게네스*, *스트랩토코커스 아갈락티아*, *스트렙토코커스 파에칼리스*, *모락셀라 카타랄리스*, *헬리코박터균*, *나이세리아 수막염*, *나이제리아 메닌자이티디스*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미디아 뉴모니아*, *클라미디아 시타시*, *보르데텔라 페르투시스*, *살모넬라 티피*, *살모넬라 티피무리움*, *살모넬라 콜레라수이스*, *대장균*, *시겔라*, *비브리오 콜레라*, *코리네박테리움 디프테리아*, *결핵균*, *마이코박테리움 아비움*, *마이코박테리움 인트라셀룰라레* 복합체, *프로테우스 미라빌리스*, *프로테우스 불가리스*, *황색포도상구균*, *클로스트리디움 테타니*, *렙토스피라 인터로간*, *보렐리아 부르그도르페리*, *파스퇴렐라 헤몰리티카*, *파스퇴렐라 멀토시다*, 악티노바실루스 플루로뉴모니아 및 *마이코플라스마 갈리셉티쿰*이다. 병원성 척추 질환은 매독; 트레포네마토시스: 요스, 핀타 및 풍토성 매독; 및 렙토스피라증을 포함한다. 더 높은 병원성 박테리아 및 병원성 진균에 의해 유발되는 다른 감염은 방사균증; 노카르디아증; 크립토코커스증 (*크립토코커스*), 분아균증 (*블라스토미세스*), 히스토플라스마증 (*히스토플라즈마*) 및 콕시디오디세스증 (*콕시디오디세스*); 칸디다증 (*칸디다*), 아스페르길루스증 (*아스페르길루스*), 및 털곰팡이증; 스포로트리쿰증; 파라콕시디오이데스진균증, 페트리엘리듐증, 토룰롭시스증, 균종 및 색조진균증; 및 백선증을 포함한다. 리케차 감염은 발진티푸스 열, 로키 산 반점 열, Q 열, 및 리케차 두창이 포함된다. 마이코플라즈마 및 클라미디아 감염의 예는 *폐렴 마이코플라스마*; 서혜 림프 육아종; 앵무병; 및 주산기 클라미디아 감염을 포함한다. 병원성 진핵생물은 병원성 원생동물 및 기생충을 포함하며 이에 의해 생성되는 감염은 아메바증; 말라리아; 리슈마니어증 (예를 들어, *리슈마니아 메이저*에 의해 유발됨); 트리파노소마증; 톡소플라스마증 (예를 들어, *톡소포자충*에 의해 유발됨); *뉴머시스티스성 폐렴*; 트리칸스; *톡소포자충*; 바베시아증; 편모충증 (예를 들어, *지아르디아*로 야기됨); 선모충병 (예를 들어, *트리코모나스*에 의해 유발됨); 필라리아병; 주혈 흡충병 (예를 들어, *시스토조마*에 의해 유발됨); 선충류; 흡충류 또는 흡충류; 및 촌충류 (촌충) 감염을 포함한다. 다른 기생충 감염은 무엇보다도 *아스카리스*, *트리쿠리스*, *크립토스포리듐*, 및 *뉴모시스티스 카리니아이*에 의해 유발될 수 있다.

[0188] 또한 감염성 질환 유기체, 대상체의 감염, 또는 대상체의 감염된 세포와 관련된 임의의 폴리펩티드로부터 유래된 펩티드가 본원에 개시된다. 항원은 감염성 질병 유기체의 핵산 서열 또는 폴리펩티드 서열로부터 유래될 수 있다. 감염성 질병 유기체의 폴리펩티드 서열은 병원체-유래 펩티드, 바이러스-유래 펩티드, 박테리아-유래 펩티드, 진균-유래, 펩티드 및/또는 기생충-유래 펩티드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 감염성 질병 유기체에는 중증 급성 호흡기 증후군 관련 코로나바이러스 (SARS), 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2), 에볼라, HIV, B형 간염 바이러스 (HBV), 인플루엔자, C형 간염 바이러스 (HCV), 및 결핵이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0189] 수지상 세포와 같은 전문 항원 제시 세포를 포함하는, 종양 세포, 감염된 세포, 또는 면역 세포와 같은 세포의 세포 표면 상에 제시될 것으로 예측되는 항원이 선택될 수 있다. 면역원성이 있는 것으로 예측되는 항원이 선택될 수 있다.

[0190] 항원 핵산 서열에 의해 인코딩되는 하나 이상의 폴리펩티드는 1000nM 미만의 IC50 값을 갖는 MHC와의 결합 친화성, 8-15, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15 아미노산 길이의 MHC 부류 I 펩티드의 경우, 프로테아좀 절단을 촉진하는 펩티드 내부 또는 근처에 서열 모티프의 존재, 및 TAP 수송을 촉진하는 존재 또는 서열 모티브 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 6-30, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30의 아미노산 길이의 MHC 부류 II 펩티드의 경우, 세포외 또는 리소좀 프로테아제 (예를 들어, 카텝신) 또는 HLA-DM 촉매된 HLA 결합에 의한 절단을 촉진하는 펩티드 내부 또는 근처에 서열 모티프의 존재.

[0191] 하나 이상의 항원은 종양의 표면에 제시될 수 있다. 하나 이상의 항원이 감염된 세포의 표면에 나타날 수 있다.

[0192] 하나 이상의 항원은 예를 들어, 대상체에서 T 세포 반응 또는 B 세포 반응을 유발할 수 있는 종양이 있는 대상체에서 면역원성일 수 있다. 하나 이상의 항원은 예를 들어, 대상체에서 T 세포 반응 또는 B 세포 반응을 유발할 수 있는 감염이 있거나 감염이 의심되는 대상체에서 면역원성일 수 있다. 하나 이상의 항원은 감염의 위험이 있는 대상체에서 면역원성일 수 있으며, 예를 들어 감염에 대한 면역학적 보호 (즉, 면역)를 제공하는 대상체에서 T 세포 반응 또는 B 세포 반응을 유도할 수 있고, 예를 들어, 기억 T 세포, 기억 B 세포 또는 감염에 특이적

인 항체의 생성을 자극하는 것과 같은 것이다.

[0193] 하나 이상의 항원은 하나 이상의 항원을 인식하는 항체의 생산과 같은 B 세포 반응을 유발할 수 있다. 항체는 선형 폴리펩티드 서열을 인식하거나 2차 및 3차 구조를 인식할 수 있다. 따라서, B 세포 항원은 전장 단백질, 단백질 서브유닛, 단백질 도메인, 또는 2차 및 3차 구조를 갖는 것으로 알려져 있거나 예측되는 임의의 폴리펩티드 서열을 포함하나 이에 제한되지 않는 2차 및 3차 구조를 갖는 선형 폴리펩티드 서열 또는 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0194] 대상체에서 자가면역 반응을 유도하는 하나 이상의 항원은 대상체에 대한 백신 생성의 맥락에서의 고려에서 제외될 수 있다

[0195] 적어도 하나의 항원성 펩티드 분자(예를 들어, 에피토프 서열)의 크기는 비제한적으로 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 26, 약 27, 약 28, 약 29, 약 30, 약 31, 약 32, 약 33, 약 34, 약 35, 약 36, 약 37, 약 38, 약 39, 약 40, 약 41, 약 42, 약 43, 약 44, 약 45, 약 46, 약 47, 약 48, 약 49, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120 또는 그 이상의 아미노 분자 잔기 및 그로부터 유도가능한 임의의 범위이다. 특이적 구현예에서, 항원성 펩티드 분자는 50개 이하의 아미노산이다.

[0196] 항원성 펩티드 및 폴리펩티드는 MHC 부류 I에 대해 15 잔기 이하의 길이일 수 있고 약 8 및 약 11 잔기, 특히 9 또는 10 잔기; MHC 부류 II에 대해 6 내지 30 잔기(경계값 포함)로 보통 구성된다.

[0197] 바람직하다면, 더 긴 펩티드가 여러 가지 방법으로 디자인될 수 있다. 본원의 경우, HLA 대립유전자상의 펩티드의 제시 가능성이 예측되거나 공지될 때, 보다 긴 펩티드는 하기 중 하나로 구성될 수 있다: (1) 각각의 상응하는 유전자 생성물의 N-말단 및 C-말단을 향하여 2 내지 5개 아미노산의 연장을 갖는 개별 제시된 펩티드; (2) 제시된 펩티드의 일부 또는 전부와 각각에 대한 연장된 서열의 결합. 또 다른 경우에, 서열분석이 종양에 존재하는 긴(10개 잔기 초과) 신생에피토프 서열(예를 들어, 신규한 펩티드 서열로 이어지는 틀이동, 연속판독 또는 인트론 포함으로 인함)을 나타내는 경우, 보다 긴 펩티드는 하기로 구성된다: (3) 신규한 종양-특이적 또는 감염성 질병-특이적 아미노산의 전체 스트레치- 따라서 가장 강한 HLA가 제시된 더 짧은 펩티드의 선택에 기초한-컴퓨터이용 또는 시험관내 시험의 필요성을 우회한다. 두가지 경우 모두에서, 다 길어진 펩티드를 사용하면 환자 세포에 의한 내인성처리가 가능해지고 보다 효과적인 항원 제시 및 T 세포 반응의 유도가 이끌어질 수 있다.

[0198] 항원성 펩티드 및 폴리펩티드는 HLA 단백질 상에 제시될 수 있다. 일부 양태에서, 항원성 펩티드 및 폴리펩티드는 야생형 펩티드보다 큰 친화도를 갖는 HLA 단백질 상에 제시된다. 일부 양태에서, 항원성 펩티드 또는 폴리펩티드는 적어도 5000 nM 미만, 적어도 1000 nM 미만, 적어도 500 nM 미만, 적어도 250 nM 미만, 적어도 200 nM 미만, 적어도 150 nM 미만, 적어도 100 nM 미만, 적어도 50 nM 미만 또는 그 이하의 IC50을 가질 수 있다.

[0199] 일부 양태에서, 항원성 펩티드 및 폴리펩티드는 대상체에게 투여되는 경우 면역 반응을 유도하고/하거나 면역학적 내성을 유발하지 않는다.

[0200] 또한, 적어도 2종 또는 그 이상의 항원성 펩티드를 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 2종의 구별되는 펩티드를 함유한다. 동일한 폴리펩티드로부터 적어도 2종의 구별되는 펩티드가 유래될 수 있다. 구별되는 폴리펩티드는 펩티드가 길이, 아미노산 서열 또는 둘 모두에 의해 다양함을 의미한다. 펩티드는 종양 특이적 돌연변이를 포함하는 것으로 알려져 있거나 발견된 임의의 폴리펩티드로부터 유래되거나 또는 정상 세포 또는 조직과 비교하여 종양 세포 또는 암 조직에서 발현이 변경된 것으로 알려졌거나 발견된 임의의 폴리펩티드, 예를 들어 종양 세포 또는 정상 세포 또는 조직과 비교하여 암 조직에서 비정상적으로 발현되는 것으로 알려져 있거나 발견된 임의의 폴리펩티드로부터 유래된다. 항원성 펩티드가 유래될 수 있는 적합한 폴리펩티드는 예를 들어 COSMIC 데이터베이스 또는 AACR Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange (GENIE) 데이터베이스에서 찾을 수 있다. COSMIC은 인간 암의 체세포 돌연변이에 대한 포괄적인 정보를 수집한다. AACR GENIE는 임상 등급 암 게놈 데이터를 수만 명의 암 환자의 임상 결과와 집계되고 연결한다. 일부 양태에서 종양 특이적인 돌연변이는 특정한 암 유형에 대한 유발 돌연변이이다. 펩티드는 감염성 질병 유기체에 대해 알려지거나 의심되는 모든 폴리펩티드, 또는 정상 세포 또는 조직과 비교하여 감염된 세포에서 발현이 변경된 것으로 알려졌거나 발견된 폴리펩티드로부터 유래된 펩티드일 수 있다(예를 들어, 감염성 질병 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드를 포함하는 감염성 질병 폴리뉴클레오티드 또는 숙주 세포에 제한된 발현을 갖는 폴리펩티드).

[0201] 원하는 활성 또는 특성을 갖는 항원성 펩티드 및 폴리펩티드는 원하는 MHC 분자를 결합시키고 적절한 T 세포를 활성화시키기 위해 비변형된 펩티드의 실질적으로 모든 생물학적 활성을 증가시키거나 또는 적어도 유지하면서

도, 특정 원하는 속성, 예를 들어 개선된 약리적 특징을 제공하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 항원성 펩티드 및 폴리펩티드는 보존적 또는 비-보존적인 치환과 같은 다양한 변화를 겪을 수 있으며, 이러한 변화는 개선된 MHC 결합, 안정성 또는 제시와 같은 용도의 특정한 이점을 제공할 수 있다. 보존적 치환은 아미노산 잔기를 생물학적으로 및/또는 화학적으로 유사한 또 다른 아미노산 잔기, 예를 들어 다른 것에 대한 하나의 소수성 잔기, 또는 다른 것에 대한 하나의 극성 잔기로 대체하는 것을 의미한다. 치환은 Gly, Ala; Val, Ile, Leu, Met; Asp, Glu; Asn, Gln; Ser, Thr; Lys, Arg; 및 Phe, Tyr와 같은 조합을 포함한다. 단일 아미노산 치환의 효과는 D-아미노산을 사용하여 프로빙될 수도 있다. 이러한 변형은 예를 들어, 하기 문헌에 기재된 바와 같이 공지된 펩티드 합성 절차를 사용하여 수행될 수 있다: 문헌[Merrifield, Science 232:341-347 (1986), Barany & Merrifield, The Peptides, Gross & Meienhofer, eds. (N.Y., Academic Press), pp. 1-284 (1979); 및 Stewart & Young, Solid Phase Peptide Synthesis, (Rockford, Ill., Pierce), 2d Ed. (1984)].

[0202] 다양한 아미노산 모방체 또는 비천연 아미노산을 갖는 펩티드 및 폴리펩티드의 변형은 생체내에서 펩티드 및 폴리펩티드의 안정성을 증가시키는데 특히 유용할 수 있다. 안정성은 수많은 방법으로 분석될 수 있다. 예를 들어, 펩티다아제 및 인간 혈장 및 혈청과 같은 다양한 생물학적 배지가 안정성 테스트에 사용되어왔다. 예를 들어, 문헌[Verhoef 등, Eur. J Drug Metab Pharmacokin. 11:291-302(1986)]을 참조한다. 펩티드의 반감기는 25% 인간 혈청(v/v) 분석법을 사용하여 편리하게 결정될 수 있다. 프로토콜은 일반적으로 다음과 같다. 풀링된 인간 혈청(유형 AB, 비-열 불활성화된)은 사용 전에 원심 분리에 의해 탈지된다. RPMI 조직 배양 배지에 의해 혈청이 25%로 희석되고, 펩티드 안정성을 시험하는데 사용하였다. 예정된 시간 간격으로 소량의 반응 용액이 제거되고, 6% 수성 트리클로로아세트산 또는 에탄올에 첨가된다. 흐린 반응 샘플이 15분 동안 냉각(4℃)된 다음, 침전된 혈청 단백질이 펠렛으로 스핀된다. 그 다음, 펩티드의 존재는 안정성-특이적 크로마토그래피 조건을 사용하여 역상 HPLC에 의해 결정된다.

[0203] 펩티드 및 폴리펩티드는 개선된 혈청 반감기 이외의 원하는 속성을 제공하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, CTL 활성을 유도하는 펩티드의 능력은 T 헬퍼 세포 반응을 유도할 수 있는 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 서열로의 결합에 의해 강화될 수 있다. 면역원성 펩티드/T 헬퍼 접합체는 스페이서 분자에 의해 연결될 수 있다. 스페이서는 전형적으로 생리적 조건하에 실질적으로 충전되지 않은 비교적 작고 중성인 분자, 예컨대 아미노산 또는 아미노산 모방체로 구성된다. 스페이서는 일반적으로 예를 들어, Ala, Gly, 또는 비극성 아미노산 또는 중성 극성 아미노산의 다른 중성 스페이서로부터 선택된다. 선택적으로 존재하는 스페이서는 동일한 잔기로 구성될 필요는 없으며, 따라서 헤테로- 또는 호모-올리고머일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 존재하는 경우, 스페이서는 일반적으로 적어도 1 또는 2개의 잔기, 보다 일반적으로 3 내지 6개의 잔기일 것이다. 대안적으로, 펩티드는 스페이서 없이 T 헬퍼 펩티드에 연결될 수 있다.

[0204] 항원성 펩티드는 직접적으로 또는 펩티드의 아미노 또는 카르복시 말단에서 스페이서를 통해 T 헬퍼 펩티드에 연결될 수 있다. 항원성 펩티드 또는 T 헬퍼 펩티드의 아미노 말단은 아실화될 수 있다. 예시적인 T 헬퍼 펩티드는 파상풍 변독소 830-843, 인플루엔자 307-319, 말라리아 시르쿰스포로조이테 382-398 및 378-389를 포함한다.

[0205] 단백질 또는 펩티드는 표준 분자 생물학적 기술을 통한 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 발현, 천연 공급원으로부터의 단백질 또는 펩티드의 단리, 또는 단백질 또는 펩티드의 화학적 합성을 포함하는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 기술로 제조될 수 있다. 다양한 유전자에 상응하는 뉴클레오티드 및 단백질, 폴리펩티드 및 펩티드 서열은 이전에 개시되어 있고, 당업자에게 공지된 컴퓨터화된 데이터베이스에서 발견될 수 있다. 하나의 이러한 데이터베이스는 웹사이트에서 위치되는 National Center for Biotechnology information's Genbank 및 GenPept 데이터베이스이다. 공지된 유전자에 대한 코딩 영역은 본원에서 개시된 기술을 사용하여 증폭되거나/되고 발현될 수 있거나 또는 당업자에게 공지된 바와 같다. 대안적으로, 단백질, 폴리펩티드 및 펩티드의 다양한 상업적 제제는 당업자에게 공지되어 있다.

[0206] 추가의 양태에서 항원은 항원성 펩티드 또는 그의 일부를 코딩하는 핵산(예를 들어, 폴리뉴클레오티드)을 포함한다. 폴리뉴클레오티드는 예를 들어, DNA, cDNA, PNA, CNA, RNA (예를 들어, mRNA), 예를 들어, 포스포로티아제 백본, 또는 이들의 조합물을 갖는 폴리뉴클레오티드와 같은, 폴리뉴클레오티드의 단일-가닥 및/또는 이중-가닥, 또는 천연 또는 안정화된 형태일 수 있고 인트론을 함유할 수 있거나 함유하지 않을 수 있다. 또 추가의 양태는 폴리펩티드 또는 그의 일부를 발현할 수 있는 발현 벡터를 제공한다. 상이한 세포 유형에 대한 발현 벡터는 당해 분야에 잘 알려져 있으며, 과도한 실험과정 없이 선택될 수 있다. 일반적으로, DNA는 플라스미드와 같은 발현 벡터에 적절한 배향으로 및 발현을 위한 정확한 해독틀로 삽입된다. 필요하면, DNA는 원하는 숙주에 의해 인식되는 적절한 전사 및 번역 조절 제어 핵산 서열에 연결될 수 있지만, 이러한 제어는 일반적으로 발현 벡

터에서 이용 가능하다. 그런 다음 벡터는 표준 기술을 통해 숙주에 도입된다. 지침은 예를 들어 문헌[Sambrook 등 (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.]에서 찾을 수 있다.

[0207] **V. 전달 조성물**

[0208] 또한 특정 면역 반응, 예를 들어, 종양-특이적 면역 반응 또는 감염성 질환 유기체-특이적 면역 반응을 증가시킬 수 있는 면역원성 조성물, 예를 들어, 백신 조성물이 본원에 개시된다. 백신 조성물은 전형적으로, 예를 들어, 본원에 기재된 방법을 사용하여 선택된 하나 또는 복수의 항원을 포함한다. 백신 조성물은 또한 백신으로 지칭될 수 있다.

[0209] 백신은 1 내지 30개의 펩티드, 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, 28, 29, 또는 30개의 상이한 펩티드, 6, 7, 8, 9, 10 11, 12, 13, 또는 14개의 상이한 펩티드, 또는 12, 13 또는 14개의 상이한 펩티드를 함유할 수 있다. 펩티드는 번역 후 변형을 포함할 수 있다. 백신은 1 내지 100개 이상의 핵산 서열, 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, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 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, 100개 이상의 상이한 핵산 서열, 6, 7, 8, 9, 10 11, 12, 13, 또는 14개의 상이한 핵산 서열, 또는 12, 13 또는 14개의 상이한 핵산 서열을 함유할 수 있다. 백신은 1 내지 30개 항원 서열, 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, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 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, 100개 이상의 상이한 항원 서열, 6, 7, 8, 9, 10 11, 12, 13, 또는 14개의 상이한 항원 서열, 또는 12, 13 또는 14개의 상이한 항원 서열을 함유할 수 있다.

[0210] 백신은 1 내지 30개의 항원-인코딩 핵산 서열, 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, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 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, 100개 이상의 상이한 항원-인코딩 핵산 서열, 6, 7, 8, 9, 10 11, 12, 13, 또는 14개의 상이한 항원-인코딩 핵산 서열, 또는 12, 13 또는 14개의 상이한 항원-인코딩 핵산 서열을 함유할 수 있다. 항원-인코딩 핵산 서열은 항원 "카세트"의 항원-인코딩 부분을 지칭할 수 있다. 카세트의 기능은 아래에 자세히 설명되어 있다.

[0211] 백신은 1 내지 30개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열, 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, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 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, 100개 이상의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열, 6, 7, 8, 9, 10 11, 12, 13, 또는 14개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열, 또는 12, 13 또는 14개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 함유할 수 있다. 에피토프-인코딩 핵산 서열은 개별 에피토프 서열에 대한 서열을 의미할 수 있다.

[0212] 백신은 에피토프를 인코딩하는 핵산 서열의 2개 이상의 반복을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 "반복"은 항원-인코딩 핵산 서열 내에서 동일한 핵산 에피토프-인코딩 핵산 서열 (선택적 5' 링커 서열 및/또는 본원에 기재된 선택적 3' 링커 서열 포함)의 2회 이상의 반복을 지칭한다. 일 예에서, 카세트의 항원-인코딩 핵산 서열 부분은 에피토프-인코딩 핵산 서열의 2개 이상의 반복부를 인코딩한다. 추가의 비제한적 예에서, 카세트의 항원-인코딩 핵산 서열 부분은 하나 이상의 별개의 에피토프를 인코딩하고, 별개의 에피토프 중 적어도 하나는 별개의 에피토프를 인코딩하는 핵산 서열의 2개 이상의 반복부에 의해 인코딩된다 (즉, 적어도 2개의 별개의 에피토프-암호화 핵산 서열). 예시적인 비제한적인 예에서, 항원-인코딩 핵산 서열은 에피토프-인코딩 핵산 서열 에피토프-인코딩 서열 A (E_A), 에피토프-인코딩 서열 B (E_B), 및 에피토프-인코딩 서열 C (E_C)에 의해 인코딩되는 에피토프 A, B 및 C를 코딩하고, 별개의 에피토프 중 적어도 하나의 반복을 갖는 예시적인 항원-인코딩 핵산 서열은 다음으로 예시되나, 다음 화학식에 제한되지 않는다:

[0213] - 하나의 별개의 에피토프의 반복 (에피토프 A의 반복):

[0214] E_A-E_B-E_C-E_A; 또는

[0215] E_A-E_A-E_B-E_C

[0216] - 다중 별개의 에피토프의 반복 (에피토프 A, B, 및 C의 반복):

[0217] E_A-E_B-E_C-E_A-E_B-E_C; 또는

[0218] E_A-E_A-E_B-E_B-E_C-E_C

[0219] - 다중 별개의 에피토프의 다중 반복 (에피토프 A, B, 및 C의 반복):

[0220] E_A-E_B-E_C-E_A-E_B-E_C-E_A-E_B-E_C; 또는

[0221] E_A-E_A-E_A-E_B-E_B-E_B-E_C-E_C-E_C

[0222] 상기 예는 제한적이지 않으며, 별개의 에피토프 중 적어도 하나의 반복을 갖는 항원-인코딩 핵산 서열은 임의의 순서 또는 빈도로 별개의 에피토프 각각을 코딩할 수 있다. 예를 들어, 순서와 빈도는 예를 들어 에피토프 A, B 및 C가 있는 예에서 화학식 E_A-E_B-E_C-E_C-E_A-E_B-E_A-E_C-E_A-E_C-E_C-E_B에 의한 별개의 에피토프의 무작위 배열일 수 있다.

[0223] 또한 본원에서는 5'에서 3'으로 하기 화학식으로 기술된 적어도 하나의 항원-인코딩 핵산 서열을 갖는 항원-인코딩 카세트가 제공된다:

[0224] $(E_x-(E^N_n)_y)_z$

[0225] 상기 E는 적어도 하나의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열 중 적어도 하나를 포함하는 핵산 서열을 나타내고,

[0226] n은 별개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열의 수를 나타내고 0을 포함하는 임의의 정수이고,

[0227] E^N은 각각의 상응하는 n에 대한 별개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 포함하는 핵산 서열을 나타내고,

[0228] z의 각 반복에 대해: x = 0 또는 1, 각 n에 대해 y = 0 또는 1, x 또는 y = 1 중 적어도 하나, 및

[0229] z = 2 이상, 상기 항원-인코딩 핵산 서열은 E, 주어진 E^N, 또는 이들의 조합의 적어도 2회 반복을 포함한다.

[0230] 각각의 E 또는 E^N은 독립적으로 본원에 기재된 임의의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 각각의 E 또는 E^N은 화학식 ($L5_b$-N_c-$L3_d$)에 의해 5'에서 3'으로 기술된 핵산 서열을 독립적으로 포함할 수 있고, 상기 N은 각각의 E 또는 E^N과 관련된 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 포함하고, 상기 c = 1, L5는 5' 링커 서열을 포함하고, 상기 b = 0 또는 1, 및 L3은 3' 링커 서열을 포함하고, 상기 d = 0 또는 1이다. 사용될 수 있는 에피토프 및 링커는 본원에 추가로 기재되어 있고, 예를 들어, "V.A. 카세트" 섹션을 참조한다.

[0231] 에피토프-인코딩 핵산 서열의 반복 (선택적 5' 링커 서열 및/또는 선택적 3' 링커 서열 포함)은 서로 선형으로 직접 연결될 수 있다 (예를 들어, 상기 예시된 바와 같이 E_A-E_A-...). 에피토프-인코딩 핵산 서열의 반복은 하나 이상의 추가 뉴클레오티드 서열에 의해 분리될 수 있다. 일반적으로, 에피토프-인코딩 핵산 서열의 반복은 본원에 기재된 조성물에 적용 가능한 임의의 크기 핵산 서열에 의해 분리될 수 있다. 일 예에서, 에피토프-인코딩 핵산 서열의 반복은 별개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열 (예를 들어, 상기 예시된 바와 같이 E_A-E_B-E_C-E_A...) 의해 분리될 수 있다. 반복이 단일 별개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열에 의해 분리되고, 각각의 에피토프-인코딩 핵산 서열 (선택적 5' 링커 서열 및/또는 선택적 3' 링커 서열 포함)은 펩티드 25개 아미노산을 코딩하는 예에서 길이가 E_A-E_B-E_A...로 표시되는 항원 인코딩 핵산에서와 같이 반복체는 75개의 뉴클레오티드로 분리될 수 있으며, E_A는 75개의 뉴클레오티드로 분리된다. 예시적인 예에서, 25mer 항원 Trp1 (VTNTEMFVTAPDNLGYMYEVQWPGQ) 및 Trp2 (TQPQIANCSVYDFFVWLHYYSVRDT)의 반복을 인코딩하는 서열 VTNTEMFVTAPDNLGYMYEVQWPGQTQPQIANCSVYDFFVWLHYYSVRDTVTNTEMFVTAPDNLGYMYEVQWPGQTQPQIANCSVYDFFVWLHYYSVRDT를

갖는 항원-인코딩 핵산, Trp1의 반복은 25mer Trp2에 의해 분리되고, 따라서 Trp1 에피토프-인코딩 핵산 서열의 반복은 75개 뉴클레오티드 Trp2 에피토프-인코딩 핵산 서열로 분리된다. 반복부가 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 별개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열, 및 각각의 에피토프-인코딩 핵산 서열 (임의의 5' 링커 서열 및/또는 또는 선택적인 3' 링커 서열)은 25개 아미노산 길이의 펩티드를 인코딩하며, 반복부는 각각 150, 225, 300, 375, 450, 525, 600, 또는 675개의 뉴클레오티드로 분리될 수 있다.

[0232] 일 구현예에서, 펩티드 및/또는 폴리펩티드가 상이한 MHC 분자, 예컨대 상이한 MHC 부류 I 분자 및/또는 상이한 MHC 부류 II 분자와 결합할 수 있도록, 상이한 펩티드 및/또는 폴리펩티드 또는 이들을 코딩하는 핵산 서열이 선택된다. 일부 양태에서, 하나의 백신 조성물은 가장 빈번하게 발생하는 MHC 부류 I 분자 및/또는 상이한 MHC 부류 II 분자와 결합할 수 있는 펩티드 및/또는 폴리펩티드에 대한 코딩 서열을 포함한다. 따라서, 백신 조성물은 적어도 2개의 바람직한, 적어도 3개의 바람직한, 또는 적어도 4개의 바람직한 MHC 부류 I 분자 및/또는 상이한 MHC 부류 II 분자와 결합될 수 있는 상이한 단편을 포함할 수 있다.

[0233] 백신 조성물은 특이적 세포독성 T-세포 반응 및/또는 특이적 헬퍼 T-세포 반응을 일으킬 수 있다.

[0234] 백신 조성물은 아쥬반트 및/또는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 유용한 아쥬반트 및 담체의 예는 하기에 주어져 있다. 조성물은 담체 예컨대 예를 들어 단백질 또는 항원-제시 세포 예컨대 예를 들어 T-세포에 펩티드를 제시할 수 있는 수지상 세포(DC)와 결합될 수 있다.

[0235] 아쥬반트는 백신 조성물과 혼합하여 항원에 대한 면역 반응을 증가시키거나 그렇지 않으면 변경시키는 임의의 물질이다. 담체는 스캐폴드 구조, 예를 들어 항원이 결합될 수 있는 폴리펩티드 또는 다당류일 수 있다. 선택적으로, 아쥬반트는 공유결합 또는 비공유결합된다.

[0236] 항원에 대한 면역 반응을 증가시키는 아쥬반트의 능력은 전형적으로 면역-매개된 반응의 상당한 또는 실질적인 증가, 또는 질환 증상의 감소에 의해 나타난다. 예를 들어 체액성 면역의 증가는 전형적으로, 항원에 대해 상승된 항체의 역가가 유의미하게 증가함으로써 나타나며, T-세포 활성의 증가는 전형적으로, 증가된 세포증식 또는 세포성 세포독성 또는 사이토카인 분비에서 나타난다. 아쥬반트는 또한 예를 들어 주로 체액성 또는 Th 반응을 주로 세포성 또는 Th 반응으로 변화시킴으로써 면역 반응을 변화시킬 수 있다.

[0237] 적합한 아쥬반트는 비제한적으로 1018 ISS, 명반, 알루미늄 염, Amplivax, AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, GM-CSF, IC30, IC31, 이미퀴모드(Imiquimod), ImuFact IMP321, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, JuvImmune, LipoVac, MF59, 모노포스포릴 지질 A, 몬타나이드 IMS 1312, 몬타나이드 ISA 206, 몬타나이드 ISA 50V, 몬타나이드 ISA-51, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, PepTel 벡터 시스템, PLG 미립자, 레시퀴모드, SRL172, 비로좀 및 기타 바이러스-유사 입자, YF-17D, VEGF 트랩, R848, 베타-글루칸, Pam3Cys, Aquila's QS21 자극제 (Aquila Biotech, Worcester, Mass., USA)를 포함하며, 이는 사포닌, 마이코박테리아 추출물 및 합성 박테리아 세포 벽 모방체, 및 Ribi's Detox. Quil 또는 Superfos와 같은 다른 독점적인 아쥬반트로부터 유래된다. 불완전 프로인트(Freund's) 또는 GM-CSF와 같은 아쥬반트가 유용하다. 수지상 세포 및 이의 제조에 특이적인 몇몇 면역학적 아쥬반트 (예를 들어, MF59)는 이전에 기재되어 있다(Dupuis M, 등, 세포 Immunol. 1998; 186(1):18-27; Allison A C; Dev Biol Stand. 1998; 92:3-11). 또한 사이토카인이 사용될 수 있다. 몇몇 사이토카인은 수지상 세포가 림프구 조직 (예를 들어, TNF-알파)으로 이동하여, T-림프구(예를 들어, GM-CSF, IL-1 및 IL-4) (미국 특허번호 5,849,589, 그 전체가 참고 문헌으로 본원에 구체적으로 포함된다)의 효율적인 항원-제시 세포로의 수지상 세포의 성숙을 가속화시키고 면역 아쥬반트로서 작용하는 것과 직접적으로 연관되어 있다(예를 들어, IL-12) (Gabrilovich D I, 등, J Immunother Emphasis 종양 Immunol. 1996 (6):414-418).

[0238] CpG 면역자극성 올리고뉴클레오티드는 또한 백신 설정에서 아쥬반트의 효과를 향상시키는 것으로 보고되었다. RNA 결합 TLR 7, TLR 8 및/또는 TLR 9와 같은 다른 TLR 결합 분자가 또한 사용될 수 있다.

[0239] 유용한 아쥬반트의 다른 예는 비제한적으로, 화학적으로 변형된 CpG (예를 들어 CpR, Idera), 폴리(I:C)(예를 들어 폴리i:CI2U), 비-CpG 박테리아 DNA 또는 RNA뿐만 아니라 면역활성 소분자 및 항체 예컨대 시클로포스파미드, 수니티닙, 베바시주맙, 셀레브렉스, NCX-4016, 실데나필, 타다라필, 바르데나필, 소라피닙, XL-999, CP-547632, 파조파닙, ZD2171, AZD2171, 이필리뮤맙, 트레메리무맙, 및 SC58175를 포함하며, 이는 치료학적으로 및/또는 아쥬반트로서 작용할 수 있다. 아쥬반트 및 첨가제의 양 및 농도는 과도한 실험과정없이 숙련가에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 추가의 아쥬반트는 집락-자극 인자, 예컨대 Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF, sargramostim)를 포함한다.

[0240] 백신 조성물은 하나 이상의 상이한 아쥬반트를 포함할 수 있다. 또한, 치료 조성물은 상기의 임의의 것 또는 이들의 조합을 포함하는 임의의 아쥬반트 보조물질을 포함할 수 있다. 백신 및 아쥬반트는 함께 또는 임의의 적절한 순서로 개별적으로 투여될 수 있는 것으로 고려된다.

[0241] 담체(또는 부형제)는 아쥬반트와 독립적으로 존재할 수 있다. 담체의 기능은 예를 들어, 활성 또는 면역원성을 증가시키고, 안정성을 부여하거나, 생물학적 활성을 증가시키거나, 또는 혈청 반감기를 증가시키기 위해 돌연변이체의 분자량을 증가시키는 것일 수 있다. 또한, 담체는 펩티드를 T-세포에 제시하는 것을 도울 수 있다. 담체는 당해 기술의 숙련가에게 공지된 임의의 적합한 담체, 예를 들어 단백질 또는 항원 제시 세포일 수 있다. 담체 단백질은 키홀 림펫 헤모시아닌, 혈청 단백질, 예컨대 트랜스페린, 소 혈청 알부민, 인간 혈청 알부민, 티로글로불린 또는 난백알부민, 면역글로불린, 또는 호르몬, 예컨대 인슐린 또는 팔미트산일 수 있다. 인간의 면역화를 위해, 담체는 일반적으로 인간에게 허용가능하고 안전한, 생리적으로 허용가능한 담체이다. 그러나, 파상풍 변독소 및/또는 디프테리아 독소가 적합한 담체이다. 대안적으로, 담체는 덱스트란, 예를 들어 세파로오스일 수 있다.

[0242] 세포 독성 T-세포(CTL)는 온전한 외래 항원 자체보다는 MHC 분자에 결합된 펩티드의 형태로 항원을 인식한다. MHC 분자 자체는 항원 제시 세포의 세포 표면에 위치한다. 따라서, 펩티드 항원, MHC 분자 및 APC의 삼량체 복합체가 존재한다면 CTL의 활성화가 가능하다. 그에 상응하여, CTL의 활성화에 펩티드가 사용될뿐만 아니라, 추가로 각각의 MHC 분자를 갖는 APC가 첨가되는 경우 면역 반응을 향상시킬 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 백신 조성물은 적어도 하나의 항원 제시 세포를 추가로 함유한다.

[0243] 항원은 또한 바이러스 벡터-기재 백신 플랫폼, 예컨대, 백시니아, 계두, 자기-복제 알파바이러스, 마라바라이러스, 아데노바이러스 (*예를 들어*, Tatsis 등, Adenoviruses, *Molecular Therapy* (2004) 10, 616-629 *참조*), 또는 비제한적으로 제2, 제3 또는 하이브리드 제2/제3 세대 렌티바이러스 및 특정 세포 유형 또는 수용체를 표적으로하는 임의의 세대의 재조합 렌티바이러스를 포함하는 렌티바이러스 (*예를 들어*, Hu 등, Immunization Delivered by Lentiviral Vectors for Cancer 및 Infectious Diseases, *Immunol Rev.* (2011) 239(1): 45-61, Sakuma 등, Lentiviral vectors: basic to translational, *Biochem J.* (2012) 443(3):603-18, Cooper 등 Rescue of splicing-mediated intron loss maximizes expression in lentiviral vectors containing the human ubiquitin C promoter, *Nucl. Acids Res.* (2015) 43 (1): 682-690, Zufferey 등, Self-Inactivating Lentivirus Vector for Safe 및 Efficient In Vivo Gene Delivery, *J. Virol.* (1998) 72 (12): 9873-9880, *참조*)를 포함할 수 있다. 상기 언급된 바이러스 벡터-기반 백신 플랫폼의 패키징 용량에 의존적으로, 이 접근법은 하나 이상의 항원성 펩티드를 코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 전달할 수 있다. 상기 서열은 돌연변이가 없는 서열이 측면에 위치할 수 있고, 링커에 의해 분리될 수 있거나 또는 세포 내 부분을 표적으로 하는 하나 이상의 서열이 선행될 수 있다(예를 들어, Gros 등, Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients, *Nat Med.* (2016) 22 (4):433-8, Stronen 등, Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires, *Science.* (2016) 352 (6291):1337-41, Lu 등, Efficient identification of mutated cancer antigens recognized by T cells associated with durable tumor regressions, *Clin Cancer Res.* (2014) 20(13):3401-10). 숙주 내로 도입 시, 감염된 세포는 항원을 발현하고, 이에 의해 펩티드(들)에 대한 숙주 면역 (예를 들어, CTL) 반응을 유도한다. 면역화 프로토콜에 유용한 백시니아 벡터 및 방법은 하기에 기재되어 있다: 예를 들어, 미국 특허번호 4,722,848. 또 다른 벡터는 BCG(Bacille Calmette Guerin)이다. BCG 벡터는 Stover 등 (Nature 351:456-460 (1991))에 기재되어 있다. 예를 들어, 살모넬라 티피(Salmonella typhi) 벡터, 및 등의 항원의 치료학적 투여 또는 면역화에 유용한 다양한 다른 백신 벡터는 본원의 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0244] 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 전달할 수 있는 아데노바이러스 벡터 전달 조성물이 또한 본원에 개시되어 있다. 페이로드 핵산 서열은 관심 세포에 전달되기를 원하는 임의의 핵산 서열일 수 있다. 일반적으로, 페이로드는 핵산 서열의 발현을 유도하기 위해 프로모터에 연결된 핵산 서열이다. 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드 (즉, 단백질로 전사되고 번역될 수 있는 핵산 서열)를 인코딩할 수 있다. 일반적으로, 펩티드를 코딩하는 페이로드 핵산 서열은 세포에서 발현되기를 원하는 임의의 단백질을 인코딩할 수 있다. 단백질의 예는 항원 (예를 들어, MHC 부류 I 에피토프, MHC 부류 II 에피토프, 또는 B 세포 반응을 자극할 수 있는 에피토프), 항체, 사이토카인, 키메라 항원 수용체 (CAR), T-세포 수용체, 또는 게놈-편집 시스템 구성요소 (예를 들어, 게놈-편집 시스템에서 사용되는 뉴클레아제)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 게놈-편집 시스템에는 CRISPR 시스템, 징크-핑거 시스템, 메가뉴클레아제 시스템 또는 TALEN 시스템이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 페이로드 핵산 서열은 비-코딩일 수 있다 (즉, 전사될 수 있지만 단백질로 번역되지 않는 핵산 서열). 일반적으로, 비-코딩 페

이로드 핵산 서열은 세포에서 발현되기를 원하는 임의의 비-코딩 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 비-코딩 폴리뉴클레오티드의 예는 RNA 간섭 (RNAi) 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드, shRNA, siRNA, miRNA 등) 또는 게놈-편집 시스템 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 가이드 RNA [gRNA], 단일-가이드 RNA [sgRNA], 트랜스-활성화 CRISPR [tracrRNA], 및/또는 CRISPR RNA [crRNA])를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 페이로드 핵산 서열은 2개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 이상)의 별개의 폴리펩티드 (예를 들어, 함께 연결된 둘 이상의 별개의 에피토프 서열)를 인코딩하거나 2개 이상의 별개의 비-코딩 핵산 서열 (예를 들어, 2개 이상의 별개의 RNAi 폴리뉴클레오티드)을 함유할 수 있다. 페이로드 핵산 서열은 폴리펩티드-인코딩 핵산 서열 및 비-코딩 핵산 서열의 조합을 가질 수 있다.

[0245] **V.A.1 카세트**

[0246] 하나 이상의 항원 선택, "카세트"의 클로닝 및 구성 및 바이러스 벡터 내로의 삽입을 위해 사용되는 방법은 본원에 제공된 교시가 주어진 당업계의 기술 범위 내에 있다. 카세트는 별도의 프로모터에 각각 독립적으로 작동 가능하게 연결된 다중 페이로드 핵산 서열 및/또는 2A 리보솜 건너뛰는 서열 요소 (예를 들어, E2A, P2A, F2A 또는 T2A 서열) 또는 내부 리보솜 진입 사이트 (IRES) 서열 요소와 같은 다른 멀티시스토닉 시스템을 사용하여 함께 연결된 카세트와 같은 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 가질 수 있다. 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 함유하는 카세트에서, 각각의 페이로드 핵산 서열은 하나 이상의 페이로드를 함유할 수 있고, 예를 들어, 각각의 페이로드 핵산 서열은 2개 이상의 폴리펩티드를 코딩하거나 2개 이상의 비-코딩 핵산 서열을 함유할 수 있다. 카세트는 폴리펩티드-인코딩하는 핵산 서열 및 비-코딩 핵산 서열의 조합을 가질 수 있다.

[0247] 카세트는 항원 카세트일 수 있다. "항원 카세트"는 선택된 항원 또는 복수의 항원 및 항원(들)을 전사하고 전사된 생성물을 발현하는 데 필요한 다른 조절 요소의 조합을 의미한다. 항원 카세트는 하나 이상의 항원을 포함할 수 있다. 선택된 항원 또는 복수의 항원은 별개의 에피토프 서열을 지칭할 수 있고, 예를 들어 카세트 내의 항원-인코딩 핵산 서열은 에피토프가 전사되고 발현되도록 에피토프-인코딩 핵산 서열 (또는 복수의 에피토프-암호화 핵산 서열)을 인코딩할 수 있다.

[0248] 페이로드 핵산 서열 또는 복수의 페이로드 핵산 서열은 전사를 허용하는 방식으로 조절 성분에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 이러한 구성요소는 바이러스 벡터로 형질감염된 세포에서 항원(들)의 발현을 유도할 수 있는 통상적인 조절 요소를 포함한다. 따라서 카세트는 또한 페이로드 핵산 서열(들)에 연결되고 다른 선택적 조절 요소와 함께 재조합 벡터의 선택된 바이러스 서열 내에 위치하는 선택된 프로모터를 함유할 수 있다.

[0249] 유용한 프로모터는 구성적 프로모터 또는 조절된 (예를 들어, 유도성) 프로모터일 수 있으며, 이는 페이로드 핵산 서열(들)의 양, 및 일반적으로 페이로드 핵산 서열을 코딩하는 경우에 펩티드 (예를 들어, 항원)의 양이 발현되도록 제어할 수 있게 한다. 예를 들어, 바람직한 프로모터는 거대세포바이러스 즉시 초기 프로모터/인핸서의 프로모터이다 [예를 들어, Boshart 등, Cell, 41:521-530 (1985) 참조]. 또 다른 바람직한 프로모터는 라우스 육종 바이러스 LTR 프로모터/인핸서를 포함한다. 또 다른 프로모터/인핸서 서열은 닭 세포질 베타-액틴 프로모터를 포함한다 [T. A. Kost 등, Nucl. Acids Res., 11(23):8287(1983)]. CMV, SV40, EF-1, RSV, PGK, HSA, MCK 또는 EBV 프로모터 서열과 같은 다른 적합하거나 바람직한 프로모터는 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0250] 카세트는 또한 전사체 (폴리(A), 폴리-A 또는 pA)의 효율적인 폴리아데닐화를 위한 신호를 제공하는 서열 및 기능적 스플라이스 공여자 및 수용체 부위를 갖는 인트론을 포함하는 바이러스 벡터 서열에 이종성인 핵산 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 예시적인 벡터에 사용되는 일반적인 폴리-A 서열은 파포바바이러스 SV-40에서 유래된 것이다. 폴리-A 서열은 일반적으로 페이로드 핵산 서열 다음에 그리고 바이러스 벡터 서열 전에 카세트에 삽입될 수 있다. 일반적인 인트론 서열도 SV-40에서 파생될 수 있으며 SV-40 T 인트론 서열이라고 한다. 카세트는 또한 프로모터/인핸서 서열과 페이로드 핵산 서열(들) 사이에 위치한 이러한 인트론을 함유할 수 있다. 이들 및 기타 공통 벡터 요소의 선택은 통상적이며 많은 그러한 서열은 Genbank 뿐만 아니라 상업적 [예를 들어, Sambrook 등, "Molecular Cloning. A Laboratory Manual.", 2d edit., Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989) 및 여기에 인용된 참고 문헌 참조] 및 산업적 소스로부터 입수가능하다.

[0251] 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 가질 수 있다. 예를 들어, 주어진 카세트는 1-10, 1-20, 1-30, 10-20, 15-25, 15-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함할 수 있다. 페이로드 핵산 서열은 서로 직접 연결될 수 있다. 페이로드 핵산 서열은 또한 링커로 서로 연결될 수 있다.

[0252] 카세트는 폴리펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 가질 수 있다. 예를 들어, 주어진 카세트

는 폴리펩티드를 인코딩하는 1-10, 1-20, 1-30, 10-20, 15-25, 15-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함할 수 있다. 카세트는 각각의 페이로드 핵산 서열이 별개의 폴리펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 가질 수 있다. 카세트는 각각의 페이로드 핵산 서열이 하나 이상의 폴리펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 가질 수 있다. 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열이 하나 이상의 폴리펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 가질 수 있다. 페이로드 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩티드는 N에서 C 또는 C에서 N을 포함하여 서로에 대해 임의의 방향일 수 있다.

[0253] 항원 카세트는 하나 이상의 항원을 가질 수 있다. 예를 들어, 주어진 카세트는 1-10, 1-20, 1-30, 10-20, 15-25, 15-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 항원을 포함할 수 있다. 항원은 서로 직접 연결될 수 있다. 항원은 또한 링커로 서로 연결될 수 있다. 항원은 N에서 C 또는 C에서 N을 포함하여 서로에 대해 임의의 방향일 수 있다.

[0254] 상기 기재한 바와 같이, 카세트는 바이러스성 벡터의 임의의 선택된 결손의 부위, 예컨대 E1 유전자 영역 결손 또는 E3 유전자 영역 결손의 부위에 위치할 수 있으며, 특히 선택될 수 있다.

[0255] 카세트는, 5'에서 3'으로, 각 요소의 순차적 서열을 기재하기 위해 하기 식을 사용하여 기재될 수 있다:

[0256] $(P_a\text{-}(L5_b\text{-}N_c\text{-}L3_d)_X)_Z\text{-}(P2_h\text{-}(G5_e\text{-}U_f)_Y)_W\text{-}G3_g$

[0257] 여기서, P 및 P2는 프로모터 핵산 서열을 포함하고, N은 별개의 에피토프 코딩 핵산 서열을 포함하고, L5는 5' 링커 서열을 포함하고, L3은 3' 링커 서열을 포함하고, G5는 핵산 서열 코딩 아미노산 링커를 포함하고, G3은 아미노산 링커를 코딩하는 적어도 하나의 핵산 서열 중 하나를 포함하고, U는 MHC 부류 II 항원-코딩 핵산 서열을 포함하고, 여기서 각각의 X에 대하여 상응하는 Nc는 에피토프 코딩 핵산 서열이고, 여기서 각각의 Y에 대하여 상응하는 Uf는 항원-코딩 핵산 서열이다. 조성 및 순차적 서열은 존재하는 요소의 개수를 선택함으로써 추가로 정의될 수 있고, 예를 들어 a = 0 또는 1인 경우, b = 0 또는 1인 경우, c = 1인 경우, d = 0 또는 1인 경우, e = 0 또는 1인 경우, f = 1인 경우, g = 0 또는 1인 경우, h = 0 또는 1인 경우, X = 1 내지 400, Y = 0, 1, 2, 3, 4 또는 5, Z = 1 내지 400, 및 W = 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0258] 하나의 예에서, 존재하는 요소는, a = 0, b = 1, d = 1, e = 1, g = 1, h = 0인 경우, X = 10, Y = 2, Z = 1, 및 W = 1을 포함하고, 이는 추가의 프로모터가 존재하지 않고(즉, RNA 알파바이러스 백본에 의해 제공된 프로모터 핵산 서열만이 존재하고), 20 MHC 부류 I 에피토프가 존재하고, 5' 링커가 각각의 N에 대해 존재하고, 3' 링커가 각각의 N에 대해 존재하고, 2 MHC 부류 II 에피토프가 존재하고, 2개의 MHC 부류 II 에피토프를 연결하는 링커가 존재하고, 2개의 MHC 부류 II 에피토프의 5' 말단을 최종 MHC 부류 I 에피토프의 3' 링커에 연결하는 링커가 존재하고, 2개의 MHC 부류 II 에피토프의 3' 말단을 RNA 알파바이러스 백본에 연결하는 링커가 존재함을 나타낸다. RNA 알파바이러스 백본에 대한 카세트의 3' 말단 연결의 예는, 3' 19-nt CSE와 같은, RNA 알파바이러스 백본에 의해 제공된 3' UTR 요소에 대한 직접 연결을 포함한다. RNA 알파바이러스 백본에 대한 카세트의 5' 말단 연결의 예는, 26S 프로모터 서열, 알파바이러스 5' UTR, 51-nt CSE, 또는 24-nt CSE에 대한 직접 연결을 포함한다.

[0259] 다른 예는 하기를 포함한다: a = 1인 경우, 이는 RNA 알파바이러스 백본에 의해 제공된 프로모터 핵산 서열 이외의 프로모터가 존재함을 나타냄; a = 1이고, Z가 1 초과인 경우, RNA 알파바이러스 백본에 의해 제공된 프로모터 핵산 서열 이외의 다중 프로모터가 존재하고, 이는 각각 1개 이상의 별개의 MHC 부류 I 에피토프 코딩 핵산 서열의 발현을 유도함; h = 1인 경우, 이는 별도의 프로모터가 존재하여 MHC 부류 II 항원-코딩 핵산 서열의 발현을 유도함을 나타냄; 및 g = 0인 경우, 이는 MHC 부류 II 항원-코딩 핵산 서열이, 존재하는 경우, RNA 알파바이러스 백본에 직접 연결됨.

[0260] 다른 예는, 존재하는 각각의 MHC 부류 I 에피토프가 5' 링커, 3' 링커를 어느 것도 갖지 않거나, 둘 다 가질 수 있는 경우를 포함한다. 동일한 카세트에 하나 초과의 MHC 부류 I 에피토프가 존재하는 예에서, 일부 MHC 부류 I 에피토프는 5' 링커 및 3' 링커 둘 다를 가질 수 있으며, 다른 MHC 부류 I 에피토프는 5' 링커, 3' 링커 중 하나를 갖거나, 어느 것도 갖지 않을 수 있다. 동일한 카세트에 하나 초과의 MHC 부류 I 에피토프가 존재하는 다른 예에서, 일부 MHC 부류 I 에피토프는 5' 링커 또는 3' 링커 중 하나를 가질 수 있으며, 다른 MHC 부류 I 에피토프는 5' 링커, 3' 링커 중 하나를 갖거나, 어느 것도 갖지 않을 수 있다.

[0261] 동일한 카세트에 하나 초과의 MHC 부류 II 에피토프가 존재하는 예에서, 일부 MHC 부류 II 에피토프는 5' 링커 및 3' 링커 둘 다를 가질 수 있으며, 다른 MHC 부류 II 에피토프는 5' 링커, 3' 링커 중 하나를 갖거나, 어느

것도 갖지 않을 수 있다. 동일한 카세트에 하나 초과의 MHC 부류 II 에피토프가 존재하는 다른 예에서, 일부 MHC 부류 II 에피토프는 5' 링커 또는 3' 링커 중 하나를 가질 수 있으며, 다른 MHC 부류 II 에피토프는 5' 링커, 3' 링커 중 하나를 갖거나, 어느 것도 갖지 않을 수 있다.

[0262] 프로모터 핵산 서열 P 및/또는 P2는 RNA 알파바이러스 백본에 의해 제공된 프로모터 핵산 서열과 동일할 수 있다. 예를 들어, RNA 알파바이러스 백본에 의해 제공된 프로모터 서열, Pn 및 P2는 각각 26S 서브게놈 프로모터를 포함할 수 있다. 프로모터 핵산 서열 P 및/또는 P2는 RNA 알파바이러스 백본에 의해 제공된 프로모터 핵산 서열과 상이할 수 있을 뿐만 아니라, 서로 상이할 수 있다.

[0263] 5' 링커 L5는 네이티브 서열 또는 비자연적인 서열일 수 있다. 비자연적인 서열은, AAY, RR, 및 DPP를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 3' 링커 L3은 또한 네이티브 서열 또는 비자연적인 서열일 수 있다. 추가로, L5 및 L3은 둘 다 네이티브 서열, 둘 다 비자연적인 서열일 수 있거나, 또는 하나는 네이티브이고 다른 하나는 비자연적일 수 있다. 각각의 X에 대하여, 아미노산 링커는 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, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 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, 100개 또는 그 이상의 아미노산 길이를 가질 수 있다. 각각의 X에 대하여, 아미노산 링커는 또한 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 26, 적어도 27, 적어도 28, 적어도 29, 또는 적어도 30개의 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0264] 아미노산 링커 G5는, 각각의 Y에 대하여, 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, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 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, 100개 또는 그 이상의 아미노산 길이를 가질 수 있다. 각각의 Y에 대하여, 아미노산 링커는 또한 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 26, 적어도 27, 적어도 28, 적어도 29, 또는 적어도 30개의 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0265] 아미노산 링커 G3은 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, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 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, 100개 또는 그 이상의 아미노산 길이를 가질 수 있다. G3은 또한 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 26, 적어도 27, 적어도 28, 적어도 29, 또는 적어도 30개의 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0266] 각각의 X에 대하여, 각각의 N은 MHC 부류 I 에피토프 7-15개의 아미노산 길이를 코딩할 수 있다. 각각의 X에 대하여, 각각의 N은 또한 MHC 부류 I 에피토프 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 아미노산 길이를 코딩할 수 있다. 각각의 X에 대하여, 각각의 N은 또한 MHC 부류 I 에피토프 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 26, 적어도 27, 적어도 28, 적어도 29, 또는 적어도 30개의 아미노산 길이를 코딩할 수 있다.

[0267] 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 700개 이하의 뉴클레오티드일 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 700개 이하의 뉴클레오티드일 수 있고 2개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 700개 이하의 뉴클레오티드일 수 있고 적어도 2개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 코딩하는 카세트는 700개 이하의 뉴클레오티드일 수 있고 3개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 코딩하

는 카세트는 700개 이하의 뉴클레오티드일 수 있고 적어도 3개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 코딩하는 카세트는 700개 이하의 뉴클레오티드일 수 있고 1-10, 1-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 항원을 포함할 수 있다.

[0268] 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-700개의 뉴클레오티드일 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-700개 뉴클레오티드일 수 있고 2개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-700개의 뉴클레오티드일 수 있고 적어도 2개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-700개의 뉴클레오티드일 수 있고 3개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-700개의 뉴클레오티드가고 적어도 3개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다.페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-700개의 뉴클레오티드일 수 있고 1-10, 1-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 항원을 포함할 수 있다.

[0269] 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 600, 500, 400, 300, 200, 또는 100개의 뉴클레오티드 이하일 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 600, 500, 400, 300, 200, 또는 100개 이하의 뉴클레오티드일 수 있고 2개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 600, 500, 400, 300, 200, 또는 100개 이하의 뉴클레오티드일 수 있고 적어도 2개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 600, 500, 400, 300, 200, 또는 100개의 뉴클레오티드 이하일 수 있고 3개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 코딩하는 카세트는 길이가 600, 500, 400, 300, 200, 또는 100개 이하의 뉴클레오티드일 수 있고 적어도 3개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 600, 500, 400, 300, 200, 또는 100개 이하의 뉴클레오티드일 수 있고 1-10, 1-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 항원을 포함할 수 있다.

[0270] 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-600개, 375-500개, 또는 375-400개의 뉴클레오티드일 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-600개, 375-500개, 또는 375-400개의 뉴클레오티드일 수 있고 2개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-600개, 375-500개, 또는 375-400개의 뉴클레오티드일 수 있고 적어도 2개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-600개, 375-500개, 또는 375-400개의 뉴클레오티드일 수 있고 3개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-600개, 375-500개, 또는 375-400개의 뉴클레오티드일 수 있고 적어도 3개의 별개의 에피토프-인코딩 핵산 서열을 인코딩할 수 있다. 페이로드 핵산 서열을 인코딩하는 카세트는 길이가 375-600개, 375-500개, 또는 375-400개의 뉴클레오티드일 수 있고 1-10, 1-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 항원을 포함할 수 있다.

[0271] **V.A.2 TET 프로모터 시스템**

[0272] TET-On 시스템 또는 TET-Off 시스템과 같은 TET 프로모터 시스템인 조절 가능한 프로모터에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 페이로드 서열을 갖는 카세트를 포함하는 바이러스 벡터가 또한 본원에 개시된다. 이론에 얽매이지 않고, TET 프로모터 시스템은 바이러스 생산 동안 백신 카세트에 인코딩된 항원과 같은 카세트에 인코딩된 페이로드 핵산의 전사를 최소화하는 데 사용될 수 있다. TET 프로모터 시스템은 테트라사이클린 (TET) 억제 단백질 (TETr) 조절된 프로모터를 포함할 수 있다. 따라서, 테트라사이클린 (TET) 억제 단백질 (TETr) 제어된 프로모터에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 페이로드 서열을 갖는 카세트를 포함하는 바이러스 벡터가 또한 본원에 개시된다. TETr 서열 (tTS)은 서열 번호: 63에 명시된 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 62에 명시된 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TETr 제어된 프로모터는 19 bp TET 작동자 (TETo) 서열 TCCCTATCAGTGATAGAGA (서열 번호: 60)를 포함할 수 있다. TETr 제어 프로모터는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이상의 TETo 핵산 서열을 포함할 수 있다. TETr 제어된 프로모터는 2개 이상의 TETo 핵산 서열을 갖고, TETo 서열은 함께 연결될 수 있다. TETr 제어된 프로모터에서 2개 이상의 TETo 핵산 서열을 갖는 경우, TETo 서열은 함께 직접 연결될 수 있다. 2개 이상의 TETo 핵산 서열을 갖는 TETr 제어 프로모터에서, TETo 서열은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 이상의 뉴클레오티드를 갖는 링커 서열과 같은 링커 서열과 함께 연결될 수 있다. 일 예에서, 링커 서열은 서열 번호: 61에 명시된 링커 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 일반적으로, TETr 제어 프로모터는 SV40, EF-1, RSV, PGK, HSA, MCK 또는 EBV 프로모터 서열과 같은 원하는 임의의 프로모터 서열을 사용할 수 있다. TETr 제어 프로모터는 CMV 프로모터 서열을 사용할 수 있다. TETr 제어 프로모터는 최소 CMV 프로모터 서열을 사용할 수 있다.

TETo 서열은 RNA 중합효소가 결합하는 프로모터 서열 영역의 업스트림 (5')일 수 있다. 예시적인 예에서, 7개의 TETo 서열은 프로모터 서열의 업스트림 (5')에 있다. 프로모터 서열 영역의 상류에 TETo 서열이 있는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 TETr 제어된 프로모터는 5'에서 3'으로 화학식에 기재된 순서화된 서열을 가질 수 있다:

[0273] $(T\text{-}L_Y)_X\text{-}P\text{-}N$

[0274] 상기 N은 페이로드 핵산 서열이고, P는 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열이고, T는 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 TETo 핵산 서열이고, L은 링커 서열이고, 상기 Y는 각각의 X에 대해 0 또는 1이고, X는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다. 예시적인 예에서 각 X에 대한 X = 7 및 Y = 1은 7개의 TETo 서열이 프로모터 서열의 업스트림 (5')이고 각 TETo 서열이 링커에 의해 분리되는 위치를 설명한다.

[0275] TETo 서열은 RNA 폴리머라제가 결합하는 프로모터 서열 영역의 다운스트림_(3')일 수 있다. 다른 예시적인 예에서, 2개의 TETo 서열은 프로모터 서열의 다운스트림 (3')이다. 프로모터 서열 영역의 다운스트림에 TETo 서열이 있는 적어도 하나의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 TETr 제어된 프로모터는 5'에서 3'으로 화학식에 설명된 순서화된 서열을 가질 수 있다:

[0276] $P\text{-}(T\text{-}L_Y)_X\text{-}N$

[0277] 상기 N은 페이로드 핵산 서열이고, P는 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 프로모터 서열의 RNA 폴리머라제 결합 서열이고, T는 서열 번호: 60에 명시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 TETo 핵산 서열이고, L은 링커 서열이고, 상기 Y는 각각의 X에 대해 0 또는 1이고, X는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다. 예시적인 예에서 각 X에 대한 X = 2 및 Y = 1은 2개의 TETo 서열이 프로모터 서열의 다운스트림 (3')이고 각 TETo 서열이 링커에 의해 분리되는 위치를 설명한다.

[0278] TETr 제어된 프로모터를 갖는 벡터의 바이러스 생산은 tTS를 발현하도록 조작된 293 세포주 또는 이의 유도체 (예를 들어, 293F 세포주)와 같은 TETr 서열 (tTS)을 발현하도록 조작된 임의의 바이러스 생산 세포주를 사용할 수 있다. tTS-발현 세포에서 TETr 조절 프로모터를 사용한 벡터의 바이러스 생산은 바이러스 생산을 향상시킬 수 있다. tTS-발현 세포에서 TETr 조절 프로모터를 갖는 벡터의 바이러스 생산은 감염 단위 (IU)당 바이러스 입자 (VP)로 정의된 바이러스 감염성을 향상시킬 수 있다. tTS-발현 세포에서 TETr 조절된 프로모터를 갖는 벡터의 바이러스 생산은 비-tTS-발현 세포에서의 생산에 비해 적어도 1.5, 적어도 2, 적어도 2.5, 적어도 3, 적어도 3.5, 적어도 4, 적어도 4.5, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 적어도 10-배에 의한 바이러스 생산 및/또는 바이러스 감염성을 개선할 수 있다. tTS-발현 세포에서 TETr 조절된 프로모터를 갖는 벡터의 바이러스 생산은 비-tTS-발현 세포에서의 생산에 비해 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 또는 적어도 100-배에 의한 바이러스 생산 및/또는 바이러스 감염성을 개선할 수 있다. tTS-발현 세포에서 TETr 제어된 프로모터를 갖는 벡터의 바이러스 생산은 TETr 제어된 프로모터를 갖지 않는 벡터의 생산에 비해 적어도 1.5, 적어도 2, 적어도 2.5, 적어도 3, 적어도 3.5, 적어도 4, 적어도 4.5, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 적어도 10-배 만큼 바이러스 생산 및/또는 바이러스 감염성을 개선할 수 있다. tTS-발현 세포에서 TETr 제어된 프로모터를 갖는 벡터의 바이러스 생산은 TETr 제어된 프로모터를 갖지 않는 벡터의 생산에 비해 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 또는 적어도 100-배 만큼 바이러스 생산 및/또는 바이러스 감염성을 개선할 수 있다.

[0279] **V.B. 면역 체크포인트**

[0280] 본원에 개시된 벡터, 예컨대 본원에 개시된 C68 벡터 또는 본원에 개시된 알파바이러스 벡터는 적어도 하나의 항원 코딩하는 핵산을 포함할 수 있고 동일하거나 별개의 벡터는 면역 체크포인트 분자의 활성에 결합하고 그 활성을 차단하는 적어도 하나의 면역 조절제 (예를 들어, 항체 예컨대 scFv)를 코딩하는 핵산을 포함할 수 있다. 벡터는 카세트 및 하나 이상의 핵산 분자 코딩하는 체크포인트 억제제를 코딩하는 하나 이상의 핵산 분자를 포함할 수 있다.

[0281] 차단 또는 억제를 목표로 하는 예시적인 면역 체크포인트 분자는 비제한적으로, CTLA-4, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, TIM3, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4 (분자의 CD2 계열에 속하고 모든 NK, γδ, 및 메모리 CD8+ (αβ) T 세포상에 발현됨), CD160 (BY55라고

도 함), 및 CGEN-15049를 포함한다. 면역 체크포인트 억제제는 하나 이상의 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, TIM3, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4, CD160, 및 CGEN-15049에 결합하고, 이들의 활성을 차단 또는 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 다른 결합 단백질을 포함한다. 예시적인 면역 체크포인트 억제제는 트레메리뮤맙 (CTLA-4 차단 항체), 항-OX40, PD-L1 단일 클론 항체 (항-B7-H1; MEDI4736), 이필리뮤맙, MK-3475 (PD-1 차단제), 니볼루맙 (항-PD1 항체), CT-011 (항-PD1 항체), BY55 단일 클론 항체, AMP224 (항-PDL1 항체), BMS-936559 (항-PDL1 항체), MPLDL3280A (항-PDL1 항체), MSB0010718C (항-PDL1 항체) 및 Yervoy/이필리뮤맙 (항-CTLA-4 체크포인트 억제제)를 포함한다. 항체-코딩하는 서열은 당업계의 통상의 기술을 사용하여 C68과 같은 벡터로 조작할 수 있다. 예시적인 방법은 하기 문헌에 기재되어 있으며:[Fang 등, Stable antibody expression at therapeutic levels using the 2A peptide. *Nat Biotechnol.* 2005 May;23(5):584-90. Epub 2005 Apr 17]; 본원에 모든 목적을 위해 참고문헌으로 포함된다.

[0282] **V.C. 백신 디자인 및 제조에 대한 추가 고려사항**

[0283] **V.C.1. 모든 종양 아클론을 커버하는 펩티드 세트 결정**

[0284] 모든 또는 대부분의 종양 아클론에 의해 제시되는 것을 의미하는 중심성 펩티드는, 백신에 포함시키기 위한 우선순위를 매길 수 있다.[53] 선택적으로, 높은 확률로 면역원성이 제시되도록 예상되는 중심성 펩티드가 없거나, 또는 높은 확률로 면역원성이 제시되도록 예상되는 중심성 펩티드의 수가 충분히 작아서, 추가의 비-중심성 펩티드는 종양 서브클론의 수와 동일성을 평가하고 백신에 의해 커버되는 서브클론의 수를 최대화하기 위해 펩티드를 선택함으로써 우선순위를 매길 수 있다.[54]

[0285] **V.C.2. 항원 우선 순위**

[0286] 상기 항원 필터를 모두 적용한 후에는 백신 기술이 지원할 수 있는 것보다 더 많은 후보 항원이 백신접종에 사용될 수 있다. 또한, 항원 분석의 다양한 측면에 대한 불확실성이 남아있을 수 있으며, 후보 백신 항원의 상이한 특성들 간에 상충 관계가 존재할 수 있다. 따라서, 선택 과정의 각 단계에서 소정의 필터 대신에, 적어도 하기 축을 갖는 공간에 후보 항원을 위치시키고, 통합 접근법을 사용하여 선택을 최적화하는 통합된 다중-차원 모델이 고려될 수 있다.

[0287] 1. 자가면역 또는 내성의 위험(생식계열의 위험) (자가면역의 더 적은 위험이 전형적으로 바람직함)

[0288] 2. 서열분석 인공물의 확률(인공물의 더 낮은 확률이 전형적으로 바람직함)

[0289] 3. 면역원성 확률(면역원성의 높은 확률이 전형적으로 바람직함)

[0290] 4. 제시 확률(제시의 더 높은 확률이 전형적으로 바람직함)

[0291] 5. 유전자 발현(더 높은 발현이 전형적으로 바람직함)

[0292] 6. HLA 유전자의 적용범위(항원 세트의 제시에 관여하는 HLA 분자의 더 많은 수는 종양이 HLA 분자의 하향 조절 또는 돌연변이를 통한 면역 공격을 피할 확률을 낮출 수 있음)

[0293] 7. HLA 부류 적용 범위 (HLA-I 및 HLA-II를 모두 포함하면 치료 반응의 가능성이 증가하고 종양 탈출의 가능성이 감소할 수 있음)

[0294] 추가로, 선택적으로, 항원은 환자의 종양 또는 감염된 세포의 전부 또는 일부에서 HLA 대립유전자가 소실되거나 불활성화될 것으로 예상되는 경우 백신 접종으로부터 우선 순위가 감소(예를 들어, 배제)할 수 있다. HLA 대립유전자 손실은 체세포 돌연변이, 이종 접합성 손실 또는 유전자좌의 동형 접합 결실에 의해 발생할 수 있다. HLA 대립유전자 체세포 돌연변이의 검출 방법은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 (Shukla 외, 2015). 체세포 LOH 및 동종 접합 결실 (HLA 유전자좌 포함)의 검출 방법도 마찬가지로 잘 설명되어있다. (Carter 외, 2012; McGranahan 외, 2017; Van Loo 외, 2010). 질량 분석 데이터가 예측된 항원이 예측된 HLA 대립 유전자에 의해 제시되지 않음을 나타내는 경우 항원을 우선 순위로 둘 수도 있다.

[0295] **V.D. 알파바이러스**

[0296] **V.D.1. 알파바이러스 생물학**

[0297] 알파바이러스는 *토가바이러스*과의 멤버이고, 및 양성-센스 단일 가닥 RNA 바이러스이다. 멤버는 일반적으로 올드 월드, 예컨대 신드비스, 로스 리버, 마야로, 치쿤군야, 및 셈리키 삼림 바이러스, 또는 뉴 월드 바이러스,

예컨대 동부형마 뇌막염, 아우라, 포트 모건, 또는 베네스 웰라형 마뇌염 바이러스 및 그것의 파생 균주 TC-83 (Strauss Microbrial Review 1994)로 분류된다. 자연적인 알파바이러스 게놈은 일반적으로 약 12kb의 길이이고, 상기 첫번째 2/3는 바이러스성 게놈의 자기 복제를 위해 RNA 복제 복합체를 형성하는 비-구조 단백질 (nsPs)을 코딩하는 유전자를 함유하고, 상기 마지막 세번째는 비리온 생성을 위한 구조 단백질을 코딩하는 서브게놈 발현 카세트를 함유한다(Frolov RNA 2001).

[0298] 알파바이러스의 모델 라이프사이클은 여러가지 별개의 단계를 포함한다(Strauss Microbrial Review 1994, Jose Future Microbiol 2009). 숙주 세포에 바이러스가 부착된 후, 비리온은 세포내 구획내의 막과 융합되어 결국 게놈 RNA가 세포질로 방출되게 한다. 플러스-가닥 배향이고 5' 메틸구아닐레이트 캡 및 3' 폴리A 테일을 포함하는 게놈 RNA는 복제 복합체를 형성하는 비-구조 단백질 nsP1-4를 생성하도록 번역한다. 감염 초기에, 플러스-가닥은 복합체에 의해 음성-가닥 주형으로 이어서 복제된다. 현재 모델에서, 복제 복합체는 전장 양성-가닥 게놈 RNA, 뿐만 아니라 구조 유전자를 함유하는 26S 서브게놈 양성-가닥 RNA로 음성-가닥의 전사로 전환하는 결과 처리된 복합체와 감염이 진행됨에 따라 추가 처리된다. 알파바이러스의 몇몇 보존된 서열 요소 (CSE)는 잠재적으로 하기를 포함하는 다양한 RNA 복제 단계에서 역할을 하도록 동정된다: 음성-가닥 주형으로부터 플러스-가닥 RNA의 복제에 있어서 5' UTR의 보완물, 게놈 주형으로부터 음성-가닥 합성의 복제에서 51-nt CSE, 음성-가닥으로부터 서브게놈 RNA의 전사에서 nsPs와 26S RNA 사이의 연결 영역에서 24-nt CSE, 및 플러스-가닥 주형으로부터 음성-가닥 합성에서 3' 19-nt CSE.

[0299] 다양한 RNA 종의 복제 후, 바이러스 입자는 일반적으로 바이러스의 자연라이프사이클에서 모아진다. 26S RNA는 번역되고 결과 단백질은 캡시드 단백질, 당단백질 E1 및 E2, 및 2개의 작은 폴리펩티드 E3 및 6K (Strauss 1994)를 포함하는 구조 단백질을 생성하도록 추가로 가공된다. 바이러스성 RNA의 단백질 막으로 둘러싸는 것은 캡시드 단백질이 일반적으로 게놈 RNA에만 특화되어 포장되며, 이어서 막 표면에서 비리온 조립체 및 발아(budding)가 생긴다.

[0300] **V.D.2. 전달 벡터로서 알파바이러스**

[0301] 알파바이러스 (알파바이러스 서열, 특징 및 기타 요소 포함)를 사용하여 알파바이러스 기반 전달 벡터 (알파바이러스 벡터, 알파바이러스 바이러스성 벡터, 알파바이러스 백신 벡터, 자가 복제 RNA (srRNA)벡터 또는 자가 증폭 RNA (samRNA) 벡터라고도 함)를 생성될 수 있다. 알파바이러스는 발현 벡터 시스템로서 사용하기 위해 이전에 조작되었다 (Pushko 1997, Rheme 2004). 알파바이러스는 이종 항원 발현이 요구되는 백신 설정에서 특히 여러 이점을 제공한다. 숙주 세포질에서 자가-복제할 수 있는 능력으로 인해, 알파바이러스 벡터는 일반적으로 세포 내에서 높은 카피 수의 발현 카세트를 생산하여 높은 수준의 이종 항원 생산을 일으킬 수 있다. 또한, 벡터는 일반적으로 일시적이어서, 개선된 생물 안정성 뿐만 아니라 벡터에 대한 면역학적 내성의 감소된 유도가 초래된다. 일반인은 또한 일반적으로 다른 표준 바이러스성 벡터, 예컨대 인간 아데노바이러스와 비교하여 알파바이러스 벡터에 대한 기존의 면역력이 결여된다. 알파바이러스 기반 벡터는 또한 일반적으로 감염된 세포에 세포독성 반응을 일으킨다. 세포독성은 어느 정도까지 발현된 이종 항원에 대한 면역 반응을 적절하게 불법화하기 위한 백신 설정에서 중요할 수 있다. 그러나, 바람직한 세포독성의 정도는 균형 잡힌 행동(balancing act)일 수 있으므로, VEE의 TC-83 균주를 비롯하여 여러 감쇠 알파바이러스가 개발되었다. 따라서, 본원에 기재된 항원 발현 벡터의 예는 높은 수준의 항원 발현을 허용하고, 항원에 대한 강력한 면역 반응을 유도하고, 벡터 자체에 대한 면역 반응을 유도하지 않는 알파바이러스 백본을 이용할 수 있고, 안정한 방식에서 사용될 수 있다. 따라서, 항원 발현 카세트는 VEE 또는 그의 희석된 유도체 TC-83로부터 유래된 서열을 포함하는, 벡터가 사용되는 알파 벡터 서열의 최적화를 통해 상이한 수준의 면역 반응을 유도하도록 디자인될 수 있다.

[0302] 여러 발현 벡터 디자인 전략은 알파바이러스 서열을 사용하여 조작되었다(Pushko 1997). 하나의 전략에서, 알파바이러스 벡터 디자인은 구조 단백질 유전자의 하류에 26S 프로모터 서열 요소의 제2 카피를 삽입하고, 이어서 이종 유전자를 삽입하는 것을 포함한다 (Frolov 1993). 따라서, 천연 비-구조 및 구조 단백질 이외에, 이종 단백질을 발현하는 추가의 서브게놈 RNA가 생성된다. 이 시스템에서, 감염성 비리온의 생성을 위한 모든 요소가 존재하므로, 비-감염된 세포에서 발현 벡터가 반복적으로 감염될 수 있다.

[0303] 또 다른 발현 벡터 디자인은 헬퍼 바이러스 시스템을 이용한다 (Pushko 1997). 이 전략에서, 구조 단백질은 이종 유전자로 대체된다. 따라서, 아직 손상되지 않은 비-구조 유전자에 의해 매개되는 바이러스성 RNA의 자가-복제 이후, 26S 서브게놈 RNA는 이종 단백질의 발현을 제공한다. 전통적으로, 구조 단백질을 발현하는 추가의 벡터는 이어서 감염성 바이러스를 생산하기 위해, 세포주의 동시-형질 감염과 같은 트랜스 방식으로 공급된다. 시스템은 미국특허 8,093,021에 상세히 설명되며, 이는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

헬퍼 벡터 시스템은 감염성 입자를 형성할 가능성을 제한하고 따라서 생물안정성을 향상시키는 이점을 제공한다. 또한, 헬퍼 벡터 시스템은 전체 벡터 길이를 감소시켜, 잠재적으로 복제 및 발현 효율을 개선시킨다. 따라서, 본원에 기재된 항원 발현 벡터의 예는 알파바이러스 백본을 이용할 수 있으며, 상기 구조 단백질이 카세트로 대체되고, 그 결과로 생성된 벡터는 생물안정성 우려를 줄이는 동시에, 전체적인 발현 벡터 크기의 감소로 인해 효율적인 발현을 촉진한다.

[0304] **V.D.3. *시험관 내* 알파바이러스 생산**

[0305] 알파바이러스 전달 벡터는 일반적으로 양성-센스 RNA 폴리뉴클레오티드이다.

[0306] RNA 생산에 대해 당 업계에서 잘 알려진 종래의 기술은 *시험관 내* 전사 IVT이다. 이 기술에서, 바람직한 벡터의 DNA 주형은 먼저 표준 분자 생물학 기술 예컨대 클로닝, 제한효소 분해, 결찰, 유전자 합성, 및 폴리메라아제 사슬 반응 (PCR)을 포함하여 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 제조된다. DNA 주형은 RNA로 전사될 염기서열의 5' 단부에 RNA 폴리메라아제 프로모터를 함유한다. 프로모터는 비제한적으로, 박테리오파지 폴리메라아제 프로모터 예컨대 T3, T7, 또는 SP6을 포함한다. DNA 주형은 적절한 RNA 폴리메라아제 효소, 완충제, 및 뉴클레오티드 (NTP)와 함께 배양된다. 생성된 RNA 폴리뉴클레오티드는 선택적으로 폴리아데닐레이트 (폴리A) 테일을 포함하도록 3' 단부를 변형하고, 비제한적으로 5' 캡 구조 예컨대 7-메틸구아노신 또는 관련 구조의 첨가를 포함하여 추가로 변형될 수 있다. 이어서, RNA는 페놀-클로로폼 추출과 같은 분야에서 잘 알려진 기술을 사용하여 정제될 수 있다.

[0307] **V.D.4. 지질 나노입자을 통한 전달**

[0308] 백신 벡터 디자인에서 고려해야 할 중요한 양상은 벡터 자체에 대한 면역력이다(Riley 2017). 이것은 특정 인간 아데노바이러스 시스템와 같은 벡터 자체에 대한 기존의 면역의 형태이거나, 또는 백신 투여 후 벡터에 대한 면역력을 나타내는 형태일 수 있다. 후자는 별도의 최초 접종(priming dose) 및 추가 접종과 같은 동일한 백신을 다중 투여하거나, 또는 동일한 백신 벡터 시스템을 사용하여 다른 카세트를 전달하는 경우, 중요한 고려사항이다.

[0309] 알파바이러스 벡터의 경우, 표준 전달 방법은 전염성 바이러스성 입자를 생성하기 위해 *수송 중* 캡시드, E1, 및 E2 단백질을 제공하는 전술한 헬퍼 바이러스 시스템이다. 그러나, E1 및 E2 단백질은 종종 중화 항체의 주요 표적이 된다는 점에 유의하는 것이 중요하다 (Strauss 1994). 따라서, 전염성 입자가 중화 항체에 의해 표적화된다면, 알파바이러스 벡터를 사용하여 표적 세포에 관심있는 항원을 전달하는 효능이 감소될 수 있다.

[0310] 바이러스성 입자 매개 유전자 전달에 대한 대안은 발현 벡터를 전달하기 위한 나노물질의 사용이다(Riley 2017). 중요한 것은 나노물질 비히클이 비-면역 물질로 만들어질 수 있고, 일반적으로 전달 벡터 자체에 대한 면역을 유도하는 것을 피한다. 이러한 물질은 비제한적으로, 지질, 무기 나노물질, 및 다른 고분자 물질을 포함할 수 있다. 지질은 양이온성, 음이온성, 또는 중성일 수 있다. 물질은 합성 또는 천연 유래, 및 일부 경우에 생분해성일 수 있다. 지질은 비제한적으로, 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 접합체 (PEG화 지질), 왁스, 오일, 글리세라이드, 및 지용성 비타민을 포함하여 지방, 콜레스테롤, 인지질, 지질 접합체를 포함할 수 있다.

[0311] 지질 나노입자 (LNP)는 멤브레인 및 소포 유사 구조의 형성을 가능하게 하는 지질의 양친매성 성질로 인하여 매력적인 전달 시스템이다(Riley 2017). 일반적으로, 이러한 소포는 표적 세포막으로 흡수되고 핵산을 세포질로 방출시킴으로써 발현 벡터를 전달한다. 또한, 특이적 세포 유형의 표적을 용이하게 하기 위해 LNP를 추가로 변형하거나 작용화할 수 있다. LNP 디자인의 또다른 고려사항은 표적 효율과 세포독성 사이의 균형이다. 지질 조성물은 일반적으로 양이온성, 중성, 음이온성, 및 양친매성 지질의 한정된 혼합물을 포함한다. 일부 경우에, 특이적 지질은 LNP 응집을 방지하고, 지질 산화물을 방지하거나, 또는 추가의 모이어티의 부착을 용이하게 하는 작용성 화학기를 제공하기 위해 포함된다. 지질 조성물은 전체 LNP 크기 및 안정성에 영향을 줄 수 있다. 한 예에서, 지질 조성물은 디리놀레일메틸- 4-디메틸아미노부티레이트 (MC3) 또는 MC3-유사 분자를 포함한다. MC3 및 MC3-유사 지질 조성물은 하나 이상의 다른 지질, 예컨대 PEG 또는 PEG-결합 지질, 스테롤, 또는 중성 지질을 포함하도록 제형화될 수 있다.

[0312] 혈청에 직접적으로 노출된 발현 벡터와 같은 핵산 벡터는 혈청 뉴클레아제에 의한 핵산의 분해 또는 유리 핵산에 의한 면역시스템의 표적외(off-target) 자극을 포함하는 여러 가지 바람직하지 못한 결과를 가질 수 있다. 따라서, 알파바이러스 벡터의 캡슐화는 또한 잠재적인 표적외 효과를 피하면서 저하를 피하기 위해 사용될 수 있다. 특정 예에서, 알파바이러스 벡터는 LNP의 수성 내부와 같은 전달 비히클 내에 완전히 캡슐화된다. LNP 내의 알파바이러스 벡터의 캡슐화는 미세유체 혼합 및 미세유체 액적 생성 장치와 같은 당업계에 잘 알려진 기술

에 의해 수행될 수 있다. 이러한 장치는 비제한적으로, 표준 T-접합 장치 또는 흐름-집중 장치를 포함한다. 예들 들어, 바람직한 지질 제형, 예컨대 MC3 또는 MC3-유사 함유 조성물은 알파바이러스 전달 벡터 및 다른 바람직한 제제와 병행하여 액적 생성 장치에 제공하며, 이로써 전달 벡터 및 바람직한 제제는 MC3 또는 MC3-유사 기반된 LNP의 내부에 완전히 캡슐화된다. 예들 들어, 액적 생성 장치는 생성된 LNP의 크기 범위 및 크기 분포를 제어할 수 있다. 예를 들어, LNP는 직경이 1 내지 1000 나노미터, 예를 들어, 1, 10, 50, 100, 500, 또는 1000 나노미터의 크기 범위를 가질 수 있다. 액적 생성 후, 발현 벡터를 캡슐화하는 전달 비히클은 투여를 위해 그를 제조하기 위해 추가로 처리되거나 변형될 수 있다.

[0313] **V.E. 침팬지 아데노바이러스(ChAd)**

[0314] **V.E.1. 침팬지 아데노바이러스로 바이러스 전달**

[0315] 하나 이상의 항원의 전달을 위한 백신 조성물(예를 들어, 하나 이상의 항원 또는 신생항원을 인코딩하는 카세트를 통해)이 침팬지 기원의 아데노바이러스 핵산 서열, 다양한 신규한 벡터, 및 침팬지 아데노바이러스 유전자를 발현하는 세포주를 제공함으로써 형성될 수 있다. 침팬지 C68 아데노바이러스(본원에서 또한 ChAdV68로 불림)의 핵산 서열이 항원 전달을 위한 백신 조성물(서열 번호: 1)에 사용될 수 있다. C68 아데노바이러스 유래 벡터의 사용이 USPN 6,083,716에 추가로 상세히 기술되었고, 이것이 모든 목적을 위해, 그 전체가 참조로 본원에 병합되었다.

[0316] 추가적 일 측면에서, 침팬지 아데노바이러스, 예컨대 C68의 DNA 서열 및 그것의 발현을 지시하는 조절 서열에 실시가능하게 연결된 카세트를 포함하는 재조합 아데노바이러스가 본원에 제공된다. 상기 재조합 바이러스는 포유류, 바람직하게는, 인간 세포를 감염시킬 수 있고, 상기 세포에서 카세트 페이로드를 발현할 수 있다. 이와 같은 벡터에서, 상기 본래의 침팬지 E1 유전자, 및/또는 E3 유전자, 및/또는 E4 유전자가 결손될 수 있다. 카세트는 임의의 유전자 결손 부위에 삽입될 수 있다. 상기 카세트는 프라임된 면역 반응이 표적으로 삼는 항원을 포함할 수 있다.

[0317] 또 다른 측면에서, 침팬지 아데노바이러스, 예컨대 C68로 감염된 포유류 세포가 본원에 제공된다.

[0318] 좀 더 추가적인 측면에서, 침팬지 아데노바이러스 유전자(예를 들어, C68에서 유래됨) 또는 그것의 기능적 절편을 발현하는 신규한 포유류 세포주가 제공된다.

[0319] 좀 더 추가적인 측면에서, 카세트를 포유류 세포에 전달하는 방법이 본원에 제공되되, 상기 방법은 상기 카세트를 발현하도록 조작된 바 있는 침팬지 아데노바이러스, 예컨대 C68의 유효량을 상기 세포에 유입시키는 단계를 포함한다.

[0320] 좀 더 다른 측면은 암을 치료하기 위해 포유류 숙주에서 면역 반응을 유발시키기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 상기 면역반응의 표적이 되는 종양에서 유래된 하나 이상의 항원을 인코딩하는 항원 카세트를 포함하는 재조합 침팬지 아데노바이러스, 예컨대 C68의 유효량을 상기 숙주에 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0321] 또 다른 측면은 감염성 질환과 같은 대상체의 질병을 치료 또는 예방하기 위해 포유동물 숙주에서 면역 반응을 유도하는 방법을 제공한다. 이 방법은 면역 반응이 표적으로 하는 감염성 질병과 같은 하나 이상의 항원을 인코딩하는 항원 카세트를 포함하는 C68과 같은 재조합 침팬지 아데노바이러스의 유효량을 숙주에 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0322] 또한 서열 번호: 1의 서열에서 수득된 침팬지 아데노바이러스 유전자를 발현하는 비유인원 포유류 세포가 개시된다. 상기 유전자가 서열 번호: 1의 아데노바이러스 E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4 및 L5로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0323] 또한 서열 번호: 1의 서열에서 수득된 유전자를 포함하는 침팬지 아데노바이러스 DNA 서열을 포함하는 핵산 분자가 개시된다. 상기 유전자는 서열 번호: 1의 상기 침팬지 아데노바이러스 E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4 및 L5 유전자로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 일부 측면에서, 상기 핵산 분자는 서열 번호: 1을 포함한다. 일부 측면에서, 상기 핵산 분자는 서열 번호: 1의 서열을 포함하되, 서열 번호: 1의 E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4 및 L5 유전자로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 유전자가 부족하다.

[0324] 또한 서열 번호: 1에서 수득된 침팬지 아데노바이러스 DNA 서열 및, 비상동 숙주 세포에서 상기 카세트의 발현을 지시하는 하나 이상의 조절 서열에 실시가능하게 연결된 카세트를 포함하는 벡터가 개시되되, 선택적으로 상기 침팬지 아데노바이러스 DNA 서열은 적어도 복제 및 비리온 이입(encapsidation)을 위해 필요한 *cis*-요소, 상

기 카세트 및 조절 서열에 측접하는 *cis*-요소를 포함한다. 일부 측면에서, 상기 침팬지 아데노바이러스 DNA 서열은 서열 번호: 1의 E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4 및 L5 유전자 서열로 이루어진 군에서 선택된 유전자를 포함한다. 일부 측면에서, 상기 벡터에는 상기 E1A 및/또는 E1B 유전자가 부족할 수 있다.

[0325] 또한 카세트를 발현하도록 조작된 본원에 개시된 벡터, 예컨대 C68 벡터로 형질주입된 숙주 세포가 본원에 개시된다. 또한 본원에 개시된 벡터를 상기 세포에 유입시킴으로써 거기에 유입된 선택된 유전자를 발현하는 인간 세포가 본원에 개시된다.

[0326] 또한 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf2 영역 및 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf3 영역, 및 선택적으로 결손되거나 부분적으로 결손된 E4orf4 영역을 포함하는 부분적으로 결손된 E4 유전자를 포함하는 아데노바이러스 벡터가 본원에 개시되어 있다. 부분적으로 결손된 E4 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642의 E4 결손을 포함할 수 있고, 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 2 내지 36,518을 포함한다. 부분적으로 결손된 E4는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 34,916 내지 34,942의 적어도 부분적 결손의 E4 결손을 포함할 수 있고, 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 34,952 내지 35,305의 뉴클레오티드의 부분적 결손, 및 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 35,302 내지 35,642의 뉴클레오티드의 부분적 결손, 및 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 2 내지 36,518의 뉴클레오티드를 포함한다 부분적으로 결손된 E4는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 34,980 내지 36,516의 뉴클레오티드의 E4 결손을 포함할 수 있고, 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 2 내지 36,518 이상의 뉴클레오티드를 포함한다. 부분적으로 결손된 E4는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 34,979 내지 35,642의 뉴클레오티드의 E4 결실을 포함할 수 있고, 상기 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 2 내지 36,518번 이상의 뉴클레오티드를 포함한다. 부분적으로 결손된 E4는 E4Orf2의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손, 완전히 결손된 E4Orf3, 및 E4Orf4의 적어도 부분적인 결손을 포함할 수 있다. 부분적으로 결손된 E4는 E4Orf2의 적어도 부분적인 결손, E4Orf3의 적어도 부분적인 결손, 및 E4Orf4의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손을 포함할 수 있다. 부분적으로 결손된 E4는 E4Orf1의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손, 완전히 결손된 E4Orf2, 및 E4Orf3의 적어도 부분적인 결손을 포함할 수 있다. 부분적으로 결손된 E4는 E4Orf2의 적어도 부분적인 결손 및 E4Orf3의 적어도 부분적인 결손의 E4 결손을 포함할 수 있다. 부분적으로 결손된 E4는 E4Orf1의 시작 사이트와 E4Orf5의 시작 사이트 사이의 E4 결손을 포함할 수 있다. 부분적으로 결손된 E4는 E4Orf1의 시작 사이트에 인접한 E4 결손일 수 있다. 부분적으로 결손된 E4는 E4Orf2의 시작 사이트에 인접한 E4 결손일 수 있다. 부분적으로 결손된 E4는 E4Orf3의 시작 사이트에 인접한 E4 결손일 수 있다. 부분적으로 결손된 E4는 E4Orf4의 시작 사이트에 인접한 E4 결손일 수 있다. E4 결손은 적어도 50, 적어도 100, 적어도 200, 적어도 300, 적어도 400, 적어도 500, 적어도 600, 적어도 700, 적어도 800, 적어도 900, 적어도 1000, 적어도 1100, 적어도 1200, 적어도 1300, 적어도 1400, 적어도 1500, 적어도 1600, 적어도 1700, 적어도 1800, 적어도 1900, 또는 적어도 2000개의 뉴클레오티드일 수 있다. E4 결손은 700개 이상의 뉴클레오티드일 수 있다. E4 결손은 1500개 이상의 뉴클레오티드일 수 있다. E4 결손은 50개 이하, 100개 이하, 200개 이하, 300개 이하, 400개 이하, 500개 이하, 600개 이하, 700개 이하, 800개 이하, 900개 이하, 1000개 이하, 1100개 이하, 1200개 이하 1300개 이하, 1400개 이하, 1500개 이하, 1600개 이하, 1700개 이하, 1800개 이하, 1900개 이하, 또는 2000개 이하의 뉴클레오티드일 수 있다. E4 결손은 750개 이하의 뉴클레오티드일 수 있다. E4 결손은 적어도 1550개의 뉴클레오티드 이하일 수 있다.

[0327] 부분적으로 결손된 E4 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 34,916 내지 35,642의 뉴클레오티드가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열일 수 있다. 부분적으로 결손된 E4 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 34,942, 뉴클레오티드 34,952 내지 35,305, 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,302 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열이 결실된 서열번호 1이 명시된 E4 유전자 서열일 수 있다. 부분적으로 결손된 E4 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34.980 내지 36,516이 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열일 수 있다. 부분적으로 결손된 E4 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34.979 내지 35,642가 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열일 수 있다. 부분적으로 결손된 E4 유전자를 갖는 아데노바이러스 벡터는 카세트를 가질 수 있고, 상기 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열을 포함하고, 카세트는 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함한다. 부분적으로 결실된 E4 유전자를 갖는 아데노바이러스 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 ChAdV68 서열의 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열을 가지고, 선택적으로 상기 하나 이상의 유전자 또는 조절 서열은 서열 번호: 1에 명시된 서열의 침팬지 아데노바이러스 반전 말단 반복단위 (ITR), E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4, 및 L5 유전자 중 적어도 하나를 포함한다. 부분적으로 결실된 E4 유전자를 갖는 아데노바이러스 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916을 가질 수 있고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3',

및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및/또는 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있다. 부분적으로 결실된 E4 유전자를 갖는 아데노바이러스 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518을 가질 수 있고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518의 5'이다. 부분적으로 결실된 E4 유전자를 갖는 아데노바이러스 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916을 가질 수 있고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3', 및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및/또는 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있다. 부분적으로 결실된 E4 유전자를 갖는 아데노바이러스 벡터는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916을 가질 수 있고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3', 및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있고, 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518을 가지며, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518의 5'이다.

[0328] 부분적으로 결실된 E4 유전자는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 적어도 뉴클레오티드 34,916 내지 35,642, 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 2 내지 34,916이 결실된 서열 번호: 1에 명시된 E4 유전자 서열일 수 있고, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 2 내지 34,916의 3', 및 선택적으로 뉴클레오티드 2 내지 34,916에는 E1 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 577 내지 3403 및 E3 결손에 상응하는 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 27,125 내지 31,825가 추가로 결실되어 있고, 서열 번호: 1에 명시된 서열의 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518을 가지며, 상기 부분적으로 결손된 E4 유전자는 뉴클레오티드 35,643 내지 36,518의 5'이다.

[0329] 부분적으로 결실된 E4 유전자를 갖는 아데노바이러스 벡터는 가질 수 있다

[0330] 또한 포유류 세포에 카세트를 전달하는 방법이 본원에 개시되되, 카세트를 발현하도록 조작된 본원에 개시된 벡터, 예컨대 C68 벡터의 유효량을 상기 세포에 유입시키는 단계를 포함한다.

[0331] 또한 항원을 생산하는 방법이 본원에 개시되되, 본원에 개시된 벡터를 포유류 세포에 유입시키고, 상기 세포를 적절한 조건 하에서 배양하고, 상기 항원을 생산하는 것을 포함한다.

[0332] **V.E.2. E1-발현 상보성 세포주**

[0333] 본원에 개시된 임의의 유전자에서 결손된 재조합 침팬지 아데노바이러스(Ad)를 생성하기 위해, 상기 바이러스의 복제 및 감염성에 필수 사항인 경우, 상기 결손된 유전자의 기능이 헬퍼 바이러스 또는 세포주, 즉 상보성 또는 패키지형 세포주에 의해 상기 재조합 바이러스에 공급될 수 있다. 예를 들어, 복제-결함 침팬지 아데노바이러스 벡터를 생성하기 위해, 상기 인간 또는 침팬지 아데노바이러스의 E1 유전자 생성물을 발현하는 세포주가 사용될 수 있고; 그와 같은 세포주는 HEK293 또는 그것의 변이체를 포함할 수 있다. 상기 침팬지 E1 유전자 생성물을 발현하는 세포주의 생성을 위한 프로토콜(USPN 6,083,716의 실시예 3 및 4)이 임의의 선택된 침팬지 아데노바이러스유전자를 발현하는 세포주를 생성하기 위해 뒤따를 수 있다.

[0334] 침팬지 아데노바이러스 E1-발현 세포주를 동정하기 위해 AAV 증강 검정법이 사용될 수 있다. 이와 같은 검정법은 기타 특징이 규명되지 않은 아데노바이러스, 예컨대, 다른 종에서 유래된 것의 E1 유전자를 사용함으로써 제조된 세포주에서 E1 기능을 동정하는 데 유용하다. 상기 검정법은 USPN 6,083,716의 실시예 4B에 기술된다.

[0335] 선택된 침팬지 아데노바이러스유전자, 예컨대, E1은 선택된 모 세포주에서 발현을 위한 프로모터의 전사 조절하에 있을 수 있다. 유도가능한 또는 구성요소인 프로모터가 본 목적을 위해 활용될 수 있다. 유도가능한 프로모터에는 양 메탈로티오닌 프로모터(아연에 의해 유도가능함) 또는 마우스 유선종양 바이러스(MMTV) 프로모터(글루코코르티코이드, 특히 덱사메타손에 의해 유도가능함). 기타 유도가능한 프로모터, 예컨대 본원에 참조로 병합된 바 있는, 국제 특허출원 WO95/13392에서 동정된 것과 같은 것이 또한 패키지형 세포주의 생산에 사용될 수 있다. 침팬지 아데노바이러스 유전자의 발현의 통제 하에 있는 구성요소인 프로모터가 또한 활용될 수 있다.

[0336] 모 세포가 임의의 바람직한 C68 유전자를 발현하는 신규한 세포주의 생성을 위해 선택될 수 있다. 비제한적으로, 그와 같은 모 세포주는 HeLa [ATCC 승인 번호. CCL 2], A549 [ATCC 승인 번호. CCL 185], KB [CCL 17], Detroit [예컨대, Detroit 510, CCL 72] 및 WI-38 [CCL 75] 세포일 수 있다. 기타 적합한 모 세포주는 기타 공급원에서 수득될 수 있다. 모 세포주에는 CHO, HEK293 또는 그것의 변이체, 911, HeLa, A549, LP-

293, PER.C6 또는 AE1-2a가 포함된다.

[0337] E1-발현 세포주는 재조합 침팬지 아데노바이러스 E1-결손 벡터의 생성에 유용하게 사용될 수 있다. 하나 이상의 기타 침팬지 아데노바이러스 유전자 생성물을 발현하는 필수적으로 동일한 과정을 사용하여 구성된 세포주가 그와 같은 생성을 인코딩하는 유전자에서 결손된 재조합 침팬지 아데노바이러스벡터의 생성에 유용하게 사용된다. 더 나아가, 기타 인간 Ad E1 유전자 생성물을 발현하는 세포주는 또한 침팬지 재조합 Ads를 생성하는 데 유용하게 사용된다.

[0338] **V.E.3. 벡터로서 재조합 바이러스 입자**

[0339] 본원에 개시된 조성물은 적어도 하나의 항원을 세포에 전달하는 바이러스 벡터를 포함할 수 있다. 이와 같은 벡터는 침팬지 아데노바이러스 DNA 서열, 예컨대 C68 및 조절 서열에 실시가능하게 연결된 카세트를 포함할 수 있다(상기 조절 서열은 상기 카세트의 발현을 지시함). 상기 C68 벡터는 감염된 포유류 세포에서 상기 카세트를 발현할 수 있다. 상기 C68 벡터는 기능적으로 하나 이상의 바이러스 유전자에서 결손될 수 있다. 카세트는 하나 이상의 조절 서열, 예컨대 프로모터의 조절 하에 적어도 하나의 적어도 하나의 항원을 포함한다. 선택적 헬퍼 바이러스 및/또는 패키지형 세포주는 상기 침팬지 바이러스 벡터에 결손된 아데노바이러스 유전자의 임의의 필요한 생성물을 공급할 수 있다.

[0340] 용어 "기능적으로 결손된"이란 충분한 양의 유전자 부위가, 예컨대, 변이 또는 수정에 의해, 제거되거나 또는 그렇지 않으면 변경되어 상기 유전자 부위가 더 이상 유전자 발현의 기능적 생성물을 생산할 수 없음을 뜻한다. 기능적 결실을 초래할 수 있는 돌연변이 또는 변형은 조기 정지 코돈의 도입 및 표준 및 비표준 출발 코돈의 제거, mRNA 스플라이싱 또는 다른 전사 처리를 변경시키는 돌연변이, 또는 이들의 조합과 같은 넌센스 돌연변이를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 원하는 경우, 유전자 부위 전체가 제거될 수 있다.

[0341] 상기 본원에 개시된 벡터를 형성하는 핵산 서열의 수정, 예를 들면 서열 결손, 삽입 및 기타 변이가 표준 분자생물학적 기법을 사용하여 생성될 수 있고, 이것은 본 발명의 범위에 속한다.

[0342] **V.E.4. 바이러스 플라스미드 벡터의 구성**

[0343] 본 발명에 유용한 침팬지 아데노바이러스 C68 벡터에는 재조합, 결함이 있는 아데노바이러스, 즉, E1a 또는 E1b 유전자에서 기능적으로 결손된, 및 선택적으로 기타 돌연변이, 예컨대, 온도 민감 돌연변이 또는 기타 유전자에서의 결손을 보유한 침팬지 아데노바이러스 서열이 포함된다. 이와 같은 침팬지 서열들은 또한 기타 아데노바이러스 및/또는 아데노-연관 바이러스 서열에서 하이브리드 벡터를 형성하는데 유용할 것으로 기대된다. 인간 아데노바이러스로 제조된 상동 아데노바이러스 벡터가 공개된 문헌에 기술되어 있다[예를 들어, 앞서 인용된 Kozarsky I 및 II, 및 그것에서 인용된 참조문헌 미국 특허 제5,240,846호].

[0344] 인간(또는 기타 포유류) 세포로 카세트의 전달을 위한 유용한 침팬지 아데노바이러스 C68 벡터의 구성에서, 다양한 아데노바이러스핵산 서열이 상기 벡터에 활용될 수 있다. 최소 침팬지 C68 아데노바이러스 서열을 포함하는 벡터가 감염성 재조합 바이러스 입자를 생산하기 위해 헬퍼 바이러스와 함께 사용될 수 있다. 상기 헬퍼 바이러스는 바이러스 감염성 및 최소 침팬지 아데노바이러스 벡터의 증식에 필요한 필수 유전자 생성물을 제공한다. 침팬지 아데노바이러스 유전자의 단지 하나 이상의 선택된 결손이 그 밖의 기능적 바이러스 벡터에서 이루어질 경우, 상기 결손된 유전자 기능을 도중에 제공하는 선택된 패키지형 세포주에서 상기 바이러스를 증식함으로써, 상기 결손된 유전자 생성물이 바이러스 벡터 생산 과정에 공급될 수 있다.

[0345] **V.E.5. 재조합 최소 아데노바이러스**

[0346] 최소 침팬지 Ad C68 바이러스는 복제 및 비리온 이입(encapsidation)에 필요한 단지 아데노바이러스 cis-요소를 함유하는 바이러스 입자이다. 즉, 상기 벡터는 상기 아데노바이러스의 cis-작용 5' 및 3' 반전 단부 반복부(ITR) 서열(복제의 기원으로 작용함) 및 본래의 5' 패키지형/인핸서 구역(패키지형 선형 Ad 게놈 및 상기 E1 프로모터에 대한 인핸서 요소에 필요한 서열을 함유함)을 함유한다. 예를 들어, 국제 특허출원 WO96/13597에서 "최소" 인간 Ad 벡터의 제조에 대해 기술되고 참조로 본원에 병합된 기법을 참조한다.

[0347] **V.E.6. 기타 결함이 있는 아데노바이러스**

[0348] 재조합, 복제-결핍 아데노바이러스는 또한 최소 침팬지 아데노바이러스 서열보다 많은 것을 함유할 수 있다. 이와 같은 기타 Ad 벡터는 상기 바이러스의 유전자 부위의 다양한 부분들의 결손, 및 헬퍼 바이러스 및/또는 패키지형 세포주의 선택적 사용에 의해 형성된 감염성 바이러스 입자로 특징지을 수 있다.

[0349] 일 예로서, 적합한 벡터는 정상적인 생물학적 기능을 없애기 위해, C68 아데노바이러스 중간의(intermediate) 조기 유전자 E1a 및 지연된 조기 유전자 E1b의 전부를 또는 충분한 일부분을 결손함으로써 형성될 수 있다. 복제-결함 E1-결손 바이러스는 과정 중에 상응하는 유전자 생성물을 제공하는 기능적 아데노바이러스 E1a 및 E1b 유전자를 함유하는 침팬지 아데노바이러스-변형, 상보성 세포주 상에서 성장하는 경우, 감염 바이러스를 복제 및 생산할 수 있다. 아데노바이러스 서열에 알려진 상동성에 기반하여, 기존 기술의 인간 재조합 E1-결손 아데노바이러스에서 그랬듯이, 수득되는 재조합 침팬지 아데노바이러스는 여러 세포 유형들을 감염시킬 수 있고, 항원(들)을 발현할 수 있으나, 상기 세포가 매우 높은 감염 다중도(multiplicity)로 감염된 경우가 아닌 이상, 침팬지 E1 부위 DNA를 수반하지 않는 대부분의 세포에서 복제를 할 수 없다.

[0350] 또 다른 일 예로, 상기 C68 아데노바이러스 지연된 조기 유전자 E3의 전부 또는 일부분이 상기 재조합 바이러스의 일부를 형성하는 침팬지 아데노바이러스 서열에서 제거될 수 있다.

[0351] 침팬지 아데노바이러스 C68 벡터는 또한 상기 E4 유전자의 결손을 갖도록 구성될 수 있다. 그 밖의 또 다른 벡터는 상기 지연된조기 유전자 E2a에서 결손을 함유할 수 있다.

[0352] 결손은 또한 침팬지 C68 아데노바이러스 게놈의 후기(late) 유전자 L1 내지 L5 중 임의의 것에서 이루어질 수 있다. 이와 유사하게, 중간 유전자 IX 및 IVa2에서의 결손은 일부 목적에 있어서 유용할 수 있다. 기타 결손은 기타 구조적 또는 비구조적 아데노바이러스 유전자에서 이루어질 수도 있다.

[0353] 앞서 논의된 결손은 개별적으로 사용될 수 있는데, 이는 즉, 아데노바이러스 서열이 E1만의 결손을 함유할 수 있음을 의미한다. 대안적으로, 생물학적 활성을 파괴하거나 또는 감소시키는 데 효과적인 전체 유전자 또는 그것의 일부분의 결손이 임의의 조합으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나의 예시적 벡터에서, 아데노바이러스 C68 서열은, E3의 결손이 있든지 또는 없든지, E1 유전자 및 E4 유전자의 결손, 또는 E1, E2a 및 E3 유전자의 결손, 또는 E1 및 E3 유전자의 결손, 또는 E1, E2a 및 E4 유전자의 결손을 가질 수 있다. 앞서 논의된 바와 같이, 그와 같은 결손은 원하는 결과를 달성하기 위해, 기타 돌연변이, 예컨대 온도 민감 돌연변이와 조합하여 사용될 수 있다.

[0354] 항원(들)을 포함하는 카세트는 선택적으로 침팬지 C68 Ad 바이러스의 임의의 결손된 부위에 삽입될 수 있다. 대안적으로, 상기 카세트는 바람직한 경우, 상기 부위의 기능을 훼손하기 위해 기존의 유전자 부위에 삽입될 수 있다.

[0355] **V.E.7. 헬퍼 바이러스**

[0356] 카세트를 운반하는 데 활용되는 바이러스 벡터의 침팬지 아데노바이러스 유전자 함량에 따라, 헬퍼 아데노바이러스 또는 비복제 바이러스 절편이 상기 카세트를 함유하는 간염성 재조합 바이러스 입자를 생산하기에 충분한 침팬지 아데노바이러스 유전자 서열을 제공하는 데 사용될 수 있다.

[0357] 유용한 헬퍼 바이러스는 아데노바이러스 벡터 구성체에 존재하지 않고, 및/또는 벡터가 형질주입된 패키지형 세포주에 의해 발현되지 않는 선택된 아데노바이러스 유전자 서열을 함유한다. 헬퍼 바이러스는 복제-결함이 있을 수 있고, 앞서 기술된 서열에 덧붙여 다양한 아데노바이러스 유전자를 함유할 수 있다. 헬퍼 바이러스는 본원에 기술된 E1-발현 세포주와 조합하여 사용될 수 있다.

[0358] C68의 경우, "헬퍼" 바이러스는 C68 게놈의 C 말단부를 SspI로 잘라냄으로써(이로써 상기 바이러스의 왼쪽 단부에서 약 1300 bp가 제거됨) 형성된 절편일 수 있다. 이와 같이 잘린 바이러스는 이어서 플라스미드 DNA와 함께 E1-발현 세포주로 공동 형질주입됨으로써, 상기 플라스미드에서 C68 서열과의 상동 조합에 의해 재조합 바이러스를 형성한다.

[0359] 헬퍼 바이러스는 Wu et al, J. Biol. Chem., 264:16985-16987(1989); K. J. Fisher and J. M. Wilson, Biochem. J., 299:49(Apr. 1, 1994)에서 기술된 바와 같이 다중-양이온 접합체로 형성될 수도 있다. 헬퍼 바이러스는 선택적으로 리포터 유전자를 함유할 수 있다. 수 많은 그와 같은 리포터 유전자가 당해기술에 알려져 있다. 아데노바이러스 벡터 상의 카세트와 상이한 헬퍼 바이러스 상의 리포터 유전자의 존재는 Ad 벡터와 헬퍼 바이러스 모두가 독립적으로 모니터링되는 것을 가능하게 한다. 이와 같은 제2 리포터는 정제 시 수득된 재조합 바이러스와 헬퍼 바이러스의 분리를 가능하게 하기 위해 사용된다.

[0360] **V.E.8. 바이러스 입자의 조립 및 세포주의 감염**

[0361] 아데노바이러스, 카세트, 및 기타 벡터 요소들의 선택된 DNA 서열을 다양한 중간 플라스미드 및 셔틀 벡터로 조립하기, 및 재조합 바이러스 입자를 생산하기 위해 플라스미드 및 벡터를 사용하기는 종래의 기법을 사용하여

모두 달성될 수 있다. 그와 같은 기법에는 종래의 cDNA 클로닝 기법, 시험관내 재조합 기법(예컨대, Gibson 조합), 아데노바이러스 게놈의 중첩된 올리고뉴클레오티드 서열의 사용, 폴리머라아제 연결반응 및 기타 원하는 핵산 서열을 제공하는 임의의 적합한 방법이 포함된다. 표준 형질주입 및 공동-형질주입 기법들, 예컨대, CaPO4 침전 기법 또는 리포좀-중개 형질주입 방법, 예컨대 리포펙타민이 활용된다. 기타 활용되는 종래 방법에는 바이러스 게놈의 상동 재조합, 한천 오버레이에 바이러스의 플레이킹(plaquing), 신호 생성을 측정하는 방법들이 포함된다.

[0362] 예를 들어, 원하는 카세트-함유 바이러스 벡터의 구성 및 조립에 이어, 상기 벡터는 헬퍼 바이러스의 존재하에 시험관 내에서 패키지형 세포주로 형질주입될 수 있다. 상동 재조합은 헬퍼와 벡터 서열 사이에서 발생하고, 이것은 상기 벡터 중 아데노바이러스-항원 서열이 비리온 캡사이드로 복제 및 패키징될 있도록 허용함으로써, 재조합 바이러스 벡터 입자를 생성한다.

[0363] 수득된 재조합 침팬지 C68 아데노바이러스는 카세트를 선택된 세포로 운반하는 데 유용하다. 패키지형 세포주에서 성장된 재조합 바이러스의 체내 실험에서, E1-결손 재조합 침팬지 아데노바이러스는 카세트를 비-침팬지, 바람직하게는 인간, 세포로 운반하는 데 활용성을 입증한다.

[0364] **V.E.9. 재조합 바이러스 벡터의 용도**

[0365] 카세트(앞서 기술된 바와 같이, 아데노바이러스 벡터 및 헬퍼 바이러스 또는 아데노바이러스 벡터 및 패키지형 세포주의 협동에 의해 생산됨)를 함유하는 수득된 재조합 침팬지 C68 아데노바이러스는 따라서 항원(들)을 체내 또는 체외의 개체에 전달할 수 이는 효율적인 유전자 운반 비히클을 제공한다.

[0366] 앞서 기술된 재조합 벡터는 공개된 유전자 치료 방법에 따라 인간에게 투여된다. 카세트를 보유하는 침팬지 바이러스 벡터는 바람직하게는, 생물학적으로 양립될 수 있는 용액 또는 약제학적으로 허용가능한 전달 비히클에 현탁화되어 환자에게 투여될 수 있다. 적합한 비히클에는 멸균 식염수가 포함된다. 약제학적으로 허용가능한 담체로 알려지고 당해기술의 숙련가에 잘 알려진 기타 수성 및 비수성 등장성 멸균 주사액 및 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 위의 용도로 활용될 수 있다.

[0367] 침팬지 아데노바이러스 벡터는 인간 세포에 형질도입하고 충분한 수준의 항원 운반 및 발현을 제공하여 부적절한 부작용 없이 또는 의학적으로 허용가능한 생리학적 효과의 존재하에, 치료 효과를 제공하기에 충분한 양으로 투여되되, 이것은 의학 기술의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 종래의 및 약제학적으로 허용가능한 투여경로에는, 비제한적으로, 간으로 직접 전달, 비강내, 정맥내, 근육내, 피하내, 경피, 경구 및 기타 비경구 투여경로가 포함된다. 원하는 경우, 투여 경로가 조합될 수 있다.

[0368] 바이러스 벡터의 복용량은 주로 인자들, 예컨대 치료 대상 질환, 환자의 연령, 체중 및 건강상태에 따라 달라지기에, 환자들마다 다를 수 있다. 복용량은 치료 효과와 임의의 부작용의 균형을 맞추도록 조절되며, 그와 같은 복용량은 재조합 벡터가 활용되는 치료차원의 적용에 따라 달라질 수 있다. 항원(들)의 발현 수준은 복용량 투여의 회수를 결정하기 위해 모니터링 될 수 있다.

[0369] 재조합, 복제 결함 아데노바이러스가 "약제학적 유효량"으로, 즉 원하는 세포에 형질주입되어 선택된 유전자의 충분한 발현수준을 제공하여 백신 혜택, 즉 측정가능한 수준의 보호 면역성을 제공하기에 투여 경로에서 효과적인 재조합 아데노바이러스의 양으로 투여될 수 있다. 카세트를 포함하는 C68 벡터는 보조제와 공동투여될 수 있다. 보조제는 벡터와는 별개(예컨대, 명반)이거나 또는, 특히 상기 보조제가 단백질인 경우, 벡터 내에서 인코딩된다. 보조제는 당해기술에 잘 알려져 있다.

[0370] 종래의 그리고 약제학적으로 허용가능한 투여 경로에는, 비제한적으로, 비강내, 근육내, 기관내, 피하, 경피, 직장, 경구 및 기타 비경구 투여경로가 포함된다. 투여경로는 원하는 경우 조합될 수 있고, 또는 면역원 또는 질병에 따라 조절될 수 있다. 예를 들어, 광견병의 예방의 경우, 기관내 및 비강내 경로가 선호된다. 투여경로는 주로 치료대상 질병의 성격에 좌우된다.

[0371] 항원(들)에 대한 면역 수준은, 있다면, 부스터의 필요성을 판단하기 위해 모니터링될 수 있다. 혈청 중 항체 역가 평가 이후, 예를 들어, 선택적 부스터 면역화가 바람직할 수 있다.

[0372] **VI. 치료 및 제조 방법**

[0373] 또한, 본원에 개시된 방법을 사용하여 동정된 복수의 항원과 같은 하나 이상의 항원을 대상체에 투여함으로써, 대상체에서 종양 특이적 면역 반응을 유도하고, 종양에 대한 예방 접종을 하고, 암 환자의 증상을 치료 및/또는

경감시키는 방법을 제공한다.

[0374] 또한, 본 명세서에 개시된 방법을 사용하여 동정된 복수의 항원과 같은 하나 이상의 항원을 대상체에 투여함으로써 대상체에서 감염성 질병 유기체-특이적 면역 반응을 유도하고, 감염성 질병 유기체에 대해 백신을 접종하고, 대상체에서 감염성 질병 유기체와 관련된 감염의 징후를 치료하고/하거나 경감시키는 방법을 제공한다.

[0375] 일부 양태에서, 대상체는 암으로 진단되었거나 암이 발병할 위험이 있다. 대상체는 인간, 개, 고양이, 말 또는 종양 특이적 면역 반응이 요구되는 임의의 동물일 수 있다. 대상체는 인간, 개, 고양이, 말 또는 종양 특이적 면역 반응이 요구되는 임의의 동물일 수 있다. 종양은 임의의 고형 종양, 예컨대 유방, 난소, 전립선, 폐, 신장, 위, 결장, 고환, 두경부, 췌장, 뇌, 흑색종 및 기타 조직기관 종양 및 혈액 종양, 예컨대 림프종 및, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, T 세포 림프구성 백혈병 및 B 세포 림프종을 포함하는, 백혈병일 수 있다.

[0376] 일부 측면에서, 대상체는 감염 진단을 받았거나 감염 위험이 있다(예를 들어, 연령, 지리적/여행, 및/또는 작업 관련 감염 또는 감염의 소인(predisposition) 위험 증가, 또는 계절 및/또는 신규 질병 감염의 위험이 있음).

[0377] 항원은 CTL 반응을 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 항원은 T 세포 반응을 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 항원은 B 세포 반응을 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0378] 항원은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 치료제는 예를 들어 화학요법제, 방사선 또는 면역요법이다. 특정한 암에 대한 임의의 적합한 치료적 처치가 투여될 수 있다. 치료제는 항바이러스제 또는 항생제와 같은 감염성 질병 유기체를 표적으로 하는 것들을 포함할 수 있다.

[0379] 또한, 대상체는 체크포인트 억제제와 같은 항-면역억제성/면역자극성 제제를 추가로 투여받을 수 있다. 예를 들어, 대상체는 항-CTLA 항체 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1을 추가로 투여받을 수 있다. 항체에 의한 CTLA-4 또는 PD-L1의 봉쇄는 환자의 암성 세포에 대한 면역 반응을 향상시킬 수 있다. 특히 CTLA-4 봉쇄는 백신접종 프로토콜을 따르는 경우 효과적인 것으로 나타났다.

[0380] 백신 조성물에 포함되는 각각의 항원의 최적량 및 최적의 투약 요법을 결정할 수 있다. 예를 들어, 항원 또는 그것의 변이체는 정맥내(i.v.) 주사, 피하(s.c.) 주사, 진피내(i.d.) 주사, 복강내(i.p.) 주사, 근육내(i.m.) 주사를 위해 제조될 수 있다. 주사 방법은 s.c., i.d., i.p., i.m., 및 i.v.를 포함한다. DNA 또는 RNA 주사의 방법은 i.d., i.m., s.c., i.p. 및 i.v.를 포함한다. 백신 조성물의 다른 투여 방법은 당업자에게 공지된다.

[0381] 본 조성물에 존재하는 항원의 선택, 수 및/또는 양이 조직, 암, 감염성 질병 및/또는 환자-특이적이 되도록 백신이 컴파일링될 수 있다. 예를 들어, 펩티드의 정확한 선택은 주어진 조직에서 모 단백질의 발현 패턴에 의해 유도될 수 있거나 또는 환자의 돌연변이 또는 질병 상태에 의해 유도될 수 있다. 선택은 암의 특이적 유형, 특이적 감염성 질병, 질병의 상태, 예방 접종의 목표(예를 들어, 진행 중인 질병의 예방 또는 표적화), 초기 치료 요법, 환자의 면역 상태, 및 물론 환자의 HLA-일배체형(haplotype)에 의존될 수 있다. 더욱이, 백신은 특정한 환자의 개인적 필요에 따라, 개별화된 성분을 함유할 수 있다. 실시예는 특정 환자에서 항원의 발현에 따른 항원의 선택을 변화시키는 것 또는 1차 치료 또는 1차 치료 계획 후 2차 치료를 위한 조정을 포함한다.

[0382] 환자는 다양한 진단 방법, 예를 들어 아래에 추가로 설명되는 환자 선택 방법을 사용하여 항원 백신의 투여를 위해 식별될 수 있다. 환자 선택은 하나 이상의 유전자에서 돌연변이 또는 발현 패턴을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 환자 선택은 진행 중인 감염의 감염성 질병을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 환자 선택에는 전염병에 의한 감염 위험을 식별하는 것이 포함될 수 있다. 어떤 경우에는 환자 선택에 환자의 일배체형을 식별하는 것이 포함된다. 다양한 환자 선택 방법이 병렬로 수행 될 수 있으며, 예를 들어 서열분석 진단은 환자의 돌연변이와 일배체형을 모두 식별할 수 있다. 다양한 환자 선택 방법은 순차적으로 수행될 수 있으며, 예를 들어, 하나의 진단 테스트는 돌연변이를 식별하고 별도의 진단 테스트는 환자의 일배체형을 식별하며, 각 테스트는 동일하거나 (예: 고 처리량 서열분석) 또는 상이한 (예: 하나의 고 처리량 서열분석 및 다른 Sanger 서열분석) 진단 방법일 수 있다.

[0383] 조성물을 암 또는 감염성 질병의 백신으로 사용하기 위해, 정상 조직에서 다량으로 발현되는 유사한 정상적인 자가-펩티드를 갖는 항원은 본원에 기재된 조성물에서 회피되거나 또는 소량으로 존재할 수 있다. 반면에, 환자의 종양 또는 감염된 세포가 다량의 특정 항원을 발현한다는 것이 알려지면, 이 암 또는 감염의 치료를 위한 약제 조성물은 다량으로 존재할 수 있고/있거나 이 특이적인 항원에 대한 특이적 하나 이상의 항원 또는 이 항원의 경로가 포함될 수 있다.

[0384] 항원을 포함하는 조성물은 이미 암 또는 감염을 앓고 있는 개체에게 투여될 수 있다. 치료적 적용에서, 조성물은 종양 항원 또는 감염성 질병 유기체 항원에 대한 효과적인 CTL 반응을 유도하고, 증상 및/또는 합병증을 치료하거나 적어도 부분적으로 억제하기에 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 이것을 달성하기에 충분한 양은 "치료적으로 효과적인 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 예를 들어 조성물, 투여 방식, 치료되는 질환의 단계 및 중증도, 환자의 체중 및 일반적인 건강 상태 및 처방 의사의 판단에 좌우될 것이다. 일반적으로 조성물은 생명을 위협하거나 잠재적으로 생명을 위협하는 상황에서, 특히 암이 전이된 경우, 사용될 수 있음을 명심해야 한다. 이러한 경우에, 외인성 서브스턴스의 최소화 및 항원의 상대적 무독성 성질의 관점에서, 치료의사가 이러한 조성물의 실질적인 초과량을 투여하는 것으로 치료하는 것이 가능하고 바람직한 것으로 느낄 수 있다.

[0385] 치료 용도를 위해, 투여는 종양의 검출 또는 외과적 제거에서 시작될 수 있거나 감염을 검출 또는 치료에서 시작될 수 있다. 그 다음 최소한 증상이 실질적으로 완화될 때까지 그리고 그 이후의 기간 동안 부스팅 투여를 한다.

[0386] 치료적 처치를 위한 약제학적 조성물(예를 들어, 백신 조성물)은 비경구, 국소, 비강, 경구 또는 국소 투여를 위한 것이다. 약제학적 조성물은 비경구로, 예를 들어, 정맥내로, 피하로, 진피내로, 또는 근육내로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 종양에 대한 국소 면역 반응을 유도하기 위해 외과적 절제 부위에 투여될 수 있다. 조성물은 대상체의 특정 감염된 조직 및/또는 세포(예를 들어, 항원 제시 세포)를 표적화하기 위해 투여될 수 있다. 본원에 항원의 용액을 포함하는 비경구 투여용 조성물이 개시되어 있으며, 백신 조성물은 허용가능한 담체, 예를 들어 수성 담체에 용해시키거나 현탁된다. 다양한 수성 담체, 예를 들어 물, 완충된 물, 0.9% 염수, 0.3% 글리신, 히알루론산 등이 사용될 수 있다. 이들 조성물은 통상의 잘 알려진 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있거나, 멸균 여과될 수 있다. 수득된 수용액은 그대로 사용하기 위해 포장되거나, 동결건조되며, 동결건조된 제제는 투여 전에 무균 용액과 조합된다. 상기 조성물은 생리적 조건을 근사화하는데 필요한 약제학적으로 허용가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조절 및 완충제, 긴장성 조절제, 습윤제 등, 예를 들어 아세트산나트륨, 젖산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트 등을 함유할 수 있다.

[0387] 항원은 또한 리포솜을 통해 투여될 수 있으며, 이는 림프양 조직과 같은 특정한 세포 조직을 표적으로 한다. 리포좀은 반감기를 증가시키는 데에도 유용하다. 리포좀은 유제, 발포체, 미셀, 불용성 단일층, 액정, 인지질 분산액, 라멜라층 등을 포함한다. 이들 제제에서, 전달되는 항원은 리포좀의 일부로서, 단독으로 또는, 예를 들어, CD45 항원에 결합하는 단일클론성 항체와 같은 림프양 세포 중 만연한 수용체, 또는 다른 치료용 또는 면역원성 조성물과 접합하여 편입된다. 따라서, 원하는 항원으로 충전된 리포솜은 림프양 세포의 부위로 유도될 수 있으며, 리포솜은 선택된 치료적/면역원성 조성물을 전달한다. 리포좀은 일반적으로 중성 및 음전하인 인지질 및 스테롤, 예컨대 콜레스테롤을 포함하는 표준 소포-형성 지질로부터 형성될 수 있다. 지질의 선택은 일반적으로 예를 들어, 리포좀 크기, 산 불안정성 및 혈류내 리포솜의 안정성을 고려하여 유도된다. 예를 들어, Szoka 등, Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9; 467 (1980), 미국 특허 번호 4,235,871, 4,501,728, 4,501,728, 4,837,028, 및 5,019,369에 기재된 바와 같이, 리포솜을 제조하기 위한 다양한 방법이 이용가능하다.

[0388] 면역 세포를 표적화하기 위해, 리포솜에 편입될 리간드는 예를 들어 원하는 면역계 세포의 세포 표면 결정 인자에 특이적인 항체 또는 그의 단편을 포함할 수 있다. 리포솜 현탁액은 특히 투여 방식, 전달되는 펩티드 및 치료되는 질환의 단계에 따라 달라지는 투여량으로 정맥내, 국소적으로, 국부적으로 등으로 투여될 수 있다.

[0389] 치료 또는 면역화 목적을 위해, 펩티드를 코딩하는 핵산 및 선택적으로는 본원에 기재된 하나 이상의 펩티드가 환자에게 투여될 수 있다. 핵산을 환자에게 전달하기 위해 다수의 방법이 편리하게 사용된다. 예를 들어, 핵산은 "네이키드 DNA"로 직접 전달될 수 있다. 이 접근법은 예들 들어, 문헌[Wolff 등, Science 247: 1465-1468 (1990)]뿐만 아니라 미국특허 번호 5,580,859 및 5,589,466에 기재되어 있다. 핵산은 또한 예를 들어, 하기에 기술된 바와 같이, 탄도전달(ballistic 전달)을 사용하여 투여될 수 있다: 미국 특허번호 5,204,253. DNA만으로 구성된 입자가 투여될 수 있다. 대안적으로, DNA는 금 입자와 같은 입자에 부착될 수 있다. 핵산 서열을 전달하기 위한 접근법은 바이러스 벡터, mRNA 벡터, 및 전기천공이 있거나 없는 DNA 벡터를 포함할 수 있다.

[0390] 핵산은 또한 양이온성 지질과 같은 양이온성 화합물과 복합체화되어 전달될 수 있다. 지질-매개된 유전자 전달 방법은 예를 들어, 하기에 기재되어 있다: 문헌[9618372WOAWO 96/18372; 9324640WOAWO 93/24640; Mannino & Gould-Fogerite, BioTechniques 6(7): 682-691 (1988); 미국 특허번호 5,279,833 Rose 미국 특허번호 5,279,833; 9106309WOAWO 91/06309; 및 Felgner 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 7413-7414 (1987)].

[0391] 항원은 또한 바이러스 벡터-기재 백신 플랫폼, 예컨대, 백시니아, 계두, 자기-복제 알파바이러스, 마라바라이러

스, 아데노바이러스 (*예를 들어,* Tatsis 등, Adenoviruses, *Molecular Therapy* (2004) 10, 616－629 참조), 또는 비제한적으로 제2, 제3 또는 하이브리드 제2/제3 세대 렌티바이러스 및 특정 세포 유형 또는 수용체를 표적으로하는 임의의 세대의 재조합 렌티바이러스를 포함하는 렌티바이러스 (예를 들어, Hu 등, Immunization Delivered by Lentiviral Vectors for Cancer and Infectious Diseases, *Immunol Rev.* (2011) 239(1): 45-61, Sakuma 등, Lentiviral vectors: basic to translational, *Biochem J.* (2012) 443(3):603-18, Cooper 등, Rescue of splicing-mediated intron loss maximizes expression in lentiviral vectors containing the human ubiquitin C promoter, *Nucl. Acids Res.* (2015) 43 (1): 682-690, Zufferey 등, Self-Inactivating Lentivirus Vector for Safe 및 Efficient In Vivo Gene Delivery, *J. Virol.* (1998) 72 (12): 9873-9880 참조)를 포함할 수 있다. 상기 언급된 바이러스 벡터-기반 백신 플랫폼의 패키징 용량에 의존적으로, 이 접근법은 하나 이상의 항원 펩티드를 코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 전달할 수 있다. 상기 서열은 돌연변이가 없는 서열이 측면에 위치할 수 있고, 링커에 의해 분리될 수 있거나 또는 세포 내 부분을 표적으로 하는 하나 이상의 서열이 선행될 수 있다(예를 들어, Gros 등, Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients, *Nat Med.* (2016) 22 (4):433-8, Stronen 등, Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T 세포 receptor repertoires, *Science.* (2016) 352 (6291):1337-41, Lu 등, Efficient identification of mutated cancer antigens recognized by T 세포s associated with durable 종양 regressions, *Clin Cancer Res.* (2014) 20(13):3401-10). 숙주 내로 도입 시, 감염된 세포는 항원을 발현하고, 이에 의해 펩티드(들)에 대한 숙주 면역 (예를 들어, CTL) 반응을 유도한다. 면역화 프로토콜에 유용한 백시니아 벡터 및 방법은 하기에 기재되어 있다: 예를 들어, 미국 특허번호 4,722,848. 또 다른 벡터는 BCG(Bacille Calmette Guerin)이다. BCG 벡터는 Stover 등 (Nature 351:456-460 (1991))에 기재되어 있다. 예를 들어, 살모넬라 티피(Salmonella typhi) 벡터, 및 등의 항원의 치료학적 투여 또는 면역화에 유용한 다양한 다른 백신 벡터는 본원의 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0392] 핵산을 투여하는 수단은 하나 또는 다수의 에피토프를 코딩하는 미니유전자 작제물을 사용한다. 인간 세포에서의 발현을 위해 선택된 CTL 에피토프(미니겐)를 코딩하는 DNA 서열을 생성하기 위해, 에피토프의 아미노산 서열은 역번역된다. 인간 코돈 사용법 표는 각각의 아미노산에 대한 코돈 선택을 안내하는데 사용된다. 이들 에피토프-코딩 DNA 서열은 직접 인접하여, 연속 폴리펩티드 서열을 생성한다. 발현 및/또는 면역원성을 최적화하기 위해, 추가 요소가 미니유전자 디자인에 편입될 수 있다. 역전사될 수 있고 꼬마유전자 서열에 포함될 수 있는 아미노산 서열의 예는 헬퍼 T 림프구, 에피토프, 리더 (신호) 서열, 및 소포체 체류 신호를 포함한다. 또한, CTL 에피토프의 MHC 제시는 CTL 에피토프에 인접한 합성(예를 들어, 폴리-알라닌) 또는 자연 발생 측접 서열을 포함시킴으로써 개선될 수 있다. 꼬마유전자 서열은 꼬마유전자의 플러스 및 마이너스 가닥을 인코딩하는 올리고뉴클레오티드를 조합하여 DNA로 전환된다. 중첩된 올리고뉴클레오티드(30-100 염기 길이)가 합성되고, 인산화되고, 정제되고, 공지된 기술을 사용하여 적절한 조건하에 어닐링된다. 올리고뉴클레오티드의 단부는 T4 DNA 리가제를 사용하여 연결된다. 그 다음, CTL 에피토프 폴리펩티드를 인코딩하는 합성 꼬마유전자는 바람직한 발현 벡터로 클로닝할 수 있다.

[0393] 정제된 플라스미드 DNA는 다양한 제형을 사용하여 주사를 위해 제조될 수 있다. 이들의 가장 간단한 방법은 멸균된 인산염-완충 식염수(PBS)에서 동결건조된 DNA를 재포함하는 것이다. 다양한 방법이 기재되었으며, 새로운 기술이 이용가능해질 수 있다. 전술한 바와 같이, 핵산은 양이온성 지질로 편리하게 제형화된다. 또한, 보호성, 상호작용, 비-응축 (PINC)으로 총칭되는 당지질, 융합생성 리포솜, 펩티드 및 화합물은 또한 정제된 플라스미드 DNA에 복합체화되어 안정성, 근육내 분산, 또는 특이적 장기 또는 세포 유형에 대한 밀매(trafficking)와 같은 변수에 영향을 미칠 수 있다.

[0394] 또한, 본원에 개시된 방법의 단계를 수행하는 단계; 및 복수의 항원 또는 상기 복수의 항원의 서브셋을 포함하는 백신을 생산하는 단계를 포함하는 종양 백신의 제조 방법이 개시된다. 또한, 본원에 개시된 방법의 단계를 수행하는 단계 및 카세트를 포함하는 아데노바이러스 벡터를 생산하는 단계를 포함하는, 아데노바이러스 벡터를 제조하는 방법이 개시된다. 예를 들어, 본원에 기술된 TETr 제어된 프로모터 시스템과 같은 TET 프로모터 시스템을 사용하여 아데노바이러스 벡터를 제조하는 방법이 개시되어 있다. TETr 제어 프로모터 시스템을 사용한 바이러스 생산은 다음을 포함할 수 있다: (i) 하나 이상의 페이로드 핵산 서열, 및 (ii) 하나 이상의 페이로드 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 프로모터 서열을 포함하는 카세트를 포함하는 바이러스 벡터를 제공하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 프로모터는 테트라사이클린(TET) 억제 단백질(TETr) 조절 프로모터이고, b. TETr 단백질을 발현하도록 조작된 세포를 제공하는 단계; 및 c. 바이러스 생산에 충분한 조건하에서 바이러스 벡터를 세포와 접촉시키는 단계.

[0395] 본원에 개시된 항원은 당 업계에 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 항원 또는 벡터(예를 들어, 하나 이상의 항원을 인코딩하는 적어도 하나의 서열을 포함하는 벡터)를 생성하는 방법은 항원 또는 벡터를 발현하기에 적합한 조건하에 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함할 수 있으며, 숙주 세포는 항원 또는 벡터를 코딩하고 항원 또는 벡터를 정제하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 표준 정제 방법은 크로마토그래피 기술, 전기 영동 기술, 면역학적 기술, 침전 기술, 투석 기술, 여과 기술, 농도 기술, 및 크로마토 초점맞춤 기술을 포함한다.

[0396] 숙주 세포에는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, NSO 세포, 효모 또는 HEK293 세포가 포함될 수 있다. 숙주 세포는 본원에 개시된 항원 또는 벡터를 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드로 형질 전환될 수 있으며, 선택적으로 상기 단리된 폴리뉴클레오티드는 항원 또는 벡터를 인코딩하는 적어도 하나의 핵산 서열에 실시가능하게 연결된 프로모터 서열을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 단리된 폴리뉴클레오티드는 cDNA일 수 있다.

[0397] **VII. 항원 용도 및 투여**

[0398] 백신 접종 프로토콜을 사용하여 하나 이상의 항원으로 대상체에 투여될 수 있다. 프라이밍 백신과 부스팅 백신을 사용하여 피험자에게 투여할 수 있다. 프라이밍 백신은 C68 (예를 들어, 서열 번호:1 또는 2에 나타낸 서열) 또는 srRNA (예를 들어, 서열 번호:3 또는 4에 나타낸 서열)를 기반으로 할 수 있고 부스팅 백신은 C68 (예를 들어, 서열 번호:1 또는 2에 나타낸 서열) 또는 srRNA (예를 들어, 서열 번호:3 또는 4에 나타낸 서열)을 기반으로 할 수 있다. 각 벡터는 일반적으로 항원을 포함하는 카세트를 포함한다. 카세트는 일반적으로 각 항원 또는 따른 비-자연적 스페이서 예컨대 AAY를 둘러싸는 자연 서열과 같은 스페이서에 의해 분리된 약 20개의 항원을 포함할 수 있다. 카세트는 또한 파상풍 변독소 항원 및 PADRE 항원과 같은 MHCII 항원을 포함할 수 있으며, 이는 유니버셜 부류 II 항원으로 간주될 수 있다. 카세트는 또한 유비퀴틴 표적화 서열과 같은 표적 서열을 포함할 수 있다. 또한, 각 백신 투여량은 체크포인트 억제제(CPI)와 함께 (예를 들어, 동시에, 전 또는 후에)대상체에 투여될 수 있다. CPI는 항체 또는 그의 항원-결합 부분과 같은 CTLA4, PD1, 및/또는 PDL1을 억제하는 것들을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 트레멜리맙 또는 더발루맙을 포함할 수 있다.

[0399] 프라이밍 백신은 대상에 주입(예를 들어, 근육내로)될 수 있다. 용량 당 양측 주사를 사용할 수 있다. 예를 들어, ChAdV68 (C68)의 하나 이상의 주사가 사용될 수 있으며(예를 들어, 총 투여량 $1x10^{12}$ 바이러스 입자); 0.001 내지 1 ug RNA, 특히 0.1 또는 1 ug 범위로 선택된 낮은 백신 용량에서의 자가-복제 RNA (srRNA)의 1회 이상의 주사가 사용될 수 있으며; 또는 1 내지 100 ug RNA, 특히 10 또는 100 ug의 범위로 선택된 높은 백신 용량에서의 srRNA의 1회 이상의 주사가 사용될 수 있다.

[0400] 백신 부스트 (부스팅 백신)는 프라임 백신 후에 주입(예를 들어, 근육 내로)될 수 있다. 부스팅 백신은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 주마다, 예를 들어, 프라임 후 4 주마다 및/또는 8 주마다 투여될 수 있다. 복용량 당 양측 주사를 사용할 수 있다. 예를 들어, ChAdV68 (C68)의 1회이 이상의 주사가 사용될 수 있으며(예를 들어, 총 투여량 $1x10^{12}$ 바이러스 입자); 0.001 to 1 ug RNA, 특히 0.1 또는 1 ug 범위로 선택된 낮은 백신 투여량에서의 자가-복제 RNA (srRNA)의 1회 이상 주사를 사용할 수 있으며; 또는 1 내지 100 ug RNA, 특히 10 또는 100 ug 범위로 선택된 높은 백신 투여량의 srRNA의 1회 이상의 주사를 사용할 수 있다.

[0401] 항-CTLA-4 (예를 들어, 트레메리무맙) 또한 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-CTLA4는 동일한 림프절로배액을 보장하기 위해 근육내 백신 주입 (ChAdV68 프라임 또는 srRNA 저용량) 부위 근처에서 피하 투여할 수 있다. 트레메리무맙은 CTLA-4의 선택적 인간 IgG2 mAb 억제제이다. 표적 항-CTLA-4 (트레메리무맙) 피하 투여량은 전형적으로 70-75 mg (특히 75 mg), 예를 들어, 1-100 mg 또는 5-420 mg의 용량 범위이다.

[0402] 특정 경우에서, 더발루맙 (MEDI 4736)과 같은 항-PD-L1 항체가 사용될 수 있다. 더발루맙은 PD-1 및 CD80에 대한 PD-L1 결합을 차단하는, 선택적 고친화성 인간IgG1 mAb이다. 더발루맙은 일반적으로 4주마다 20mg/kg i.v.로 투여된다.

[0403] 면역 모니터링은 백신 투여 전, 도중, 및/또는 후에 수행될 수 있다. 이러한 모니터링은 다른 매개변수 중에서도 안정성과 효능을 알려줄 수 있다.

[0404] 면역 모니터링을 수행하기 위해서, PBMC가 일반적으로 사용된다. PBMC는 1차 백신 전에 그리고 1차 백신 접종 후에 분리될 수 있다(예를 들어 4 주 및 8 주). PBMC는 부스트 백신접종 전 및 각 부스팅 백신접종 후에 수확할 수 있다 (예를 들어 4 주 및 8 주).

[0405] T 세포 반응은 면역 모니터링 프로토콜의 일부로서 평가될 수 있다. 예를 들어, 면역 반응을 자극하는 본원에

기재된 백신 조성물의 능력이 모니터링 및/또는 평가될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "면역 반응을 자극하다"는 면역 반응을 개시하는 것과 같은 면역 반응의 임의의 증가(예를 들어, 나이브 (naïve) 대상체에서 면역 반응의 개시를 자극하는 프라이밍 백신) 또는 면역 반응의 향상(예를 들어, 항원에 대한 기존 면역 반응, 예컨대 프라이밍 백신에 의해 개시되는 기존 면역 반응을 갖는 대상체에서 면역 반응의 향상을 자극하는 부스팅 백신)을 지칭한다. T 세포 반응은 ELISpot, 세포내 사이토카인 염색, 사이토카인 분비 및 세포 표면 포획, T 세포 증식, MHC 다량체 염색, 또는 세포독성 분석과 같은 당업계 공지된 하나 이상의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 백신에서 인코딩된 에피토프에 대한 T 세포 반응은 ELISpot 검정을 사용하여 IFN-감마와 같은 사이토카인의 유도를 측정함으로써 PBMC로부터 모니터될 수 있다. 백신에서 인코딩된 에피토프에 대한 특이적 CD4 또는 CD8 T 세포 반응은 유동 세포계측법을 사용하여 IFN-감마와 같은 세포내 또는 세포외로 포획된 사이토카인의 유도를 측정함으로써 PBMC로부터 모니터될 수 있다. 백신에서 인코딩된 에피토프에 대한 특이적 CD4 또는 CD8 T 세포 반응은 MHC 다량체 염색법을 사용하여 에피토프/MHC 부류 I 복합체에 특이적인 T 세포 수용체를 발현하는 T 세포 집단을 측정함으로써 PBMC로부터 모니터될 수 있다. 백신에서 인코딩된 에피토프에 대한 특이적 CD4 또는 CD8 T 세포 반응은 3H-티미딘, 브로모데옥시우리딘 및 카르복시플루오레세인-이아세트산염-숙신이미딜에스테르(CFSE) 도입 후 T 세포 집단의 생체 외 확장을 측정함으로써 PBMC로부터 모니터될 수 있다. 백신에서 인코딩된 에피토프에 대한 특이적 PBMC-유래 T 세포의 항원 인식 능력 및 용균 활성은 크롬 방출 검정 또는 대안적인 비색계 세포독성 검정에 의해 기능적으로 평가될 수 있다.

[0406] B 세포 반응은 B 세포 분화(예를 들어, 형질 세포로의 분화), B 세포 또는 형질 세포 증식, B 세포 또는 형질 세포 활성화(예를 들어, CD80 또는 CD86과 같은 공동자극 마커의 상향조절), 항체 부류 전환 및/또는 항체 생산(예를 들어, ELISA)ㅇ을 결정하는데 사용되는 검정과 같은 당업계에 공지된 하나 이상의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0407] **VIII. 항원 동정**

[0408] **VIII.A. 항원 후보 동정**

[0409] 종양과 정상 엑솜 및 전사체들의 NGS 분석을 위한 연구 방법은 항원 동정 공간에서 기재되고 적용되었다.[6,14,15] 임상 환경에서 항원 동정에 대한 민감도와 특이도를 높이기 위한 특정한 최적화가 고려될 수 있다. 이러한 최적화는 실험실 프로세스와 관련된 영역 및 NGS 데이터 분석과 관련된 영역의 두 영역으로 그룹화될 수 있다. 설명된 연구 방법은 감염성 질병 유기체, 대상체의 감염 또는 대상체의 감염된 세포에서 항원을 식별하는 것과 같은 다른 설정에서 항원을 식별하는 데에도 적용될 수 있다. 최적화의 예는 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 번호 10,055,540, 미국 공개 번호 US20200010849A1, 및 국제 특허 출원 공개 WO//2018/195357, 및 WO/2018/208856에 더 상세히 설명된 방법이 알려져 있으며, 각각의 본원은 모든 목적을 위해 전체적으로 참조로 포함된다.

[0410] **VIII.B. HLA 펩티드의 분리 및 검출**

[0411] HLA-펩티드 분자의 단리는 조직 샘플(55-58)의 용해 및 가용화 후에 전형적인 면역침강(IP) 방법을 사용하여 수행하였다. 정화된 용해물을 HLA 특이적 IP로 사용하였다.

[0412] 면역침강은 항체가 HLA 분자에 특이적인 비드에 커플링된 항체를 사용하여 수행하였다. 팬(pan)-부류 I HLA 면역침강의 경우, 팬-부류 I CR 항체가 사용되며, 부류 II HLA-DR의 경우, HLA-DR 항체가 사용된다. 항체를 밤새 배양하면서 NHS-세파로스 비드에 공유결합시킨다. 공유결합 후, 비드를 세정하고 IP에 대해 분주하였다. (59, 60) 면역침강은 또한 비드에 공유적으로 부착되지 않은 항체로 수행될 수 있다. 일반적으로 이는 단백질 A 및/또는 단백질 G로 코팅된 세파로스 또는 자기 비드를 사용하여 수행되어 항체를 컬럼에 고정시킨다. MHC/펩티드 복합체를 선택적으로 풍부하게 하기 위해 사용될 수 있는 일부 항체가 아래에 나열되어있다.

항체 이름	특이성
W6/32	부류 I HLA-A, B, C
L243	부류 II – HLA-DR
Tu36	부류 II – HLA-DR
LN3	부류 II – HLA-DR
Tu39	부류 II – HLA-DR, DP, DQ

[0413]

[0414] 면역침강을 위해 항체 비드에 상기 정화된 조직 용해물을 첨가한다. 면역침강 후, 용해물에서 비드를 제거하고, 용해물은 추가의 IP를 포함하여 추가 실험을 위해 저장된다. IP 비드를 세정하여 비특이적 결합을 제거하고, 표준 기술을 사용하여 HLA/펩티드 복합체를 비드에서 용출한다. 단백질 성분은 분자량 스핀 컬럼 또는 C18 분별화를 사용하여 펩티드로부터 제거된다. 수득된 펩티드를 SpeedVac 증발에 의해 건조시키고, 일부 경우에는 MS 분석 전에 -20℃에서 저장한다.

[0415] 건조된 펩티드를 역상 크로마토그래피에 적합한 HPLC 완충액에서 재구성하고, 퓨전 루모스(융합 Lumos) 질량 분광분석기(Thermo)에서 구배 용출을 위한 C-18 미세모세관 HPLC 칼럼에 로딩하였다. 펩티드 질량/전하(m/z)의 MS1 스펙트럼을 Orbitrap 검출기에서 고해상도로 수집한 다음, 선택된 이온의 HCD 단편화 후에 이온 트랩 검출기에서 수집한 MS2 저해상도 스캔을 수행하였다. 추가로, MS2 스펙트럼은 CID 또는 ETD 단편화 방법 또는, 펩티드의 더 큰 아미노산 적용범위를 달성하기 위한 세 가지 기술의 임의의 조합을 사용하여 얻어질 수 있다. MS2 스펙트럼은 또한 Orbitrap 검출기에서 고해상도 질량 정확도로 측정될 수 있다.

[0416] 각 분석으로부터 MS2 스펙트럼을 코멧(Comet)(61, 62)를 사용하여 단백질 데이터베이스에 대해 조사하고, 펩티드 동정을 퍼컬레이터(Percolator)(63-65)를 사용하여 기록한다. PEAKS 스튜디오 (Bioinformatics Solutions Inc.)를 사용하여 추가 서열 분석을 수행하고 스펙트럼 매칭 및 데노보 서열분석(97)을 포함한 다른 검색 엔진 또는 서열 분석 방법을 사용할 수 있다.

[0417] **VIII.B.1. 포괄적인 HLA 펩티드 서열분석을 지원하는 검출 연구의 MS 한계.**

[0418] 펩티드 YVYVADVAAK(서열번호: 29364)를 사용하여 어떤 검출 한계가 LC 칼럼 상에 장입된 상이한 양의 펩티드를 사용하는지가 결정되었다. 시험된 펩티드의 양은 1 pmol, 100fmol, 10fmol, 1fmol 및 100amol이었다. (표 1) 결과를 도 24a 및 24b에 나타내었다. 이들 결과는 최저 검출 한계(LoD)가 아토몰 범위(10^{-18})에 있고, 동적 범위가 5배 이상이며 노이즈에 대한 신호가 낮은 펨토몰 범위(10^{-15})에서의 서열분석에 충분하다는 것을 나타낸다.

[0419] 표 1

펩티드 m/z	컬럼 상에 장입	$1e^9$ 세포 내 수/세포
566.830	1 pmol	600
562.823	100 fmol	60
559.816	10 fmol	6
556.810	1 fmol	0.6
553.802	100 amol	0.06

[0420]

[0421] **IX. 제시 모델**

[0422] 제시 모델을 사용하여 환자에서 펩티드 제시 가능성을 확인할 수 있다. 다양한 제시 모델이 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 본 제시 모델은 미국 특허 번호 10,055,540, 미국 공개 번호 US20200010849A1 및 US20110293637, 및 국제 특허 출원 공개 WO/2018/195357, WO/2018/208856, 및 WO2016187508에 보다 상세히 설명되며, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0423] **X. 훈련 모듈**

[0424] 훈련 모듈은 펩티드 서열이 펩티드 서열과 관련된 MHC 대립유전자에 의해 제시될 가능성을 생성하는 훈련 데이터 세트에 기초하여 하나 이상의 제시 모델을 구축하는데 사용될 수 있다. 다양한 훈련 모듈이 당업자에게 알려져 있으며, 예를 들어, 본 제시 모델은 각각이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 10,055,540, 미국 공개 번

호 US20200010849A1, 및 국제 특허 출원 공개 WO/2018/195357 및 WO/2018/208856에 더 상세히 설명되며, 본원 각각은 전체적으로 모든 목적을 위해 참조로 포함된다. 훈련 모듈은 과-대립유전자별로 펩티드의 제시 가능성을 예측하는 제시 모델을 구성할 수 있다. 훈련 모듈은 또한 두 개 이상의 MHC 대립유전자가 존재하는 다중 대립유전자 설정에서 펩티드의 제시 가능성을 예측하는 제시 모델을 구성할 수 있다.

[0425] **XI. 예측 모듈**

[0426] 예측 모듈은 서열 데이터를 수신하고, 제시 모델을 사용하여 서열 데이터 내의 후보 항원을 선택하는데 사용될 수 있다. 구체적으로, 서열 데이터는 환자의 종양 조직 세포, 환자의 감염된 세포 또는 감염성 질병 유기체 그 자체로부터 추출된 DNA 서열, RNA 서열 및/또는 단백질 서열일 수 있다. 예측 모듈은 환자의 정상 조직 세포로부터 추출한 서열 데이터와 환자의 종양 조직 세포로부터 추출한 서열 데이터를 비교하여 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 부분을 동정함으로써 돌연변이된 펩티드 서열인 후보 신생항원을 동정할 수 있다. 예측 모듈은 예를 들어, 하나 이상의 감염성 질병 유기체 관련 항원을 함유하는 부분을 식별하기 위해 환자의 정상 조직 세포에서 추출된 서열 데이터와 환자의 감염된 세포에서 추출된 서열 데이터를 비교함으로써, 병원체 유래 펩티드, 바이러스 유래 펩티드, 박테리아 유래 펩티드, 진균 유래 펩티드, 기생 유래 펩티드인 후보 항원을 식별할 수 있다. 예측 모듈은 환자의 정상 조직 세포에서 추출된 서열 데이터와 환자의 종양 조직 세포에서 추출된 서열 데이터를 비교하여 부적절하게 발현된 후보 항원을 동정함으로써 정상 세포 또는 조직과 비교로 종양 세포 또는 암 조직에서 발현이 변경된 후보 항원을 동정할 수 있다. 예측 모듈은 환자의 정상 조직 세포에서 추출한 서열 데이터와 환자의 감염된 조직 세포에서 추출한 서열 데이터를 비교하여 발현된 후보 항원 식별함으로써(예를 들어, 감염성 질병에 특이적으로 발현된 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드를 식별함으로써), 정상 세포 또는 조직과 비교하여 감염된 세포 또는 감염된 조직에서 발현되는 후보 항원을 식별할 수 있다.

[0427] 제시 모듈은 처리된 펩티드 서열에 하나 이상의 제시 모델을 적용하여, 펩티드 서열의 제시 가능성을 추정할 수 있다. 구체적으로, 예측 모듈은 후보 항원에 제시 모델을 적용함으로써 종양 HLA 분자 또는 감염된 세포 HLA 분자 상에 제시될 가능성이 있는 하나 이상의 후보 항원 서열을 선택할 수 있다. 일 구현예에서, 제시 모듈은 미리 결정된 임계치를 초과하는 추정된 제시 가능성을 갖는 후보 항원 서열을 선택한다. 다른 구현예에서, 제시 모델은 가장 높은 추정된 제시 가능성을 갖는 *N*개의 후보 항원 서열을 선택한다(여기서, *N*은 일반적으로 백신내에 전달될 수 있는 에피토프의 최대 개수임). 주어진 환자에 대해 선택된 후보 항원을 포함하는 백신은 환자에게 주사되어 면역 반응을 유도할 수 있다.

[0428] **XI.B. 카세트 디자인 모듈**

[0429] **XI.B.1 개요**

[0430] 카세트 디자인 모듈은 환자에게 주사하기 위해 선택된 후보 펩티드에 기초하여 백신 카세트 서열을 생성하는데 사용될 수 있다. 다양한 카세트 디자인 모듈이 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 카세트 디자인 모듈은 미국 특허 번호 10,055,540, 미국 공개 특허 US20200010849A1, 및 국제 특허 출원 공개 WO/2017/106638, WO/2018/195357 및 WO/2018/208856에 더 상세히 설명되며, 각각 본원은 전체적으로 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[0431] 일 구현예에서, 일련의 치료 에피토프는 제시 가능성과 연관된 예측 모듈에 의해 결정된 선택된 펩티드를 기반으로 사전 설정된 임계값 이상으로 생성될 수 있되, 상기 제시 가능성은 제시 모델에 의해 결정된다. 그러나 기타 구현예에서, 일련의 치료 에피토프는 수많은 방법들 중 임의의 하나 이상(단독으로 또는 조합하여)를 기반으로, 예를 들어, 환자의 HLA 부류 I 또는 부류 II 대립유전자에 대한 결합 친화성 또는 예측성 결합 친화성, 환자의 HLA 부류 I 또는 부류 II 대립유전자에 대한 결합 안정성 또는 예측성 결합 안전성, 무작위표본 등을 기반으로, 생성될 수 있을 것으로 기대된다.

[0432] 치료 에피토프는 선택된 펩티드 자체에 상응할 수 있다. 치료 에피토프는 또한 선택된 펩티드에 더하여 C-말단 및/또는 N-말단 측접 서열을 포함할 수 있다. N-말단 및 C-말단 측접 서열은 그 공급원 단백질의 환경에서 치료 백신 에피토프의 본래의 N-말단 및 C-말단 측접 서열일 수 있다. 치료 에피토프는 고정 길이 에피토프를 나타낼 수 있다. 치료 에피토프는 가변 길이 에피토프를 나타낼 수 있으며, 여기서 에피토프의 길이는 예를 들어 C-측접 서열 또는 N-측접 서열의 길이에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, C-말단 측접 서열 및 N-말단 측접 서열은 각각 2-5 개의 잔기의 다양한 길이를 가질 수 있으며, 결과적으로 에피토프에 대해 16 개의 가능한 선택이 가능하다.

[0433] 일 구현예에서, 카세트 디자인 모듈은 또한 상기 카세트에서 한 쌍의 치료 에피토프 사이의 연결점을 가로지르

는 연결점 에피토프의 제시를 고려하여 카세트 서열을 생성할 수 있다. 연결점 에피토프는 상기 카세트에서 치료 에피토프 및 링커 서열을 연결시키는 과정 때문에 상기 카세트에서 발생하는 신규한 비-자기, 그러나 무관한 에피토프 서열이다. 연결점 에피토프의 신규한 서열은 카세트 그 자체의 치료 에피토프와 상이하다.

[0434] 카세트 디자인 모듈은 연결점 에피토프가 환자에게서 제시할 가능성을 감소시키는 카세트 서열을 생성할 수 있다. 구체적으로, 상기 카세트가 환자에게 주입된 경우, 연결점 에피토프는 환자의 HLA 부류 I 또는 HLA 부류 II 대립유전자에 의해 제시될 잠재성을 갖고, 및 각각 CD8 또는 CD4 T-세포 반응을 자극한다. 이와 같은 반응들은 종종 연결점 에피토프에 반응성인 T-세포에 치료 혜택이 없기 때문에 바람직하지 않고, 항원 경쟁에 의해 상기 카세트에서 선택된 치료 에피토프에 대한 면역 반응을 감소시킬 수 있다.[76]

[0435] 카세트 디자인 모듈은 하나 이상의 후보 카세트들을 통해 반복할 수 있고, 그와 같은 카세트 서열과 연관된 연결점 에피토프의 제시 스코어가 수치적 임계값 이하인 카세트 서열을 결정할 수 있다. 상기 연결점 에피토프 제시 스코어는 카세트에서 연결점 에피토프의 제시 가능성과 연관된 양이고, 연결점 에피토프 제시 스코어가 더 높은 것은 상기 카세트의 연결점 에피토프가 HLA 부류 I 또는 HLA 부류 II 또는 둘 다에 의해 제시될 가능성이 더 높음을 시사한다.

[0436] 일 구현예에서, 카세트 디자인 모듈은 후보 카세트 서열들 중에서 가장 낮은 연결점 에피토프 제시 스코어와 연관된 카세트 서열을 결정할 수 있다.

[0437] 카세트 디자인 모듈은 하나 이상의 후보 카세트 서열을 통해 반복하고, 후보 카세트에 대한 연결점 에피토프 제시 스코어를 결정하고, 임계값 이하의 연결점 에피토프 제시 스코어와 연관된 최적의 카세트 서열을 동정할 수 있다.

[0438] 카세트 디자인 모듈은 추가로 후보 카세트 서열 중 임의의 연결점 에피토프가 상기 백신의 디자인 표적인 소정의 환자에 대해 자기-에피토프인지를 확인하기 위해 하나 이상의 후보 카세트 서열을 추가로 검사할 수 있다. 이를 달성하기 위해, 카세트 디자인 모듈은 알려진 데이터베이스, 예컨대 BLAST와 비교하여 연결점 에피토프를 검사한다. 일 구현예에서, 카세트 디자인 모듈은 연결점 자체 에피토프를 방지하는 카세트를 디자인하도록 구성될 수 있다.

[0439] 카세트 디자인 모듈은 가장 낮은 연결점 에피토프 제시 스코어를 갖는 서열을 선택하기 위해, 무차별대입(brute force) 접근방법을 실행하고 모든 또는 가장 가능한 후보 카세트 서열을 반복한다. 그러나, 이와 같은 후보 카세트의 개수는 백신의 수용력이 증가함에 따라 엄청나게 클 수 있다. 예를 들어, 20개의 에피토프의 백신 수용력의 경우, 카세트 디자인 모듈은 가장 낮은 연결점 에피토프 제시 스코어를 갖는 카세트를 결정하기 위해 ~10^{18} 가능한 후보 카세트를 반복해야 한다. 이와 같은 결정은(필요한 컴퓨터 처리 자원의 관점에서) 컴퓨터상에 부담스러운 일일 수 있고, 때로 환자를 위한 백신을 생성하기 위한 합당한 시간의 양을 가지고 카세트 디자인 모듈이 완성하기에는 벅찰 수 있다. 게다가 각 후보 카세트에 대한 가능한 연결점 에피토프를 설명하는 것은 심지어 더욱 부담스러울 수 있다. 따라서, 카세트 디자인 모듈은 무차별대입(brute force) 접근방법을 위한 후보 카세트 서열의 개수보다 유의미하게 더 적은 수의 후보 카세트 서열을 반복하는 방식을 기반으로 카세트 서열을 선택될 수 있다.

[0440] 카세트 디자인 모듈은 무작위로 또는 적어도 거짓 무작위로 생성된 후보 카세트들의 서브셋을 생성하고, 및 카세트 서열로서 사전설정된 임계값 아래의 연결점 에피토프 제시 스코어와 연관된 후보 카세트를 선택할 수 있다. 추가적으로, 카세트 디자인 모듈은 카세트 서열로서 가장 낮은 연결점 에피토프 제시 스코어를 갖는 하위 세트에서 후보 카세트를 선택할 수 있다. 예를 들어, 카세트 디자인 모듈은 일련의 20개의 선택된 에피토프에 대해 ~1백만 후보 카세트의 서브셋을 생성하고, 가장 낮은 연결점 에피토프 제시 스코어를 갖는 후보 카세트를 선택할 수 있다. 비록 무작위 카세트 서열의 서브셋을 생성하고 상기 서브셋에서 연결점 에피토프 제시 스코어가 낮은 카세트 서열을 선택하는 것이 접근방법 대비 최적에 못 미칠 수 있으나, 이것이 유의미하게 적은 컴퓨터 자원을 요구하기 때문에, 그것의 실현이 기술적으로 가능하게 할 수 있다. 추가적으로, 이와 같이 좀 더 효율적인 기법에 상반되는 무차별대입(brute force) 방법을 실행함으로써, 연결점 에피토프 제시 스코어에 적은 또는 심지어 무시할 만한 개선이 야기될 수 있고, 이에 따라서 자원 배분의 관점에서 이것이 가치가 없도록 만든다. 카세트 디자인 모듈은 카세트에 대한 에피토프 서열을 비대칭 주행 세일즈맨 문제(TSP)로 표현함으로써 개선된 카세트 구성을 결정할 수 있다. 노드 목록 및 각각의 쌍의 노드 사이의 거리를 감안하여, TSP가 각 노드를 정확히 1회 방문하고, 본래 노드로 돌아오는 가장 짧은 전체 거리와 연관된 서열을 결정한다. 예를 들어, 서로 알려진 거리를 갖는 장소 A, B, 및 C를 감안하여, TSP의 해결책은 장소의 폐쇄된 서열을 생성하되, 이것은

각 장소를 정확히 1회 방문하기 위한 총 주행 거리가 모든 가능한 경로 중 가장 짧다. TSP의 비대칭 버전은 한 쌍의 노드 사이의 거리가 비대칭일 경우, 노드들의 최적의 서열을 결정한다. 예를 들어, 노드 A에서 노드 B로의 주행 "거리"는 노드 B에서 노드 A로의 주행 "거리"와 상이할 수 있다. 비대칭 TSP를 사용하여 개선된 최적 카세트에 대한 문제를 해결함으로써, 상기 카세트 디자인 모듈은 상기 카세트의 에피토프들 사이의 연결점들을 가로질러 축소된 제시 스코어를 야기하는 카세트 서열을 찾을 수 있다. 비대칭 TSP의 용액은 상기 카세트의 연결점들을 가로질러 연결점 에피토프 제시 스코어를 최소화하기 위해 카세트에서 연결되어야 하는 순서에 상응하는 치료 에피토프의 서열을 가리킨다. 이와 같은 접근법을 통해 결정된 카세트 서열은, 특히 생성된 후보 카세트 서열의 개수가 많을 경우, 무작위표본 접근법보다 컴퓨터 자원을 유의미하게 덜 요구할 가능성이 있는 반면, 연결점 에피토프의 제시가 유의미하게 줄어든 서열을 야기할 수 있다. 카세트 디자인을 최적화하기 위한 상이한 계산 접근법 및 비교의 예시적인 예는 미국 특허 번호 10,055,540, 미국 공개 특허 US20200010849A1, 및 국제 특허 출원 공보 WO/2018/195357 및 WO/2018/208856에 더 자세히 설명되어 있으며, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0441] **XI.B.2 공유 항원 백신 서열 선택**

[0442] 공유 항원 백신에서의 포함을 위한 공유 항원 서열 및 이러한 백신으로의 치료를 위해 적절한 환자는 본원에 제공된 상세한 개시내용을 사용하여 당업자에 의해 선택될 수 있다. 특정 경우에, 특정 돌연변이 및 HLA 대립유전자 조합이 바람직할 수 있고 (예를 들어, 각각이 대상체에서 존재함을 나타내는 주어진 대상체로부터 이용가능한 서열분석 데이터에 기초함), 이어서 이를 함께 조합하여, 공유 신생항원 서열의 동정에 사용할 수 있다.

[0443] **XIII. 예시 컴퓨터**

[0444] 컴퓨터를 본원에 기재된 컴퓨터이용 방법 중 임의의 것에 사용할 수 있다. 당업자는 컴퓨터가 상이한 아키텍쳐를 가질 수 있음을 인식할 것이다. 컴퓨터의 예는 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 번호 10,055,540, 미국 공개 특허 US20200010849A1, 및 국제 특허 출원 공개 WO/2018/195357, 및 WO/2018/208856에 보다 상세히 기재된 컴퓨터이며, 이들 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

[0445] **XIV. 항원 전달 벡터 예**

[0446] 하기는 본 발명을 수행하기 위한 특정 구현예의 실시예이다. 실시예는 단지 예시적인 목적으로 제공되며, 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하려는 것은 아니다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하도록 노력이 이루어지지만, 몇몇 실험 오차 및 편차가 물론 허용되어야 한다.

[0447] 본 발명의 실시는 달리 지시되지 않는 한, 당해 분야의 숙련가 내에서 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 통상적인 방법을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌에서 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌 [T.E. Creighton, *Proteins: Structures 및 Molecular Properties* (W.H. Freeman 및 Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, 등, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick 및 N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey 및 Sundberg *Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.* (Plenum Press) Vols A 및 B(1992)] 을 참조한다.

[0448] **XIV.A. 신생항원 카세트 디자인**

[0449] 백신 접종을 통해, 상응하는 세포 면역반응(들)을 자극하는 다중 부류 I MHC 제한된 종양-특이적 신생항원(TSNA)이 달성될 수 있다. 일 실시예에서, 단일 유전자 생성물로서 다중 에피토프를 인코딩하도록 백신 카세트를 조작하였는데, 상기 에피토프는 그것의 자연적인 주위 펩티드 서열 내에 내재되었거나, 또는 비자연적인 링커 서열에 의해 간격이 띄어 졌다. 항원 처리 및 제시에 잠재적으로 영향을 미치고, 그래서 TSNA 특이적 CD8 T 세포 반응의 크기 및 넓이에 영향을 미칠 수 있는 여러 디자인 매개변수를 동정하였다. 본 실시예에서, 하기를 평가하기 위해 여러 모형 카세트를 디자인 및 구성하였다: (1) 강력한 T 세포 반응이 단일 발현 카세트에 병합된 다중 에피토프에 생성될 수 있는지 여부; (2) 모든 에피토프의 최적의 처리 및 제시를 야기하는 발현 카세트 내에서 TSNA 사이에 놓인 최적의 링커를 만드는 것이 무엇인가; (3) 카세트 내 에피토프의 위치가 T 세포 반응에 영향을 미치는지 여부; (4) 카세트 내 에피토프의 개수가 개별 에피토프에 대한 T 세포 반응의 크기 또는 질에 영향을 미치는지 여부; (5) 세포 표적 서열의 첨가가 T 세포 반응을 향상시키는지 여부.

[0450] 모형 카세트 내에서 표지자 에피토프에 대해 특이적인 항원 제시 및 T 세포 반응을 평가하기 위해 두 가지 판독

정보를 개발하였다: (1) *시험관내* 세포 기반 스크린(특별히 조작된 리포터 T 세포의 활성에 의해 측정되는 항원 평가를 허용함)(Aarnoudse 등, 2002; Nagai 등, 2012); 및(2) 상응하는에피토프에 특이적인 T 세포 반응에 의해(Cornet 등, 2006; Depla 등, 2008; Ishioka 등, 1999) 인간 기원의 카세트-유래 에피토프의 백신접종 후 면역원성을 평가하기 위한 체내 검정법(HLA-A2 형질전환 마우스 사용함(Vitiello 등, 1991).

[0451] **XIV.B. 항원 카세트 디자인 평가**

[0452] **XIV.B.1. 방법 및 재료**

[0453] **TCR 및 카세트 디자인, 그리고 클로닝**

[0454] 선택된 TCR는 A*0201에 의해 제시된 경우 펩티드 NLVPMVATV(서열번호: 29365)(PDB# 5D2N), CLGGLLTMV(서열번호: 29366)(PDB#3REV), GILGFVFTL(서열번호: 29367)(PDB#1OGA) LLFGYPVYV(서열번호: 29368)(PDB#1A07)를 인식한다. 2A 펩티드-연결 TCR 하부유닛(베타에 이어서 알파), EMCV IRES 및 2A-연결 CD8 하부유닛(베타에 이어 알파 및 퓨로마이신 내성 유전자)을 함유하는 이송 벡터를 구성하였다. 개방된 판독 프레임 서열을 코돈-적합화하고 GeneArt가 합성하였다 .

[0455] **시험관내 에피토프 처리 및 제시 연구를 위한 세포주 생성**

[0456] 물/DMSO(2:8, v/v) 중 10mM 트리스(2-카복시에틸)포스핀(TCEP)으로 10mg/mL으로 희석된 펩티드를 ProImmune 또는 Genscript에서 구매하였다. 세포 배양 배지 및 보충액은, 달리 언급되지 않는 한, Gibco에서 구입하였다. 열불활성화된 소 태아 혈청(FBShi)을 Seradigm에서 구입하였다. QUANTI-Luc 기질, 제오신 및 퓨로마이신을 InvivoGen에서 구입하였다. Jurkat-Lucia NFAT 세포(InvivoGen)를 10% FBShi, 소듐 피루베이트 및 100 μg/mL 제오신으로 보충된 RPMI 1640에 유지하였다. 일단 형질도입되면, 이들 세포에 추가적으로 0.3 μg/mL 퓨로마이신을 첨가하였다. T2 세포(ATCC CRL-1992)를 Iscove's 배지(IMDM)와 20% FBShi에서 배양하였다. U-87 MG(ATCC HTB-14) 세포를 10% FBShi로 보충한 MEM Eagles 배지에 유지하였다.

[0457] Jurkat-Lucia NFAT 세포는 NFAT-유도가능한 Lucia 리포터 작제물을 함유한다. Lucia 유전자는 T 세포 수용체(TCR)의 교합에 의해 활성화되는 경우, 코엘렌테라진-활용 루시퍼라제의 배양 배지로의 분비를 유발한다. 이와 같은 루시퍼라제는 QUANTI-Luc 루시퍼라제 검출 시약을 사용하여 측정될 수 있다. Jurkat-Lucia 세포에 렌티바이러스를 형질도입하여 항원-특이적 TCR을 발현하였다. HIV-유래 렌티바이러스 이송 벡터를 GeneCopoeia에서 수득하고, VSV-G(pCMV-VsvG), Rev(pRSV-Rev) 및 Gag-pol(pCgpV)을 발현하는 렌티바이러스 지지체 플라스미드를 Cell Design Labs에서 수득하였다.

[0458] 렌티바이러스를 50~80% 충만도 T75 플라스크의 HEK293 세포를 리포펙타민 2000(Thermo Fisher)으로 형질주입함으로써 제조하되, 리포펙타민 40μl과 DNA 혼합물(이송 플라스미드:pCgpV:pRSV-Rev:pCMV-VsvG의 중량비가 4:2:1:1) 20μg을 사용하였다. 바이러스-함유 배지 8~10mL를 Lenti-X 시스템(Clontech)을 사용하여 농축시켰고, 상기 바이러스를 신선한 배지 100~200μl에 재현탁하였다. 이와 같은 부피를 사용하여 동일한 부피의 Jurkat-Lucia 세포(다른 실험에서는 5x10E4-1x10E6 세포를 사용함)를 덮어씌웠다. 0.3μg/ml 퓨로마이신-함유 배지에서 배양 후, 세포를 분류하여 클론형성능를 수득하였다. 이들 Jurkat-Lucia TCR 클론에 대해 펩티드-로딩된 T2 세포를 사용하여 활성 및 선택성 검사를 실시하였다.

[0459] **시험관내 에피토프 처리 및 제시 검정법**

[0460] T2 세포는 TCR에 의한 항원 인식을 검토하기 위해 일상적으로 사용된다. T2 세포는 항원 처리를 위한 펩티드 운송체가 부족하고(TAP 결핍), MHC 상의 제시를 위해 소포체 내에 내인성 펩티드를 로딩할 수 없다. 그러나, T2 세포는 외인성 펩티드로 쉽게 로딩될 수 있다. 상기 5가지 표지자 펩티드(NLVPMVATV, CLGGLLTMV, GLCTLVAML, LLFGYPVYV, GILGFVFTL)와 두 가지 무관한 펩티드(WLSLLVPFV, FLLTRICT(를 T2 세포 상에 로딩하였다. 간략하게, T2 세포의 개수를 세고 IMDM와 1% FBShi로 $1x10^6$ 세포/mL로 희석하였다. 펩티드를 첨가하여 10μg 펩티드/$1x10^6$ 세포를 수득하였다. 이어서 세포를 90분 동안 37℃에서 배양하였다. 세포를 IMDM과 20% FBShi로 2회 세척하고, 5x10E5 세포/mL로 희석한 뒤, 100μL를 96-웰 Costar 조직 배양 플레이트에 플레이팅하였다. Jurkat-Lucia TCR 클론의 개수를 세고, RPMI 1640과 10% FBShi 중에 5x10E5 세포/mL로 희석하고, 100μL를 T2 세포에 첨가하였다. 플레이트를 37℃, 5% CO2의 조건에서 밤새 배양하였다. 이어서 플레이트를 3분 동안 400g에서 원심분리하고, 상청액 20μL를 백색 평평 바닥 Greiner 플레이트로 수거하였다. 설명서에 따라 QUANTI-Luc 기질을 준비하고, 웰당 50μL를 첨가하였다. Molecular Devices SpectraMax iE3x 상에서 루시퍼라제 발현을 판독하였다.

[0461] 아데노바이러스 카세트에 의한 표지자 에피토프 제시를 시험하기 위해, 대리 항원 제시 세포(APCs)로 U-87 MG 세포를 사용하여, 아데노바이러스 벡터를 형질도입하였다. U-87 MG 세포를 수확하여 96-웰 Costar 조직 배양 플레이트에 5x10E5 세포/100㎕로서 배양 배지에 플레이팅하였다. 플레이를 약 2시간 동안 37℃에서 배양하였다. 아데노바이러스 카세트를 MEM과 10% FBShi로 100, 50, 10, 5, 1 및 0의 MOI로 희석한 후, U-87 MG 세포에 웰당 5㎕로 첨가하였다. 플레이트를 다시 2시간 동안 37℃에서 배양하였다. Jurkat-Lucia TCR 클론의 개수를 세고, RPMI와 10% FBShi 중의 5x10E5 세포/mL로 희석하고, U-87 MG 세포에 웰당 100㎕L으로서 첨가하였다. 이어서 플레이트를 약 24시간 동안 37℃, 5% CO2의 조건 하에서 배양하였다. 플레이트를 3분 동안 400g으로 원심분리하고, 상청액 20㎕L를 백색 평평바닥 Greiner 플레이트에 수거하였다. QUANTI-Luc 기질을 설명서에 따라 제조하여 웰당 50㎕L를 첨가하였다. Molecular Devices SpectraMax iE3x 상에서 루시퍼라제 발현을 판독하였다.

[0462] **면역원성 연구를 위한 마우스 균주**

[0463] 형질전환 HLA-A2.1(HLA-A2 Tg) 마우스를 Taconic Labs, Inc에서 수득하였다. 이들 마우스는 인간 HLA-A2.1 리더, α1 및 α2 영역 및 쥣과 H2-Kb α3으로 구성된 키메라 부류 I 분자, 막관통성, 및 세포질 영역으로 이루어진 형질전환유전자를 운반한다(Vitiello 등, 1991). 이와 같은 연구에 사용한 마우스는 C57Bl/6 배경의 야생형 BALB/cAnNTac 암컷 및 동형 접합성 HLA-A2.1 Tg 수컷의 제1 생성 자손(F1)이었다.

[0464] **아데노바이러스벡터(Ad5v) 면역화**

[0465] HLA-A2 Tg 마우스를 양측 근육내 주사를 통해 전경골(tibialis anterior)로 아데노바이러스 벡터 $1x10^{10}$ 내지 $1x10^{6}$ 바이러스 입자로 면역화하였다. 면역 반응을 면역화 후 12일차에 측정하였다.

[0466] **임파구 단리**

[0467] 면역화된 마우스의 갓 수확한 비장과 림프절에서 임파구를 단리하였다. 페니실린과 스트렙토마이신을 가진 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI(완전한 RPMI)에서, 제조업체의 설명서에 따라 GentleMACS 조직 분해기를 사용하여 조직들을 분해하였다.

[0468] **생체외 효소-연결 면역점(ELISPOT) 분석**

[0469] 마우스 IFNg ELISpotPLUS 키트(MABTECH)를 가지고 ELISPOT 조화 지침(Janetzki 등, 2015)에 따라 ELISPOT 분석을 실행하였다. $1x10^{5}$ 비장세포를 명시된 펩티드 10uM 와 함께 16시간 동안 96-웰 IFNg 항체 도포 플레이트에서 배양하였다. 알칼린 포스파타아제를 사용하여 점(spot)을 발생시켰다. 반응 시간을 10분으로 설정하고, 수돗물 아래에 플레이트를 두어서 급냉시켰다. AID vSpot 판독 스펙트럼을 사용하여 점들의 개수를 세었다. ELISPOT 분석의 경우, 포화도 >50%의 웰들은 "너무 많아서 셀 수 없음"으로 기록하였다. > 10%의 복제 웰의 편차를 갖는 샘플은 분석에서 제외하였다. 하기 식을 사용하여 웰 충만도에 대해 점들의 개수를 보정하였다: 점 개수+2 x(점 개수 x %충만도 /[100% - %충만도]). 음성 배경을 상기 항원 자극된 웰에서 음성 펩티드 자극 중 점 개수를 빼서 보정하였다. 마지막으로, 너무 많아서 셀 수 없음으로 표지된 웰을 가장 높게 관찰된 보정된 값으로 설정하고, 가장 가까운 백 단위로 반올림하였다.

[0470] **체외 세포내 사이토킨 염색(ICS) 및 유세포분석기 분석**

[0471] $2\sim5x10^{6}$ 세포/mL의 밀도로 새롭게 단리된 임파구를 10uM의 지시된 펩티드와 함께 2시간 동안 배양하였다. 2시간 후, 브레펠딘 A를 첨가하여 농도를 5ug/ml로 만들고, 세포를 추가적으로 4시간 동안 자극제와 함께 배양하였다. 자극 후, 제조업체의 프로토콜에 따라, 고정가능한 생존능 연료 eFluor780으로 생존능 세포를 표지하고, 1:400 희석으로 항-CD8 APC(클론 53-6.7, BioLegend)로 염색하였다. 세포내 염색을 위해 항-IFNg PE(클론 XMG1.2, BioLegend) 을 1:100으로 사용하였다. 샘플을 Attune NxT 유세포분석기(Thermo Scientific)에서 수거하였다. 유세포분석기 데이터를 플롯팅하고, FlowJo를 사용하여 분석하였다. 항원-특이적 반응의 정도를 평가하기 위해, CD8+ 세포의 백분율 IFNg+ 및 총 IFNg+ 세포 개수/$1x10^{6}$ 생 세포 둘 다를 각 펩티드 자극제에 반응하여 계산하였다.

[0472] **XIV.B.2. 항원 카세트 디자인의 *시험관내* 평가**

[0473] 항원 카세트 디자인 평가의 예로서, 모형 백신 카세트 내에서 선택된 인간 에피토프가 항원-제시 세포(도 1)에

의해 발현, 처리 및 제시되는지 여부를 평가하기 위해 시험관내 세포-기반 검정법을 개발하였다. 인식 시, 특징이 잘 규명된 펩티드-HLA 조합들에 대해 특이적인 5가지 TCRs 중 하나를 발현하도록 조작된 Jurkat-Lucia 리포터 T 세포가 활성화되고, 활성화된 T 세포의 핵 인자(NFAT)를 루시퍼라제 리포터 유전자의 전사적 활성을 이끄는 핵으로 이동킨다. 개별적 리포터 CD8 T 세포주의 항원 자극을 생물발광으로 정량화하였다.

[0474] 개별적 Jurkat-Lucia 리포터 세포주를 같은 몰(mole)의 양만큼 번역된 생성물을 보장하기 위해 P2A 리보솜 스킵 서열에 의해 분리된 항원-특이적 TCR 베타 및 TCR 알파 사슬을 포함하는 발현 구성체로 렌티바이러스를 형질도입함으로써 수정하였다(Banu 등, 2014). 렌티바이러스 구성체에 제2 CD8 베타-P2A-CD8 알파 요소의 추가는 CD8 공동-수용체의 발현을 제공하는데, 이것은 세포 표면상에서 CD8이 표적 pMHC 분자에 대한 결합 친화도와 관련하여 중요하고, 이것의 세포질 꼬리의 교합을 통해 신호전달을 향상시킬 때 모 리포터 세포주에 부족한 것이다(Lyons 등, 2006; Yachi 등, 2006).

[0475] 렌티바이러스 형질도입 이후, Jurkat-Lucia 리포터를 퓨로마이신 선택 하에서 팽창시키고, 그에 대해 단일 세포 형광 보조 세포 분류(FACS)를 실행하였고, 루시퍼라제 발현에 대해 상기 단클론 군집을 시험하였다. 이로써 기능적 세포 반응을 갖는 특이적 펩티드 항원 1, 2, 4 및 5에 대해 안정적으로 형질주입된 리포터 세포주가 수득되었다.(표 2).

[0476] 표 2: *시험관내* T 세포 활성화 분석의 전개. 루시퍼라제의 유도에 의해 측정되는 펩티드-특이적 T 세포 인식은 백신 카세트 항원의 효과적인 처리 및 제시를 나타낸다.

[0477]

	짧은 카세트 디자인
에피토프	AAY
1	24.5 ± 0.5
2	11.3 ± 0.4
3*	n/a
4	26.1 ± 3.1
5	46.3 ± 1.9

[0478] *: 에피토프 3의 리포터 T 세포는 아직 생성되지 않음

[0479] 또 다른 실시예에서, 일련의 짧은 카세트, 모든 표지자 에피토프를 동일한 위치에 병합하고(도 2a), HLA-A*0201 제한 에피토프를 분리하는 링커(도 2b)만 변경하였다. 리포터 T 세포를 이와 같은 짧은 카세트를 발현하는 아데노바이러스 구성체로 감염된 U-87 항원-제시 세포(APC)와 개별적으로 혼합하고, 미감염된 대조군과 대비하여 루시퍼라제 발현을 측정하였다. 리포터 T 세포를 매칭함으로써 모형 카세트 중 네 가지 항원 모두를 인식하였고, 이것이 다중 항원의 효율적인 처리 및 제시를 입증하였다. T 세포 반응의 크기는 자연적 및 AAY-링커의 대체로 유사한 추세를 따른다. RR-링커 기반 카세트에서 방출된 항원은 더 낮은 루시퍼라제 유도를 나타낸다(표 3). 항원 처리를 방해하도록 디자인된 DPP-링커는 낮은 에피토프 제시를 야기하는 백신 카세트를 생산하였다(표 3).

[0480] 표 3: 짧은 카세트 중 링커 서열의 평가. *시험관내* T 세포 활성화 검정법에서 루시퍼라제 유도는, DPP-기반 카세트는 별개로, 모든 링커가 카세트 항원의 효율적인 방출을 용이하게 하였음을 시사하였다. 오직 T 세포 에피토프(링커 없음) = 9AA, 자연적 링커 일측 = 17AA, 자연적 링커 양측 = 25AA, 비자연적인 링커 = AAY, RR, DPP

[0481]

	짧은 카세트 디자인					
에피토프	9AA	17AA	25AA	AAY	RR	DPP
1	33.6 ± 0.9	42.8 ± 2.1	42.3 ± 2.3	24.5 ± 0.5	21.7 ± 0.9	0.9 ± 0.1
2	12.0 ± 0.9	10.3 ± 0.6	14.6 ± 04	11.3 ± 0.4	8.5 ± 0.3	1.1 ± 0.2
3*	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
4	26.6 ± 2.5	16.1 ± 0.6	16.6 ± 0.8	26.1 ± 3.1	12.5 ± 0.8	1.3 ± 0.2
5	29.7 ± 0.6	21.2 ± 0.7	24.3 ± 1.4	46.3 ± 1.9	19.7 ± 0.4	1.3 ± 0.1

[0482] *: 에피토프 3의 리포터 T 세포는 아직 생성되지 않음

[0483] 또 다른 실시예에서, 인간 및 마우스 에피토프 이외, 표적 서열, 예컨대 유비퀴틴(Ub), MHC 및 Ig-카파 신호 펩티드(SP), 및/또는 카세트의 N-말단 또는 C-말단 중 하나에 위치한 MHC 막관통성(TM) 모티프를 함유하는, 추가

적인 일련의 짧은 카세트를 구성하였다.(도 3). 아데노바이러스 벡터에 의해 U-87 APCs로 전달되는 경우, 리포터 T 세포는 다시 다중 카세트-유래 항원의 효율적인 처리 및 제시를 입증하였다. 그러나, T 세포 반응의 크기는 다양한 표적 특징에 의해 대체로 영향을 받지 않았다(표 4).

[0484] 표 4: 모형 백신 카세트에 추가된 세포 표적 서열의 평가. Employing the *시험관내* T 세포 활성화 검정법을 활용하는 것은 4가지 HLA-A*0201 제한 표지자 에피토프는 모형 카세트에서 효율적으로 해방되고, 표적화 서열은 T 세포 인식 및 활성화를 대체로 향상시키지 못했음을 입증하였다.

	짧은 카세트 디자인									
에피토프	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	32.5 ± 1.5	31.8 ± 0.8	29.1 ± 1.2	29.1 ± 1.1	28.4 ± 0.7	20.4 ± 0.5	35.0 ± 1.3	30.3 ± 2.0	22.5 ± 0.9	38.1 ± 1.6
2	6.1 ± 0.2	6.3 ± 0.2	7.6 ± 0.4	7.0 ± 0.5	5.9 ± 0.2	3.7 ± 0.2	7.6 ± 0.4	5.4 ± 0.3	6.2 ± 0.4	6.4 ± 0.3
3*	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
4	12.3 ± 1.1	14.1 ± 0.7	12.2 ± 0.8	13.7 ± 1.0	11.7 ± 0.8	10.6 ± 0.4	11.0 ± 0.6	7.6 ± 0.6	16.1 ± 0.5	8.7 ± 0.5
5	44.4 ± 2.8	53.6 ± 1.6	49.9 ± 3.3	50.5 ± 2.8	41.7 ± 2.8	36.1 ± 1.1	46.5 ± 2.1	31.4 ± 0.6	75.4 ± 1.6	35.7 ± 2.2

[0485]

[0486] *: 에피토프 3의 리포터 T 세포는 아직 생성되지 않음

[0487] **XIV.B.3. 항원 카세트 디자인의 *체내* 평가**

[0488] 항원 카세트 디자인 평가의 또 다른 실시예로서, 백신 카세트는 HLA-A*02:01 제한된 방식으로 CD8 T 세포를 자극하는 것으로 알려진 5가지 특징이 잘 규명된 인간 부류 I MHC 에피토프를 함유하도록 디자인하였다(도 2a, 3, 5a). 이와 같은 표지자 에피토프를 함유한 백신 카세트는, 이것의 체내 면역원성의 평가를 위해, 아데노바이러스 벡터에 병합하였고, HLA-A2 형질전환 마우스를 감염시키기 위해 사용하였다(도 4). 이와 같은 마우스 모형은 인간 HLA-A*0201과 마우스 H2-Kb의 일부분으로 이루어진 형질전환유전자를 운반함으로써, 쥣과 α3에 결찰된 인간 HLA-A2.1 리더, α1 및 α2 영역, 막관통성 및 세포질 H2-Kb 영역으로 이루어진 키메라 부류 I MHC 분자를 인코딩한다(Vitiello 등, 1991). 상기 키메라 분자는 HLA-A*02:01-제한 항원 제시를 허용하는 한편, MHC 상에서 α3 구역과 CD8 공동-수용체의 종-일치된 상호작용을 유지한다.

[0489] 짧은 카세트의 경우, 모든 표지자 에피토프는 일반적으로 보고된 바보다 대략 10~50배 더 강한, IFN-감마 ELISPOT에 의해 결정된 T 세포 반응을 생성하였다(Cornet 등, 2006; Depla 등, 2008; Ishioka 등, 1999). 평가된 모든 링커 중에서, 25mer 서열의 연결체(각각은 그들의 자연적 아미노산 서열에 측접하는 최소 에피토프를 함유함)는 가장 크고 가장 넓은 T 세포 반응을 생성하였다(표 5). 세포내 사이토킨 염색(ICS) 및 유세포분석기 분석은 항원-특이적 T 세포 반응이 CD8 T 세포에서 유래됨을 보여주었다.

[0490] 표 5: 짧은 카세트 중 링커 서열의 체내 평가. ELISPOT 데이터는 HLA-A2 형질전환 마우스는, 1e11 아데노바이러스바이러스 입자로 감염 후 17일 차에, 상기 카세트의 모든 부류 I MHC 제한 에피토프에 대한 T 세포 반응을 생성하였음을 시사하였다.

	짧은 카세트 디자인					
에피토프	9AA	17AA	25AA	AAY	RR	DPP
1	2020+/-583	2505+/-1281	6844+/-956	1489+/-762	1675+/-690	1781+/-774
2	4472+/-755	3792+/-1319	7629+/-996	3851+/-1748	4726+/-1715	5868+/-1427
3	5830+/-315	3629+/-862	7253+/-491	4813+/-1761	6779+/-1033	7328+/-1700
4	5536+/-375	2446+/-955	2961+/-1487	4230+/-1759	6518+/-909	7222+/-1824
5	8800+/-0	7943+/-821	8423+/-442	8312+/-696	8800+/-0	1836+/-328

[0491]

[0492] 또 다른 실시예에서, 일련의 긴 백신 카세트를 구성하고, 본래의 5가지 표지자 에피토프 옆에, 알려진 CD8 T 세포 반응성을 갖는 추가적인 16 HLA-A*02:01, A*03:01 및 B*44:05 에피토프를 함유하는 아데노바이러스 벡터에 병합하였다(도 5a, 5b). 이들 긴 카세트의 크기는 최종 임상적 카세트 디자인와 면밀히 닮았고, 서로에 대해 에피토프의 위치만을 변경하였다. 긴 백신 카세트 및 짧은 백신 카세트 모두에서, 크기 및 너비의 측면에서 CD8T 세포 반응들은 비교할 만하였고, 이는(a) 더 많은 에피토프의 추가가 원래의 일련의 에피토프에 대한 면역반응의 크기에 대체로 영향을 미치지 않음, 및(b) 카세트에서 에피토프의 위치가 그것에 대한 결과적인 T 세포 반응에 대체로 영향을 미치지 않음(표 6)을 입증하였다.

[0493] 표 6: 긴 카세트에서 에피토프 위치의 영향에 대한 체내 평가. ELISPOT 데이터는 HLA-A2 형질전환 마우스가, 아데노바이러스 바이러스 입자로 감염시킨 후 17일차에, 긴 백신 카세트와 짧은 백신 카세트 모두에 대해 크기를 비교할 만한 T 세포 반응을 생성하였음을 시사하였다.

	긴 카세트 디자인		
에피토프	표준	스크램블됨	짧은
1	863+/-1080	804+/-1113	1871+/-2859
2	6425+/-1594	28+/-62	5390+/-1357
3*	23+/-30	36+/-18	0+/-48
4	2224+/-1074	2727+/-644	2637+/-1673
5	7952+/-297	8100+/-0	8100+/-0

[0494]

[0495] *: 의심되는 기술적 오차가 T 세포 반응의 부재를 유발하였다.

[0496] **XIV.B.4. 면역원성 및 독물학 연구를 위한 항원 카세트 디자인**

[0497] 요약하면, 모형 카세트 평가의 결과(도 2~5, 표 2~6)는 모형 백신 카세트의 경우, 아데노바이러스-기반 벡터의 환경에서 약 20개 에피토프를 인코딩하는 "일련의 비드(string of beads)" 접근법을 활용할 때 경우, 강력한 면역원성을 달성하였음을 입증하였다. 에피토프는 25mer 서열을 연결함으로써 조립되었는데, 각각은 자연적, 주위 펩티드 서열(예컨대 각 측면 상에 8개 아미노산 잔기)에 의해 양측이 측접되는 최소 CD8 T 세포 에피토프(예컨대 9개 아미노산 잔기)를 내포시킨다. 본원에 사용된 "자연적" 또는 "본래의(native)" 측접 서열은 그것의 원천 단백질 내에서 에피토프의 자연발생적 환경에 주어진 에피토프의 N- 및/또는 C- 말단 측접 서열을 가리킨다. 예를 들어, HCMV pp65 MHC I 에피토프 NLVPMVATV는 그것의 5' 단부가 본래의 5' 서열 WQAGILAR에 측접하고, 그것의 3' 단부가 본래의 3' 서열 QGQNLKYQ에 측접하기 때문에, HCMV pp65 원천 단백질 내에서 발견된 WQAGILARNLVPMVATVQGQNLKYQ 25mer 펩티드가 생성되었다. 자연적 또는 본래의 서열은 또한 본래의 측접 서열(들)이 측접된 에피토프를 인코딩하는 핵산 서열을 가리킬 수 있다. 각 25mer 서열은 직접적으로 이어지는 25mer 서열에 연결된다. 최소 CD8 T 세포 에피토프가 9개 아미노산보다 크거나 또는 작은 경우에, 측접 펩티드 길이는 총 길이가 여전히 25mer 펩티드 서열이 되도록 조절될 수 있다. 예를 들어, 10 아미노산 CD8 T 세포 에피토프는 8 아미노산 서열 및 7 아미노산이 측접할 수 있다. 연결체 뒤에 CD4 T 헬퍼 세포를 자극하고 백신 카세트 항원의 전반적인 *체내* 면역원성을 향상시키기 위해 포함된 2가지 보편적 부류 II MHC 에피토프가 따른다(Alexander 등, 1994; Panina-Bordignon 등, 1989). 상기 부류 II 에피토프는 GPGPG 아미노산 링커에 의해 최종 부류 I 에피토프에 연결된다. 상기 2가지 부류 II 에피토프는 또한 GPGPG 아미노산 링커에 의해 서로 연결될 뿐만 아니라, C-말단에서 GPGPG 아미노산 링커에 측접된다. 에피토프의 위치 또는 개수 중 어느 것도 T 세포 인식 또는 반응에 실질적으로 영향을 미친다는 것이 나타나지 않았다. 서열 표적화 역시 카세트-유래 항원의 면역원성에 실질적으로 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다.

[0498] 추가적 실시예로서, 모형 카세트로 수득된 시험관내 및 체내 데이터(도 2~5, 표 2~6)를 토대로, 비-인간 유인원(NHP), 마우스 및 인간에서 면역원성으로 알려진 특징 규명이 잘 된 T 세포 에피토프들을 교대로 갖는 카세트 디자인을 생성하였다. 모두 자연적 25mer 서열에 내재된, 상기 20개 에피토프들은 그 뒤에 평가된 모든 모형 카세트에 존재했던 2가지 보편적 부류 II MHC 에피토프들이 따라온다(도 6). 본 카세트 디자인을 사용하여 다양한 종에서 약물학 및 독물학 연구 뿐만 아니라 면역원성을 연구하였다.

[0499] **XIV.B.5. 30, 40, 및 50개 항원에 대한 항원 카세트 디자인 및 평가**

[0500] 각각 25개 아미노산 길이의 30 (L), 40 (XL) 또는 50 (XXL)개의 에피토프를 갖는 대형 항원 카세트를 디자인하였다. 에피토프는 종양 항원을 포함하는 질환 항원을 모델링하기 위한 인간, NHP 및 마우스 에피토프의 혼합물이었다. 도 29는 다양한 종으로부터의 에피토프의 일반적 조직화를 도시한다. 사용된 모델 항원은, 각각 인간, 영장류, 및 마우스 모델 에피토프에 대하여 표 32, 33 및 34에 기재되어 있다. 표 32, 33 및 34는 각각 에피토프 위치, 명칭, 최소 에피토프 기재, 및 MHC 부류를 기재하였다.

[0501] 이들 카세트를 기재된 바와 같이 ChAdV68 및 알파바이러스 백신 벡터로 클로닝하여 보다 긴 다중-에피토프 카세트의 효능을 평가하였다. 도 30은 각각의 대형 항원 카세트가 웨스턴 블롯에 의해 예상 크기의 적어도 하나의 주요 밴드에 의해 지시된 바와 같이 ChAdV 벡터로부터 발현되었음을 보여준다.

[0502] 마우스를 기재된 바와 같이 면역화하여 대형 카세트의 효능을 평가하였다. T 세포 반응을, 에피토프 AH1 (상단 패널) 및 SIINFEKL (하단 패널)에 대하여, ChAdV68 벡터로의 면역화 후 ICS 및 사량체 염색에 의해 (각각 도 31/표 35 및 도 32/표 36), 또한 srRNA 벡터로의 면역화 후 ICS에 의해 (도 33/표 37) 분석하였다. 30 (L), 40 (XL) 또는 50 (XXL)개의 에피토프를 발현하는 ChAdV68 및 srRNA 백신 벡터를 사용한 면역화는 CD8+ 면역반응을 유도하여 질환 에피토프를 모델링하였다.

[0503] 표 32 - 대형 카세트에서의 인간 에피토프

각각의 카세트에서의 에피토프 위치									
L	XL	XXL	명칭	최소 에피토프	25mer	MHC	제한	균주	종
	3	3	5.인플루엔자 M	GILGFVFTL	PILSPLTKGILGFVFTLTVPSERGL	부류 I	A*02:01	인간	인간
	6	6	4.HTLV-1 Tax	LLFGYPVYV	HFPGFGQSLLFGYPVYVFGDCVQGD	부류 I	A*02:01	인간	인간
	9	9	3.EBV BMLF1	GLCTLVAML	RVMQAIQNAGLCTLVAMLEETIFWLQ	부류 I	A*02:01	인간	인간
	12	12	1.HCMV pp65	NLVPMVATV	WQAGILARNLVPMVATVQGQNLKYQ	부류 I	A*02:01	인간	인간
	15	15	2.EBV LMP2A	CLGGLLTMV	RTYGPVFMCLGGLLTMVAGAVWLTV	부류 I	A*02:01	인간	인간
	18	18	CT83	NTDNNLAVY	SSSGLINSNTDNNLAVYDLSRDILN	부류 I	A*01:01	인간	인간
		21	MAGEA6	EVDPIGHVY	LVFGIELMEVDPIGHVYIFATCLGL	부류 I	B*35:01	인간	인간
	21	25	CT83	LLASSILCA	MNFYLLASSILCALIVFWKYRRFQ	부류 I	A*02:01	인간	인간
	24	31	FOXE1	AIFPGAVPAA	AAAAAAAAIFPGAVPAARPPYPGAV	부류 I	A*02:01	인간	인간
	27	35	CT83	VYDLSRDIL	SNTDNNLAVYDLSRDILNNFPHSIA	부류 I	A*24:02	인간	인간
		38	MAGE3/6	ASSLPTTMNY	DPPQSPQGASSLPTTMNYPLWSQSY	부류 I	A*01:01	인간	인간
	30	40	인플루엔자 HA	PKVVKQNTLKLAT	ITYGACPKYVKQNTLKLATGMRNVP	부류 II	DRB1*0101	인간	인간
		44	CMV pp65	LPLKMLNIPSINVH	SIYVYALPLKMLNIPSINVHHYPSA	부류 II	DRB1*0101	인간	인간
		47	EBV EBNA3A	PEQWMFQGAPPSQGT	EGPWVPEQWMFQGAPPSQGTDVVQH	부류 II	DRB1*0102	인간	인간
		50	CMV pp65	EHPTFTSQYRIQGKL	RGPQYSEHPTFTSQYRIQGKLEYRH	부류 II	DRB1*1101	인간	인간

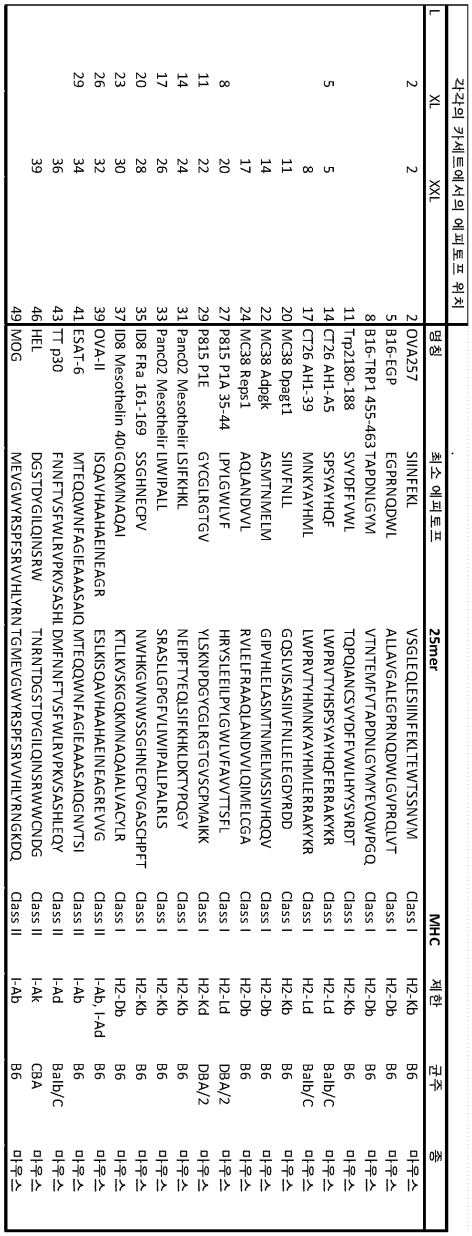
[0504]

[0505] 표 33 - 대형 카세트에서의 NHP 에피토프

각각의 카세트에서의 에피토프 위치								
L	XL	XXL	명칭	최소 에피토프	25mer	MHC	제한	균주	종
1	1	1	Gag CM9	CTPYDINQM	MFQALSEGCTPYDINQMLNVLGDHQ	부류 I	Mamu-A*01 레서스		NHP
4	4	4	Tat TL8	TTPESANL	SGISEADATTPESANLGEEILSQLY	부류 I	Mamu-A*01 레서스		NHP
7	7	7	Env CL9	CAPPGYALL	WDAIRFRYCAPPGYALLRCNDTNYS	부류 I	Mamu-A*01 레서스		NHP
10	10	10	Pol SV9	SGPKTNIIV	AFLVMALTDSGPKTNIIVDSQYVMGI	부류 I	Mamu-A*01 레서스		NHP
13	13	13	Gag LW9	LSPRTLNAW	GNVWVHTPLSPRTLNAWVKAVEEKK	부류 I	Mamu-A*01 레서스		NHP
			Env_TL9	TVPWPNASL	AFRQVCHTTVPWPNASLTPKWNNET	부류 I	Mamu-A*01 레서스		NHP
16	16	16	Ag85B	PNGTHSWEYWGAQLN	VFNFPPNGTHSWEYWGAQLNAMKGD	부류 II	Mamu-DR*W 레서스		NHP
19	19	19	HIV-1 Env	YKYKVVKIEPLGV	NWRSELYKYKVVKIEPLGVAPTKAK	부류 II	Mamu-DR*W 레서스		NHP
			Gag TE15	TEEAKQIVQRHLVVE	EKVKHTEEAKQIVQRHLVVETGTTE	부류 II	Mamu-DRB*레서스		NHP
		23	CFP-10 36-48	AGSLQGQWRGAAG	DQVESTAGSLQGQWRGAAGTAAQAA	부류 II	Mafa-DRB1*시노		NHP
		27	CFP-10 71-86	EISTNIRQAGVQYSRA	QELDEISTNIRQAGVQYSRADEEQQ	부류 II	Mafa-DRB1*시노		NHP
22		29	Env 338-346	RPKQAWCWF	FHSQPINERPKQAWCWFGGSWKEAI	부류 I	Mafa-A1*06:시노		NHP
25		33	Nef 103-111	RPKVPLRTM	DDIDEEDDDLVGVSVRPKVPLRTMS	부류 I	Mafa-A1*06:시노		NHP
28		37	Gag 386-394	GPRKPIKCW	PFAAAQQRGPRKPIKCWNCGKEGHS	부류 I	Mafa-A1*06:시노		NHP
			Nef LT9	LNMADKKET	RRLTARGLLNMADKKETRTPKKAKA	부류 I	Mafa-B*104:시노		NHP

[0506]

[0507] 표 34 - 대형 카세트에서의 마우스 에피토프



각각의 카세트에서의 에피토프 위치								
L	XL	XXL	명칭	최소 에피토프	25mer	MHC	제한	균주	종
	2	2	2 OVA257	SIINFEKL	VSGLEQLESIINFEKLTEWTSSNVM	Class I	H2-Kb	B6	마우스
			5 B16-EGP	EGPRNQDWL	ALLAVGALEGPRNQDWLGVPRQLVT	Class I	H2-Db	B6	마우스
			8 B16-TRP1 455-463	TAPDNLGYM	VTNTEMFVTAPDNLGYMYEVQWPGQ	Class I	H2-Db	B6	마우스
			11 Trp2180-188	SVYDFFVWL	TQPQIANCSVYDFFVWLHYYSVRDT	Class I	H2-Kb	B6	마우스
	5	5	14 CT26 AH1-A5	SPSYAYHQF	LWPRVTYHSPSYAYHQFERRAKYKR	Class I	H2-Ld	Balb/C	마우스
		8	17 CT26 AH1-39	MNKYAYHML	LWPRVTYHMNKYAYHMLERRAKYKR	Class I	H2-Ld	Balb/C	마우스
		11	20 MC38 Dpagt1	SIIVFNLL	GQSLVISASIIVFNLLELEGDYRDD	Class I	H2-Kb	B6	마우스
		14	22 MC38 Adpgk	ASMTNMELM	GIPVHLELASMTNMELMSSIVHQQV	Class I	H2-Db	B6	마우스
		17	24 MC38 Reps1	AQLANDVVL	RVLELFRAAQLANDVVLQINELCGA	Class I	H2-Db	B6	마우스
	8	20	27 P815 P1A 35-44	LPYLGWLVF	HRYSLEEILPYLGWLVFAVVTTSFL	Class I	H2-Ld	DBA/2	마우스
	11	22	29 P815 P1E	GYCGLRGTGV	YLSKNPDGYCGLRGTGVSCPMAIKK	Class I	H2-Kd	DBA/2	마우스
	14	24	31 Panc02 Mesothelin	LSIFKHKL	NEIPFTYEQLSIFKHKLDKTYPQGY	Class I	H2-Kb	B6	마우스
	17	26	33 Panc02 Mesothelin	LIWIPALL	SRASLLGPGFVLIWIPALLPALRLS	Class I	H2-Kb	B6	마우스
	20	28	35 ID8 FRa 161-169	SSGHNECPV	NWHKGWNWSSGHNECPVGASCHPFT	Class I	H2-Kb	B6	마우스
	23	30	37 ID8 Mesothelin 40	GQKMNAQAI	KTLLKVSKGQKMNAQAIALVACYLR	Class I	H2-Db	B6	마우스
	26	32	39 OVA-II	ISQAVHAAHAEINEAGR	ESLKISQAVHAAHAEINEAGREVVG	Class II	I-Ab, I-Ad	B6	마우스
	29	34	41 ESAT-6	MTEQQWNFAGIEAAASAIQ	MTEQQWNFAGIEAAASAIQGNVTSI	Class II	I-Ab	B6	마우스
		36	43 TT p30	FNNFTVSFWLRVPKVSASHLE	DMFNNFTVSFWLRVPKVSASHLEQY	Class II	I-Ad	Balb/C	마우스
		39	46 HEL	DGSTDYGILQINSRW	TNRNTDGSTDYGILQINSRWWCNDG	Class II	I-Ak	CBA	마우스
			49 MOG	MEVGWYRSPFSRVVHLYRN	TGMEVGWYRSPFSRVVHLYRNGKDQ	Class II	I-Ab	B6	마우스

[0508]

[0509] 표 35: ChAd 대형 카세트 처리된 마우스에서 AH1 및 SIINFEKL(서열번호: 29362) 펩티드에 반응하는 평균 IFNg+ 세포. 데이터는 총 CD8 세포에 대한 %로서 제시되어 있다. 그룹 당 평균 및 표준 편자 및 터키 시험을 사용한 ANOVA에 의한 p-값이 나타나 있다. 모든 p-값이 MAG 20-항원 카세트와 비교되었다.

# 항원	항원	평균	표준 편차	p-값	N
20	SIINFEKL(서열번호: 29362)	5.308	0.660	n/a	8
30	SIINFEKL(서열번호: 29362)	4.119	1.019	0.978	8
40	SIINFEKL(서열번호: 29362)	6.324	0.954	0.986	8
50	SIINFEKL(서열번호: 29362)	8.169	1.469	0.751	8
20	AH1	6.405	2.664	n/a	8
30	AH1	4.373	1.442	0.093	8
40	AH1	4.126	1.135	0.050	8
50	AH1	4.216	0.808	0.063	8

[0510]

[0511] 표 36: ChAd 대형 카세트 처리된 마우스에서 AH1 및 SIINFEKL(서열번호: 29362) 항원에 대한 평균 사량체+ 세포. 데이터는 총 CD8 세포에 대한 %로서 제시되어 있다. 그룹 당 평균 및 표준 편자 및 터키 시험을 사용한 ANOVA에 의한 p-값이 나타나 있다. 모든 p-값이 MAG 20-항원 카세트와 비교되었다.

# 항원	항원	평균	표준 편차	p-값	N
20	SIINFEKL (서열번호: 29362)	10.314	2.384	n/a	8
30	SIINFEKL (서열번호: 29362)	4.551	2.370	0.003	8
40	SIINFEKL (서열번호: 29362)	5.186	3.254	0.009	8
50	SIINFEKL (서열번호: 29362)	14.113	3.660	0.072	8
20	AH1	6.864	2.207	n/a	8
30	AH1	4.713	0.922	0.036	8
40	AH1	5.393	1.452	0.223	8
50	AH1	5.860	1.041	0.543	8

[0512]

[0513] 표 37: SAM 대형 카세트 처리된 마우스에서 AH1 및 SIINFEKL(서열번호: 29362) 펩티드에 반응하는 평균 IFNg+ 세포. 데이터는 총 CD8 세포에 대한 %로서 제시되어 있다. 그룹 당 평균 및 표준 편자 및 터키 시험을 사용한 ANOVA에 의한 p-값이 나타나 있다. 모든 p-값이 MAG 20-항원 카세트와 비교되었다.

# 항원	항원	평균	표준 편차	p-값	N
20	SIINFEKL (서열번호: 29362)	1.843	0.422	n/a	8
30	SIINFEKL (서열번호: 29362)	2.112	0.522	0.879	7
40	SIINFEKL (서열번호: 29362)	1.754	0.978	0.995	7
50	SIINFEKL (서열번호: 29362)	1.409	0.766	0.606	8
20	AH1	3.050	0.909	n/a	8
30	AH1	0.618	0.427	1.91E-05	7
40	AH1	1.286	0.284	0.001	7
50	AH1	1.309	1.149	0.001	8

[0514]

[0515] **XV. ChAd 항원 카세트 전달 벡터**

[0516] **XV.A. ChAd 항원 카세트 전달 벡터 구축**

[0517] 일 실시예에서, 침팬지 아데노바이러스(ChAd)를 항원 카세트용 전달 벡터가 되도록 조작하였다. 추가적인 실시예에서, 전장 ChAdV68 벡터를 E1(nt 457 내지 3014) 및 E3(nt 27,816 내지 31,332) 서열이 결손된 AC_000011.1(특허 US 6083716의 서열 2)을 기반으로 합성하였다. CMV 프로모터/인핸서의 통제 하의 리포터 유전자를 결손된 E1 서열 자리에 삽입하였다. 이와 같은 클론의 HEK293 세포로의 형질주입은 전염성 바이러스를 생산하지 않았다. 야생형 C68 바이러스 서열을 확인하기 위해, ATCC에서 단리된 VR-594를 수득하고, 계대배양한 후, 독립적으로 서열화하였다(서열 번호:10). AC_000011.1 서열을 야생형 ChAdV68 바이러스의 ATCC VR-594 서열(서열 번호:10)과 비교할 때, 6가지 뉴클레오티드 차이를 동정하였다. 일 실시예에서, 5곳에서 상응하는 ATCC VR-594 뉴클레오티드가 치환된 AC_000011.1을 토대로 변형된 ChAdV68 벡터를 생성하였다(ChAdV68.5WTnt 서열번호:1).

[0518] 또 다른 실시예에서, E1(nt 577 내지 3403) 및 E3(nt 27,816 내지 31,332) 서열이 결손되고, 4곳에서 상응하는 ATCC VR-594 뉴클레오티드가 치환된 AC_000011.1을 토대로 수정된 ChAdV68 벡터를 생성하였다. CMV 프로모터/인핸서의 통제 하의 GFP 리포터(ChAdV68.4WTnt.GFP; 서열 번호:11) 또는 모델 신생항원 카세트(ChAdV68.4WTnt.MAG25mer; 서열 번호:12)를 결손된 E1 서열 자리에 삽입하였다.

[0519] 또 다른 실시예에서, E1(nt 577 내지 3403) 및 E3(nt 27,125 내지 31,825) 서열이 결손되고 5곳에서 상응하는 ATCC VR-594 뉴클레오티드가 치환된 AC_000011.1을 토대로 수정된 ChAdV68 벡터를 생성하였다. CMV 프로모터/인핸서의 통제 하의 GFP 리포터(ChAdV68.5WTnt.GFP; 서열 번호:13) 또는 모형 신생항원 카세트(ChAdV68.5WTnt.MAG25mer; 서열 번호:2)를 결손된 E1 서열 자리에 삽입하였다.

[0520] 관련 벡터가 아래에 설명되어 있다.

[0521] -. 전장 ChAdVC68 서열 "ChAdV68.5WTnt"(서열번호: 1); 5 위치에서 상응하는 ATCC VR-594 뉴클레오티드가 치환된 AC_000011.1 서열.

[0522] -ATCC VR-594 C68 (서열번호: 10); 독립적으로 서열됨; 전장 C68

[0523] -ChAdV68.4WTnt.GFP (서열번호: 11); E1 (nt 577 내지 3403) 및 E3 (nt 27,816 ~ 31,332) 서열이 결손된 AC_000011.1; 4 위치에서 치환된 상응하는 ATCC VR-594 뉴클레오티드; 결손된 E1 자리에 삽입된 CMV 프로모터/인핸서가 통제하의 GFP 리포터

[0524] -ChAdV68.4WTnt.MAG25mer (서열번호: 12); E1 (nt 577 내지 3403) 및 E3 (nt 27,816 ~ 31,332) 서열이 AC_000011.1; 4 위치에서 치환된 상응하는 ATCC VR-594 뉴클레오티드; 결손된 E1 자리에 삽입된 CMV 프로모터/인핸서의 통제하의 모형 신생항원 카세트

[0525] -ChAdV68.5WTnt.GFP (서열 번호: 13); E1 (nt 577 내지 3403) 및 E3 (nt 27,125 ~ 31,825) 서열이 결손된 AC_000011.1; 5 위치에서 치환된 상응하는 ATCC VR-594 뉴클레오티드; 결손된 E1 자리에 삽입된 CMV 프로모터/인핸서의 통제 하의 GFP 리포터

[0526] **XV.B. ChAd 항원 카세트 전달 벡터 검사**

[0527] **XV.B.1. ChAd 벡터 평가 방법 및 재료**

[0528] **리포펙타민을 사용한 HEK293A 세포의 형질주입**

[0529] ChAdV68 작제물 (ChAdV68.4WTnt.GFP, ChAdV68.5WTnt.GFP, ChAdV68.4WTnt.MAG25mer 및 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer)용 DNA를 제조하여, 하기 프로토콜을 사용하여 HEK293A 세포에 형질주입하였다.

[0530] 플라스미드 DNA 10ug를 PacI로 소화시켜 바이러스성 게놈을 해방시켰다. 이어서 제조업체의 설명에 따라 GeneJet DNA 정화 Micro columns(Thermo Fisher)를 사용하여 긴 DNA 절편에 대해 DNA를 정제하고, 예열된 물 20uL에 용출시키고; 용출 단계 전에 0.5 내지 1시간 동안 37도에서 컬럼을 방치하였다.

[0531] 형질주입 14 내지 18시간 전에 10^6 세포/웰의 세포 밀도로 6-웰 플레이트에 HEK293A 세포를 유입시켰다. 웰당 1ml의 신선한 배지(페니실린/스트렙마이신 및 글루탐산 함유 DMEM-10% hiFBS)로 세포를 덧씌웠다. 제조업체의 프로토콜에 따라, 리포펙타민 2000의 ul 부피(2~4ul)의 두 배로 형질주입 시, 웰당 정제된 DNA 1~2ug을 사용하였다. 형질주입 혼합물을 함유한 OPTI-MEM 배지 0.5ml를 각 웰의 정상적인 성장 배지 1ml에 첨가하여, 밤새 세포 상에 두었다.

[0532] 형질주입된 세포 배양액을 적어도 5~7일 동안 37℃에서 배양하였다. 만약 형질주입 후 7일차에 바이러스성 플라크가 관찰되지 않으면, 세포를 1:4 또는 1:6으로 쪼개어, 37℃에서 배양하여 플라크 발달을 모니터링하였다. 대안적으로, 형질주입된 세포를 수확하여 동결 및 해동을 3주기로 실행하고, 세포 용해물을 사용하여 HEK293A 세포를 감염시키고, 상기 세포를 바이러스 플라크가 관찰될 때까지 배양하였다.

[0533] **인산칼슘을 사용한 ChAdV68 벡터의 HEK293A 세포로의 형질주입 및 3차 바이러스성 저장품의 생성**

[0534] ChAdV68 작제물 (ChAdV68.4WTnt.GFP, ChAdV68.5WTnt.GFP, ChAdV68.4WTnt.MAG25mer, ChAdV68.5WTnt.MAG25mer)용 DNA를 제조하고, 하기 프로토콜에 따라 HEK293A 세포에 형질주입하였다.

[0535] HEK293A 세포를 형질주입 하루 전에 5% BS/DMEM/ 1XP/S, 1XGlutamax의 6웰 플레이트에 10^6 세포/웰의 밀도로 시딩하였다. 형질주입 당 2개 웰이 필요하다. 형질주입 2~4시간 전에, 상기 배지를 신선한 배지로 교체하였다.

ChAdV68.4WTnt.GFP 플라스미드를 PacI로 선형화하였다. 상기 선형화된 DNA를 이어서 페놀 클로로포름 추출하고, pH 5.3의 아세트산나트륨 3M의 1/10과 100% 에탄올 2가지 체적을 사용하여 침전시켰다. 침전된 DNA를 12,000xg에서 5분 동안 원심분리하여 펠릿화하였고, 이어서 70% 에탄올로 1회 세척하였다. 상기 펠릿을 공기건조하고 살균수 50μL에 재현탁하였다. NanoDrop™(ThermoFisher)를 사용하여 DNA 농도를 계산하고, 체적을 50μL 당 DNA 5μg으로 조절하였다.

[0536] 살균수 169μL를 마이크로원심분리 관에 첨가하였다. 이어서 2M $CaCl_2$ 5μL를 물에 첨가하고, 피펫팅으로 부드럽게 혼합하였다. DNA 50μL를 $CaCl_2$ 수용액에 적가하였다. 이어서 2M $CaCl_2$ 26μL를 첨가하고, 마이크로피펫터로 2회 피펫팅하여 부드럽게 혼합하였다. 이와 같은 최종 용액은 0.25M $CaCl_2$ 250μL 중 DNA 5μg으로 이루어져야 한다. 이어서 2XHBS(Hepes 완충용액) 250μL를 함유한 제2 시험관을 준비하였다. Pipet-Aid에 부착된 2ml 살균 피펫을 사용하여, 2XHBS 용액에 천천히 공기방울을 주입하였다. 이와 동시에 0.25M $CaCl_2$ 용액 중 DNA 용액을 적가하였다. 최종 DNA 적가 후 약 5초 동안 공기방울 주입을 지속하였다. 이어서 상기 용액을 293A 세포에 첨가하기 전 최대 20분 동안 상온에서 배양하였다. 하루 전 6웰 플레이트에 웰당 106 세포 밀도로 시딩된 바 있는 293A 세포의 단일층에 DNA/인산칼슘 용액 250μL를 첨가하였다. 세포를 배양기에 수거하여 밤새 배양하였다. 24시간 후 배지를 교체하였다. 72시간 후, 세포를 6웰 플레이트에 1:6으로 나누었다. 세포병변(CPE)의 증거를 찾기 위해 단일층을 광현미경으로 매일 모니터링하였다. 형질주입 후 7~10일차에, 바이러스성 플라크를 관찰하였고, 웰에서 배지를 피펫팅하여 단일층을 수확함으로써 세포를 떠냈다. 수확된 세포 및 배지를 50ml 원심분리기 관에 이송하고, 이어서 동결-해동(-80℃ 및 37℃) 3주기를 실행하였다. 1차 바이러스 저장품이라고 불리는 차후 용해물을 벤치톱 원심분리기에서 최대속도(4300Xg)로 원심분리하여 청징하고, 용해물의 일부분(10~50%)을 사용하여 T25 플라스크에서 293A 세포를 감염시켰다. 완전한 CPE에서 세포 및 배지를 수확하기 전 48시간 동안 감염된 세포를 배양하였다. 세포를 다시 한 번 수확하고, 동결해동하고 청징한 후, 수득된 2차 바이러스성 저장품을 사용하여 플라스크 당 1.5x 10^7 세포로 시딩된 T150 플라스크를 감염시켰다. 72시간에 완전한 CPE를 달성하면, 배지 및 세포를 수확하고 이전 바이러스성 저장품에 그리하였듯이 처리하여 3차 저장품을 생성하였다.

[0537] **293F 세포에서 생산**

[0538] 8% CO_2의 배양기 중 293 FreeStyle™(ThermoFisher) 배지에서 성장한 293F 세포에서 ChAdV68 바이러스 생산을 실행하였다. 감염 당일에, 세포를 98% 생존능으로 ml 당 10^6 세포로 희석하고, 1L 진탕 플라스크(Corning)에서 생산량당 400ml를 사용하였다. 1회 감염당 표적 MOI가 >3.3인 3차 바이러스성 저장품 4ml를 사용하였다. 트리판 블루로 측정된 생존능이 <70%이 될 때까지 48~72시간 동안 세포를 배양하였다. 이어서 원심분리(벤치톱 원심분리, 전속력)로 감염된 세포를 수확하고, 1XPBS에서 세척하고, 다시 원심분리하고, 이어서 10mM Tris(pH7.4) 20ml에서 재현탁하였다. 동결해동 3X하여 세포 펠릿을 용해하고, 5분간 4,300Xg로 원심분리하여 청징하였다.

[0539] **CsCl 원심분리에 의한 정제**

[0540] 바이러스성 DNA를 CsCl 원심분리에 의해 정제하였다. 2회 불연속 구배 운행을 실행하였다. 첫번째는 세포 구성요소에서 바이러스를 정제하기 위해, 두번째는 세포 구성요소에서 분리를 추가적으로 개선하여 감염성 입자에서 불량을 분리하기 위해 실행하였다.

[0541] 1.2(10 mM Tris(pH 8.0) 92ml 중에 용해된 26.8g CsCl) CsCl 10ml를 폴리알로머 관에 첨가하였다 이어서 1.4 CsCl(10 mM Tris(pH 8.0) 87ml 중에 용해된 53g CsCl) 8ml를 피펫 전달을 사용하여 상기 관의 바닥에 조심스럽게 첨가하였다. 청징된 바이러스를 1.2 층의 상부에 조심스럽게 적층하였다. 필요한 경우, 시험관의 균형을 맞추기 위해 10 mM Tris를 좀 더 첨가하였다. 이어서 상기 시험관을 SW-32Ti 회전자에 넣고, 10℃에서 2시간 30분 동안 원심분리하였다. 그러고 나서, 시험관을 제거하여 층류(laminar flow) 캐비닛으로 옮기고, 18게이지 바늘과 10ml 주사기를 사용하여 바이러스 밴드를 뽑아냈다. 오염성 숙주 세포 DNA 및 단백질을 제거하지 않도록 주의를 기울였다. 이어서 상기 밴드를 10 mM Tris(pH 8.0)로 적어도 2X 희석하고, 앞서 기술한 바와 같이 불연속 구배 상에서 앞서와 같이 적층하였다. 앞서 기술된 바와 같이 운행하였는데, 단 이번에는 밤새 운행하였다. 다음날, 결함이 있는 입자 밴드 중 어떤 것이라고 뽑아내는 것을 피하기 위해 조심스럽게 밴드를 뽑아내었다. 이어서 Slide-a-Lyzer™ 카세트(Pierce)를 사용하여 ARM 완충용액 (20 mM Tris pH 8.0, 25 mM NaCl, 2.5% 글리세롤)에 대해 바이러스를 여막분석하였다. 이것은 완충액 교환 시마다 1시간 동안 3회 실행하였다. 이어서 -80℃에서의 보관을 위해 바이러스를 분주하였다.

[0542] **바이러스성 검사**

[0543] OD260 nm에서 흡광도 값 1에 해당하는 1.1x 10^{12} 바이러스성 입자(VP)의 흡광계수를 토대로 OD 260 검정법을 사용하여 VP 농축을 실행하였다. 바이러스성 용해 완충액(0.1% SDS, 10 mM Tris pH 7.4, 1mM EDTA) 중 아데노바이러스 희석액 2개(1:5 및 1:10)를 제조하였다. 양쪽 희석액에서 이중으로 OD를 측정하였고, ml당 VP 농도는 OD260 값 X 희석 인자 X 1.1x 10^{12}VP의 곱셈으로 측정하였다.

[0544] 바이러스성 저장품의 희석액 검정법을 제한함으로써 감염 단위(IU) 역가를 계산하였다. 상기 바이러스를 처음에 DMEM/5% NS/ 1X PS에서 100X로 희석하고, 이어서 차후에 10배 희석액을 사용하여 1x 10^{-7}로 희석하였다. 이와 같은 희석액 100μL를 이어서 24웰 플레이트에 웰당 3e5 세포의 밀도로 적어도 한 시간 전에 시딩된 293A 세포에 첨가하였다. 이것은 이중으로 실행하였다. 플레이트를 37℃의 CO2(5%) 배양기에서 48시간 동안 배양하였다. 이어서 세포를 1XPBS로 세척하고, 이후 100% 냉 메탄올(-20℃)로 고정하였다. 그러고 나서, 플레이트를 최소한 20분 동안 -20℃에서 배양하였다. 웰들을 1XPBS로 세척한 후, 실온에서 1시간 동안 1XPBS/0.1% BSA에 가둬 두었다. 토끼 항-Ad 항체(Abcam, Cambridge, MA)를 차단 완충액(웰당 0.25ml)에서 1:8,000의 희석으로 첨가하고, 1시간동안 실온에서 배양하였다. 웰들을 웰당 0.5ml PBS로 4회 세척하였다. 1000배 희석된 HRP 접합된 염소 항-토끼 항체(Bethyl Labs, Montgomery Texas)를 웰당 첨가하고, 최종 세척 이전에 1시간 동안 배양하였다. PBS 세척 5회 실행하였고, 플레이트를 0.01% H_2O_2을 함유한 Tris 완충 식염수(50 mM Tris(pH 7.5) 중 DAB 0.67mg/mL, 150 mM NaCl) 중 DAB(디아미노벤지딘 테트라히드로클로라이드) 기질을 사용하여 전개시켰다. 개체수를 계산하기 전 5분 동안 웰을 전개시켰다. 시야각 당 4~40개 염색된 세포를 제공하는 희석액을 사용하여 10배 대물렌즈 하에서 세포의 개수를 세었다. 사용한 시야각은 24웰 플레이트 상의 시야각 당 625와 동일한 0.32 mm^2의 격자였다. Ml당 감염성 바이러스의 개수는 희석 인자 10을 곱하고, 시야각당 격자의 개수를 격자당 염색된 세포의 수에 곱함으로써 결정될 수 있다. 이와 유사하게, GFP 발현 세포를 가지고 작업할 때, 로 작용할 때, ml당 GFP 발현 비리온의 개수를 계산하기 위해 캡시드 염색보다 형광이 사용될 수 있다.

[0545] **면역화**

[0546] C57BL/6J 암컷 마우스 및 Balb/c 암컷 마우스에 100uL 체적당 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 1x10^8 바이러스성 입자(VP)를 쌍방의 근육내 주사(다리 당50uL)로 주입하였다.

[0547] **비장세포 분리**

[0548] 각 마우스의 비장 및 림프절을 완전한 RPMI(RPMI, 10% FBS, 페니실린/스트렙토마이신) 3mL에 모았다. 제조업체의 프로토콜에 따라, gentleMACS 분리기(Miltenyi Biotec)를 사용하여 기계적 분리를 실행하였다. 분리된 세포를 40 마이크론 여과막을 통해 여과하고, 적혈구 세포를 ACK 용해 완충액(150mM NH_4Cl, 10mM $KHCO_3$, 0.1mM Na_2EDTA)으로 용해하였다. 세포를 다시 한 번 30 마이크론 여과막을 통해 여과하고, 완전한 RPMI에 재현탁하였다. 프로피디움 아이오다이드 염색을 사용하여 죽은 세포 및 세포사멸적 세포를 제외시켜서 Attune NxT 유세포 분석기(Thermo Fisher) 상에서 세포의 개수를 세었다. 이어서 추후 분석을 위해 생 세포의 적합한 농도로 조절하였다.

[0549] **체외 효소-연결 면역점(ELISPOT) 분석**

[0550] 마우스 IFNg ELISpotPLUS 키트(MABTECH)로 ELISPOT 조화 지침{DOI: 10.1038/nprot.2015.068}에 따라 ELISPOT 분석을 실행하였다. 5x10^4 비장세포를 96-웰 IFNg 항체 도포 플레이트에서 16시간 동안 지시된 펩티드 10uM와 함께 배양하였다. 알칼린 포스파타아제를 사용하여 점(spot)들을 전개하였다. 10분 동안 반응을 일으키고, 흐르는 수돗물로 플레이트를 씻어 반응을 종료하였다. AID vSpot 판독 스펙트럼을 사용하여 점들의 개수를 세었다. ELISPOT 분석의 경우, 포화도가 >50%인 웰들은 “너무 많아서 셀 수 없음”으로 기록하였다. 복제 웰의 편차가 >10%인 샘플들은 분석에서 제외시켰다. 이어서 하기 식을 사용하여 웰 충만도에 대해 점 개수를 보정하였다: 점 개수+2 x(점 개체수 x %충만도 /[100% ~ %충만도]). 항원 자극된 웰에서 음성 펩티드 자극 웰의 점 개수를 차감하여 음성 배경을 보정하였다. 마지막으로, 너무 많아서 셀 수 없음이라고 표지된 웰은 가장 가까운 100단위로 반올림된 최고 관찰 보정값으로 설정하였다.

[0551] **XV.B.2. DNA 형질주입 후 ChAdV68 바이러스성 전달 입자의 생산**

[0552] 일 실시예에서, ChAdV68.4WTnt.GFP(도 7) 및 ChAdV68.5WTnt.GFP(도 8) DNA를 HEK293A 세포에 형질주입하고, 형질주입 후 7~10일차에 바이러스 복제(바이러스성 플라크)를 관찰하였다. 광현미경 (도 7a 및 8a) 및 형광현미경 (도 7b~c 및 도 8b~c)를 사용하여 ChAdV68 바이러스성 플라크를 시각화하였다. GFP는 생산적인 ChAdV68 바이러스성 전달 입자 생산을 의미한다.

[0553] **XV.B.3. ChAdV68 바이러스성 전달 입자 팽창**

[0554] 일 실시예에서, ChAdV68.4WTnt.GFP, ChAdV68.5WTnt.GFP, 및 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 바이러스를 HEK293F 세포에서 팽창시키고, 형질주입 후 18일차에 정제된 바이러스 저장품을 생산하였다(도 9). 정제된 ChAdV68 바이러스 저장품에서 바이러스성 입자를 정량화하고, 동일한 프로토콜을 사용하여 생산된 아데노바이러스 유형 5(Ad5) 및 ChAdVY25(밀접하게 관련된 ChAdV; Dicks, 2012, PloS ONE 7, e40385) 바이러스성 저장품과 비교하였다. ChAdV68 바이러스성 역가는 Ad5 및 ChAdVY25와 견줄 만 했다 (표 7).

[0555] 표 7: 293F 현탁 세포에서 아데노바이러스 벡터 생산

[0556]

구성체	평균 VP/세포+/- SD
Ad5-벡터(다중 벡터)	2.96e4+/- 2.26e4
Ad5-GFP	3.89e4
chAdY25-GFP	1.75e3+/-6.03e1
ChAdV68.4WTnt.GFP	1.2e4 +/-6.5e3
ChAdV68.5WTnt.GFP	1.8e3
ChAdV68.5WTnt.MAG25mer	1.39e3+/-1.1e3

[0557] *SD는 다중 생산 운행이 이루어지는 곳으로 단지 보고됨

[0558] **XV.B.4. 종양 모형에서 면역원성의 평가**

[0559] 마우스 면역원성 연구에서 마우스 종양 항원을 발현하는 C68 벡터를 평가하여, C68 벡터가 T-세포 반응을 유발함을 입증하였다. MHC 부류 I 에피토프 SIINFEKL에 대한 T-세포 반응을 C57BL/6J 암컷 마우스에서 측정하였고, MHC 부류 I 에피토프 AH1-A5(Slansky 등, 2000, Immunity13:529-538)에 대해서 Balb/c 마우스에서 측정하였다. 도 15에 도시된 바와 같이, ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 보유 마우스의 면역화 이후, 대조군에 비해 강한 T-세포 반응을 측정하였다. C57BL/6J 또는 Balb/c 마우스를 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer로 각각 면역화하였을 때, 면역화 후 10일차에 10^6 비장세포당 8957 또는 4019 점 형성 세포(SFC)의 평균 세포 면역 반응을 ELISpot 검정에서 관찰하였다.

[0560] CT26 종양 모델에서 종양 침윤 림프구를 또한 평가하여, ChAdV 및 항-CTLA4 항체의 공동-투여를 평가하였다. 마우스에 CT26 종양 세포를 이식하고, 이식 7일 후 ChAdV 백신으로 면역화하고, 항-CTLA4 항체 (클론 9D9) 또는 IgG (대조군)로 처리하였다. 종양 침윤 림프구를 면역화 12일 후 분석하였다. 각각의 마우스로부터의 종양을 gentleMACS 해리기 (Miltenyi Biotec) 및 마우스 종양 해리 키트 (Miltenyi Biotec)를 사용하여 해리시켰다. 해리된 세포를 30 마이크론 필터를 통해 여과하고, 완전 RPMI 중에 재현탁시켰다. 프로피디움 아이오다이드 염색을 사용하여 죽은 세포 및 세포사멸적 세포를 제외시켜서 Attune NxT 유동 세포계측기 (Thermo Fisher) 상에서 세포를 카운팅하였다. 이어서, 세포를 후속 분석을 위해 생 세포의 적절한 농도로 조정하였다. 항원 특이적 세포를 MHC-사량체 복합체에 의해 동정하고, 항-CD8 및 생존능 마커로 공동-염색하였다. 종양을 면역화 12일 후 수확하였다.

[0561] 종양 내의 항원-특이적 CD8+ T 세포는, 각각 ChAdV, 항-CTLA4, 및 ChAdV+항-CTLA4 처리 그룹에서 총 생 세포 집단의 3.3%, 2.2%, 또는 8.1%의 중간값을 구성하였다 (도 41 및 표 40). 활성 ChAdV 면역화와 조합된 항-CTLA로의 처리는 ChAdV 단독 및 항-CTLA4 단독 둘 다에 비해 항원-특이적 CD8+ T 세포 빈도에서 통계적으로 유의한 증가를 제공하였고, 이는 항-CTLA4가, ChAdV68 백신과 공동-투여시, 종양 내의 침윤 T 세포의 수를 증가시켰음을 입증한다.

[0562] 표 40 - CT26 종양에서 사량체+ 침윤 CD8 T 세포 빈도

처리	중간값 % 사량체+
ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (ChAdV)	3.3
항-CTLA4	2.2
ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (ChAdV) + 항-CTLA4	8.1

[0563]

[0564] **XVI. 알파바이러스 항원 카세트 전달 벡터**

[0565] **XVI.A. 알파바이러스 전달 벡터 평가 물질 및 방법**

[0566] **RNA를 생성하기 위한 시험관내 전사**

[0567] *시험관내 시험의 경우*: PmeI로의 제한 소화에 의해 플라스미드 DNA를 선형화하고, 제조업체의 프로토콜(GeneJet DNA 정화 키트, Thermo)에 따라 컬럼을 정제하고 템플레이트로 사용하였다. 제조업체의 프로토콜에 따라 m^7G 캡 유사체(Promega)를 소유한 RiboMAX 대규모 RNA 생산 시스템(Promega)을 사용하여 시험관내 전사를 실행하였다. 제조업체의 프로토콜에 따라 RNeasy 키트(Qiagen)를 사용하여 mRNA를 정제하였다.

[0568] *생체내 연구의 경우*: TriLink Biotechnologies에 의해 RNA를 생성 및 정제하였고, 효소 Cap1로 끝을 덮었다.

[0569] **RNA의 형질주입**

[0570] 형질주입 약 16시간 전에 96웰에는 6e4 세포/웰로, 24웰에는 2e5 세포/웰로 HEK293A 세포를 시딩하였다. MessengerMAX 리포펙타민(Invitrogen)을 사용하여, 제조업체의 프로토콜에 따라, mRNA를 세포에 형질주입하였다. 96웰의 경우, 웰당 리포펙타민 0.15uL 및 mRNA 10ng을 사용하였고, 24웰의 경우 리포펙타민 0.75uL 및 mRNA 150ng을 사용하였다. GFP 발현 mRNA(TriLink Biotechnologies)을 형질주입 대조군으로 사용하였다.

[0571] **루시퍼라제 검정법**

[0572] 제조업체의 프로토콜에 따라 ONE-Glo 루시퍼라제 검정법(Promega)을 사용하여 각 조건을 삼중으로 백색벽 96-웰 플레이트에서 루시퍼라제 리포터 검정법을 실행하였다. SpectraMax를 사용하여 발광을 측정하였다.

[0573] **qRT-PCR**

[0574] 형질주입된 세포를 세정하고, 형질주입 2시간 후 신선한 배지를 교체하여 임의의 형질주입이 되지 않은 mRNA를 제거하였다. 이어서 모든 경우에 제조업체의 프로토콜에 따라, RLT+용해 완충액(Qiagen)에서 다양한 시점에 세포를 수확하고, QiaShredder(Qiagen)를 사용하여 균질화하고, RNeasy 키트(Qiagen)를 사용하여 RNA를 추출하였다. Nanodrop(Thermo Scientific)을 사용하여 총 RNA를 정량화하였다. 제조업체의 프로토콜에 따라 qTower^3(Analytik Jena) 상에서 Quantitect 프로브 원스텝 RT-PCR 키트(Qiagen)를 사용하여, 1회 반응당 총 RNA 20ng을 사용하여 qRT-PCR를 실행하였다. 각 샘플을 각 프로브에 대해 3중으로 운행하였다. 액틴 또는 GusB를 참조 유전자로 사용하였다. 맞춤형 프라이머/프로브를 IDT로 생성하였다(표 8).

[0575] 표 8. qPCR 프라이머/프로브

표적		
Luci	프라이머1	GTGGTGTGCAGCGAGAATAG
	프라이머2	CGCTCGTTGTAGATGTCGTTAG
	프로브	/56-FAM/TTGCAGTTC/ZEN/TTCATGCCCGTGTTG/3IABkFQ/
GusB	프라이머1	GTTTTTGATCCAGACCCAGATG
	프라이머2	GCCCATTATTCAGAGCGAGTA
	프로브	/56-FAM/TGCAGGGTT/ZEN/TCACCAGGATCCAC/3IABkFQ/
ActB	프라이머1	CCTTGCACATGCCGGAG
	프라이머2	ACAGAGCCTCGCCTTTG
	프로브	/56-FAM/TCATCCATG/ZEN/GTGAGCTGGCGG/3IABkFQ/
MAG-25mer	프라이머1	CTGAAAGCTCGGTTTGCTAATG
Set1	프라이머2	CCATGCTGGAAGAGACAATCT
	프로브	/56-FAM/CGTTTCTGA/ZEN/TGGCGCTGACCGATA/3IABkFQ/
MAG-25mer	프라이머1	TATGCCTATCCTGTCTCCTCTG
Set2	프라이머2	GCTAATGCAGCTAAGTCCTCTC
	프로브	/56-FAM/TGTTTACCC/ZEN/TGACCGTGCCTTCTG/3IABkFQ/

[0576]

[0577] **B16-OVA 종양 모형**

[0578] C57BL/6J 마우스의 좌측 하부 옆구리에 동물개체당 10^5 B16-OVA 세포를 주입하였다. 종양은 면역화 전 3일 동안 성장하도록 허용하였다.

[0579] **CT26 종양 모델**

[0580] Balb/c 마우스의 좌측 하부 옆구리에 동물개체당 10^6 CT26 세포를 주입하였다. 종양은 면역화 전 7일 동안 성장하도록 허용하였다.

[0581] **면역화**

[0582] srRNA 백신의 경우, 마우스에 양측 근육내 주사로 100uL 체적 중 RNA 10ug을 주입하였다(다리 당 50uL). Ad5 백신의 경우, 마우스에 양측 근육내 주사로 100uL 체적 중 $5x10^{10}$ 바이러스성 입자(VP)를 주입하였다(다리 당 50uL). 동물에 250ug의 용량으로 1주에 2회씩, 복강내 주사를 통해 항-CTLA-4(클론 9D9, BioXcell), 항-PD-1(클론 RMP1-14, BioXcell) 또는 항-IgG(클론 MPC-11, BioXcell)을 주입하였다.

[0583] **생체내 생물발광 영상화**

[0584] 각 시점에, 마우스에 복강내 주사를 통해 루시페린 기질 150mg/kg을 주입하고, 주입 후 10~15분 지나서 IVIS 생체내 영상화 시스템(PerkinElmer)을 사용하여 생물발광을 측정하였다.

[0585] **비장세포 분리**

[0586] 각 마우스의 비장 및 림프절을 완전한 RPMI(RPMI, 10% FBS, 페니실린/스트렙토마이신) 3ml에 모았다. 제조업체의 프로토콜에 따라 gentleMACS 분리기(Miltenyi Biotec)를 사용하여 기계적 분리를 실행하였다. 분리된 세포를 40 마이크론 여과막을 통해 여과하고, 적혈구 세포를 ACK 용해 완충액(150mM NH_4Cl, 10mM $KHCO_3$, 0.1mM Na_2EDTA)으로 용해하였다. 세포를 다시 한 번 30 마이크론 여과막을 통해 여과하고, 이어서 완전한 RPMI에 재현탁하였다. 프로피디움 아이오다이드 염색을 사용하여 죽은 세포 및 세포사멸적 세포를 제외하고, Attune NxT 유세포분석기(Thermo Fisher) 상에서 세포의 수를 세었다. 이어서 세포를 추후 분석을 위한 생 세포의 적절한 농도로 조절하였다.

[0587] **생체외 효소-연결 면역점(ELISPOT) 분석**

[0588] 마우스 IFNg ELISpotPLUS 키트(MABTECH)로 ELISPOT 조화 지침 {DOI: 10.1038/nprot.2015.068}에 따라 ELISPOT

분석을 실행하였다. $5x10^4$ 비장세포를 96-웰 IFNg 항체 도포 플레이트에서 16시간 동안 명시된 펩티드 10uM와 함께 배양하였다. 알칼린 포스파타아제를 사용하여 점들을 전개시켰다. 반응시간은 10분으로 설정하였고, 플레이트를 수돗물로 씻어 내리면서 반응을 종료하였다. AID vSpot 판독 스펙트럼을 사용하여 점들의 개수를 세었다. ELISPOT 분석의 경우, 포화도가 >50%인 웰은 "너무 많아서 셀 수 없음"으로 기록하였다. 복제 웰의 편차가 > 10%인 샘플은 분석에서 제외시켰다. 이어서 하기 식을 사용하여 점 개수를 웰 충만도에 대해 보정하였다: 점 개수+2 x(점 개수 x %충만도 /[100% - %충만도]). 항원 자극된 웰에서 음성 펩티드 자극 웰 중 점 개수를 차감함으로써, 음성 배경을 보정하였다. 마지막으로, 너무 많아서 셀 수 없음으로 표지된 웰은 최고 관찰된 보정값으로 설정하여 가장 가까운 백단위로 반올림하였다.

[0589] **XVI.B. 알파바이러스 벡터**

[0590] **XVI.B.1. 알파바이러스 벡터 시험관내 평가**

[0591] 본 발명의 일 실현예에서, 항원 발현 시스템용 RNA 알파바이러스 백본을 Venezuelan Equine Encephalitis(VEE)(Kinney, 1986, Virology 152:400-413)-기반 자기복제 RNA(srRNA) 벡터에서 생산하였다. 일 실시예에서, 26S 하위게놈 프로모터의 VEE 위치 3'의 구조적 단백질을 인코딩하는 서열이 결손되었고(VEE 서열 7544 내지 11,175이 결손됨; Kinney 등 1986 토대로 번호 매기기; 서열 번호: 6), 항원 서열(서열 번호: 14 및 서열 번호: 4) 또는 루시퍼라제 리포터(예를 들어, VEE-루시퍼라제, 서열 번호: 15)(도 10)로 대체되었다. 시험관내에서 RNA를 srRNA DNA 벡터에서 전사하고, HEK293A 세포로 형질주입하고, 루시퍼라제 리포터 발현을 측정하였다. 이와 더불어, 루시퍼라제를 인코딩하는 (비복제형) mRNA를 비교를 위해 형질주입하였다. 23시간 측정 대 2시간 측정을 비교하였을 때, VEE-루시퍼라제 srRNA의 경우, srRNA 리포터 신호의 약 30,000배 증가를 관찰하였다(표 9). 반면에, mRNA 리포터는 동일한 시간에 걸쳐 10배 미만의 신호 증가를 나타내었다(표 9).

[0592] 표 9. VEE 자기복제 벡터에서 루시퍼라제의 발현이 시간 경과에 따라 증가한다. 96웰에서 웰당 VEE-루시퍼라제 srRNA 10ng 또는 비복제 루시퍼라제 mRNA(TriLink L-6307) 10ng이 형질주입된 HEK293A 세포. 형질주입 후 여러 시간에 발광을 측정하였다. 루시퍼라제 발현이 상대적 발광 유닛(RLU)으로 보고된다. 각 데이터 포인트는 3개의 형질주입된 웰의 평균 +/- SD이다.

[0593]

구성체	시점(시간)	평균 RLU	표준 Dev (3중 웰)
mRNA	2	878.6666667	120.7904522
mRNA	5	1847.333333	978.515372
mRNA	9	4847	868.3271273
mRNA	23	8639.333333	751.6816702
SRRNA	2	27	15
SRRNA	5	4884.333333	2955.158935
SRRNA	9	182065.5	16030.81784
SRRNA	23	783658.3333	68985.05538

[0594] 또 다른 실시예에서, 정량적 역전사 폴리머라아제 연결반응 (qRT-PCR)을 사용하여, 루시퍼라제-인코딩 srRNA(VEE-루시퍼라제) 또는 다중-에피토프 카세트(VEE-MAG25mer)를 인코딩하는 srRNA 중 하나의 형질주입 후 RNA 수준을 측정함으로써, srRNA의 복제를 직접적으로 확인하였다. VEE-루시퍼라제 srRNA의 경우 RNA의 약 150배 증가를 관찰한 반면(표 10), VEE-MAG25mer srRNA의 경우 RNA의 30~50배 증가를 관찰하였다(표 11). 이와 같은 데이터는 세포에 형질주입된 경우 VEE srRNA 벡터가 복제됨을 확인하여 준다.

[0595] 표 10. VEE-루시퍼라제 srRNA 형질주입된 세포에서 RNA 복제의 직접적 측정. VEE-루시퍼라제 srRNA(24웰, 웰당 150ng)가 형질주입된 HEK293A 세포 및 형질주입 후 여러 시점에 qRT-PCR에 의해 정량화된 RNA 수준. 각 측정값은 액틴 참조 유전자를 토대로 정규화하였고, 2시간 시점 대비 배수변화가 나타난다.

시점(시간)	루시퍼라아제 Ct	액틴 Ct	dCt	Ref dCt	ddCt	상대적 배수 변화
2	20.51	18.14	2.38	2.38	0.00	1.00
4	20.09	18.39	1.70	2.38	-0.67	1.59
6	15.50	18.19	-2.69	2.38	-5.07	33.51
8	13.51	18.36	-4.85	2.38	-7.22	149.43

[0596]

[0597] 표 11. VEE-MAG25mer srRNA 형질주입된 세포에서 RNA 복제의 직접적인 측정. VEE-MAG25mer srRNA(24-웰, 웰당 150ng)로 형질주입된 HEK293 세포 및 형질주입 후 여러 시점에 qRT-PCR로 정량화된 RNA 수준. 각 측정값은 GusB 참조 유전자를 토대로 정규화하였고, 2시간 시점 대비 배수 변화가 나타났다. 그래프 상의 상이한 선들은 2개의 상이한 qPCR 프라이머/프로브 세트들을 나타내고, 이들은 모두 srRNA의 에피토프 카세트 구역을 검출한다.

프라이머/프로브	시점(시간)	Ct	GusB Ct	dCt	Ref dCt	ddCt	상대적 배수 변화
Set1	2	18.96	22.41	-3.45	-3.45	0.00	1.00
Set1	4	17.46	22.27	-4.81	-3.45	-1.37	2.58
Set1	6	14.87	22.04	-7.17	-3.45	-3.72	13.21
Set1	8	14.16	22.19	-8.02	-3.45	-4.58	23.86
Set1	24	13.16	22.01	-8.86	-3.45	-5.41	42.52
Set1	36	13.53	22.63	-9.10	-3.45	-5.66	50.45
Set2	2	17.75	22.41	-4.66	-4.66	0.00	1.00
Set2	4	16.66	22.27	-5.61	-4.66	-0.94	1.92
Set2	6	14.22	22.04	-7.82	-4.66	-3.15	8.90
Set2	8	13.18	22.19	-9.01	-4.66	-4.35	20.35
Set2	24	12.22	22.01	-9.80	-4.66	-5.13	35.10
Set2	36	13.08	22.63	-9.55	-4.66	-4.89	29.58

[0598]

[0599] **XVI.B.2. 알파바이러스 벡터 생체내 평가**

[0600] 또 다른 실시예에서, VEE-루시퍼라제 리포터 발현을 생체내에서 평가하였다. 지질 나노입자(MC3)에 캡슐화된 VEE-루시퍼라제 srRNA 10ug를 마우스에 주입하고, 주사 후 그리고 24 시간 및 48시간, 7일 및 14일에 영상촬영을 하여, 생물발광 신호를 결정하였다. 주사 후 24시간에 루시퍼라제 신호를 검출하였고, 신호는 시간 경과에 따라 증가하였으며, srRNA 주사 후 7일차에 최고치에 도달하는 것으로 나타났다 (도 11).

[0601] **XVI.B.3. 알파바이러스 벡터 종양 모형 평가**

[0602] 일 실현예에서, VEE srRNA 벡터가 생체내에서 항원-특이적 면역 반응을 지시하는 지 여부를 판단하기 위해, 2가지 상이한 MHC 부류 I 마우스 종양 에피토프, SIINFEKL 및 AH1-A5(Slansky 등, 2000, Immunity 13:529-538)를 발현하는 VEE srRNA 벡터(VEE-UbAAY, 서열 번호: 14)를 생성하였다. B16-OVA 흑색종 세포주로 SFL(SIINFEKL) 에피토프를 발현하고, AH1-A5(SPSYAYHQF; Slansky 등, 2000, Immunity) 에피토프는 CT26 결장암 세포주에 의해 발현되는 T 세포 표적화 관련 에피토프(AH1/ SPSYVYHQF; Huang 등, 1996, Proc Natl Acad Sci USA 93:9730-9735)를 유도한다. 일 실시예에서, 생체내 연구의 경우, T7 폴리머라아제(TriLink Biotechnologies)를 사용하여 시험관내 전사에 의해 VEE-UbAAY srRNA를 생성하였고, 지질 나노입자(MC3)에 캡슐화하였다.

[0603] MC3 제형화된 VEE-UbAAY srRNA로 B16-OVA 종양 보유 마우스의 면역화 후 2주차에 대조군에 비해 SFL를 표적화하는 강력한 항원-특이적 T-세포 반응을 관찰하였다. 일 실시예에서, 106 비장세포당 3835 점 형성 세포(SFC)의 중간값을 ELISpot 검정법에서 SFL 펩티드로 자극 후 측정하였고(도 12a, 표 12), CD8 T-세포의 1.8%(중간값)은 오량체 염색에 의해 측정된 바와 같이 SFL 항원-특이적이었다(도 12b, 표 12). 또 다른 실시예에서, 항-CTLA-4 단클론 항체(mAb)와 VEE srRNA 백신의 공동투여가 전반적인 T-세포 반응에서 완만한 증가를 초래하였다(106 비장세포 당 4794.5 SFCs의 중간값을 ELISpot 검정법에 측정하였다)(도 12a, 표 12).

[0604] 표 12: B16-OVA 종양 보유 C57BL/6J 마우스에서 VEE srRNA 면역화 후 14일 차에 ELISPOT 및 MHCI-오량체 염색 검정법의 결과.

그룹	마우스	SFC/1e6 비장세포	오량체 양성(CD8의 %)	그룹	마우스	SFC/1e6 비장세포	오량체 양성(CD8의 %)
대조군	1	47	0.22	Vax	1	6774	4.92
	2	80	0.32		2	2323	1.34
	3	0	0.27		3	2997	1.52
	4	0	0.29		4	4492	1.86
	5	0	0.27		5	4970	3.7
	6	0	0.25		6		4.13
	7	0	0.23		7	3835	1.66
	8	87	0.25		8	3119	1.64
aCTLA4	1	0	0.24	Vax + aCTLA4	1	6232	2.16
	2	0	0.26		2	4242	0.82
	3	0	0.39		3	5347	1.57
	4	0	0.28		4	6568	2.33
	5	0	0.28		5	6269	1.55
	6	0	0.28		6	4056	1.74
	7	0	0.31		7	4163	1.14
	8	6	0.26		8	3667	1.01

[0605]

[0606] * *주의: Vax 그룹에서 그룹 마우스 #6 의 결과는 3중 웰들 사이에서 높은 가변성으로 인해 분석에서 제외시켰다.*

[0607] 또 다른 실현예에서, 임상적 접근방법을 반영하기 위해, B16-OVA 및 CT26 마우스 종양 모형에서 비상동 프라임/부스트를 실행하였는데, 종양 보유 마우스를 우선 동일한 항원 카세트(Ad5-UbAAY)를 발현하는 아데노바이러스성 벡터로 면역화하고, 뒤이어서 Ad5-UbAAY 프라임 후 14일차에 VEE-UbAAY srRNA 백신으로 부스트 면역화를 실행하였다. 일 실시예에서, Ad5-UbAAY 백신으로 항원-특이적 면역 반응을 유도하였고, 그 결과 ELISpot 검정법에 측정된 10^6 비장세포 당 7330(중간값) SFC (도 13a, 표 13) 및 오량체 염색(도 13c, 표 13)에 의해 측정된 바와 같이 SFL 항원을 표적화하는 CD8 T-세포의 2.9%(중간값)을 수득하였다. 또 다른 실시예에서, ELISpot 검정법에서 측정한 10^6 비장세포당 3960(중간값) SFL-특이적 SFC(도 13b, 표 13) 및 오량체 염색에 의해 측정된 바와 같이 SFL 항원을 표적화하는 CD8 T-세포의 3.1%(중간값)(도 13d, 표 13)을 갖는 B16-OVA 모형에서 VEE-UbAAY srRNA 부스트 후 2주차에도 T-세포 반응을 유지하였다.

[0608] 표 13: Ad5 백신 프라임 및 srRNA 부스트로 비상동 프라임/부스트에 따른 B16-OVA 마우스의 면역 모니터링.

14 일차

그룹	마우스	SFC/1e6 비장세포	오량체 양성 (CD8의 %)	그룹	마우스	SFC/1e6 비장세포	오량체 양성 (CD8의 %)
대조군	1	0	0.10	Vax	1	8514	1.87
	2	0	0.09		2	7779	1.91
	3	0	0.11		3	6177	3.17
	4	46	0.18		4	7945	3.41
	5	0	0.11		5	8821	4.51
	6	16	0.11		6	6881	2.48
	7	0	0.24		7	5365	2.57
	8	37	0.10		8	6705	3.98
aCTLA4	1	0	0.08	Vax + aCTLA4	1	9416	2.35
	2	29	0.10		2	7918	3.33
	3	0	0.09		3	10153	4.50
	4	29	0.09		4	7212	2.98
	5	0	0.10		5	11203	4.38
	6	49	0.10		6	9784	2.27
	7	0	0.10		8	7267	2.87
	8	31	0.14				

[0609]

28 일차

그룹	마우스	SFC/1e6 비장세포	오량체 양성(CD8의 %)	그룹	마우스	SFC/1e6 비장세포	오량체 양성(CD8의 %)
대조군	2	0	0.17	Vax	1	5033	2.61
	4	0	0.15		2	3958	3.08
	6	20	0.17		4	3960	3.58
aCTLA4	1	7	0.23	Vax + aCTLA4	4	3460	2.44
	2	0	0.18		5	5670	3.46
	3	0	0.14				

[0610]

[0611] 또 다른 실현예에서, CT26 마우스 모형에서 Ad5-UbAAY 프라임 및 VEE-UbAAY srRNA 부스트 이후 유사한 결과를 관찰하였다. 일 실시예에서, Ad5-UbAAY 프라임(14일차) 후 ELISpot 검정법에서 측정된 10^6 비장세포당 평균 5187 SFC(도 14a, 표 14)를 갖고, VEE-UbAAY srRNA 부스트(28일차) 후 ELISpot 검정법에서 측정한 10^6 비장세포당 3799 SFC (도 14b, 표 14)를 갖는 AH1 항원-특이적 반응을 관찰하였다. 표 14: CT26 종양 마우스 모형에서 비상동 프라임/부스트 후 면역 모니터링

12 일차 21 일차

그룹	마우스	SFC/1e6 비장세포	그룹	마우스	SFC/1e6 비장세포
대조군 l	1	1799	대조군	9	167
	2	1442		10	115
	3	1235		11	347
aPD1	1	737	aPD1	8	511
	2	5230		11	758
	3	332	Vax	9	3133
Vax	1	6287		10	2036
	2	4086		11	6227
Vax + aPD1	1	5363	Vax + aPD1	8	3844
	2	6500		9	2071
				11	4888

[0612]

[0613] **XVII. ChAdV/srRNA 조합 종양 모형 평가**

[0614] ChAdV68 및 자기복제 RNA(srRNA)를 사용한 다양한 복용 프로토콜을 쥣과 CT26 종양 모형에서 평가하였다.

[0615] **XVII.A ChAdV/srRNA 조합 종양 모형 평가 방법 및 재료**

[0616] **종양 주입**

[0617] Balb/c 마우스에 CT26 종양 세포주를 주입하였다. 종양 세포 주입 후 7일차에, 마우스를 상이한 연구 부문으로 무작위로 뽑았고(그룹 당 28~40마리 마우스), 치료를 개시하였다. Balb/c 마우스의 좌측 하부 옆구리에 동물개체당 10^6 CT26 세포를 주입하였다. 면역화 전 7일 동안 종양이 성장하도록 허용하였다. 연구 부분은 표 15에 상세히 기술되어 있다.

[0618] 표 15: ChAdV/srRNA 조합 종양 모형 평가 연구 부문

그룹	N	치료	용량	체적	일정	경로
1	40	ChAdV68 대조군	1e11 vp	2x 50uL	0일	IM
		srRNA 대조군	10ug	50uL	14, 28, 42일	IM
		항-PD1	250ug	100uL	2x /1주(개시 0일)	IP
2	40	ChAdV68 대조군	1e11 vp	2x 50uL	0일	IM
		srRNA 대조군	10ug	50uL	14, 28, 42일	IM
		항-IgG	250ug	100uL	2x / 1주(개시 0일)	IP
3	28	ChAdV68 백신	1e11 vp	2x 50uL	0일	IM
		srRNA 백신	10ug	50uL	14, 28, 42일	IM
		항-PD1	250ug	100uL	2x / 1주(개시 0일)	IP
4	28	ChAdV68 백신	1e11 vp	2x 50uL	0일	IM
		srRNA 백신	10ug	50uL	14, 28, 42일	IM
		항-IgG	250ug	100uL	2x / 1주(개시 0일)	IP
5	28	srRNA 백신	10ug	50uL	0, 28, 42일	IM
		ChAdV68 백신	1e11 vp	2x 50uL	14일	IM
		항-PD1	250ug	100uL	2x / 1주(개시 0일)	IP
6	28	srRNA 백신	10ug	50uL	0, 28, 42일	IM
		ChAdV68 백신	1e11 vp	2x 50uL	14일	IM
		항-IgG	250ug	100uL	2x / 1주(개시 0일)	IP
7	40	srRNA 백신	10ug	50uL	0, 14, 28, 42일	IM
		항-PD1	250ug	100uL	2x /1주(개시 0일)	IP
8	40	srRNA 백신	10ug	50uL	0, 14, 28, 42일	IM
		항-IgG	250ug	100uL	2x / 1주(개시 0일)	IP

[0619]

[0620] **면역화**

[0621] srRNA 백신의 경우, 마우스에 100uL 체적, 양측 근육내 주사(다리 당 50uL)로 VEE-MAG25mer srRNA 10ug을 주입하였다. C68 백신의 경우, 마우스에 100uL 체적, 양측 근육내 주사(다리 당 50uL)로 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer의 $1x10^{11}$ 바이러스성 입자(VP)를 주입하였다. 동물개체에 복강내 주사를 통해 1주에 1회, 250ug 용량으로 항-PD-1(클론 RMP1-14, BioXcell) 또는 항-IgG(클론 MPC-11, BioXcell)를 주입하였다.

[0622] **비장세포 분리**

[0623] 각 마우스의 비장 및 림프절을 완전한 RPMI(RPMI, 10% FBS, 페니실린/스트렙토마이신) 3ml에 모았다. 제조업체의 프로토콜에 따라 gentleMACS 분리기(Miltenyi Biotec)를 사용하여 기계적 분리를 실행하였다. 분리된 세포를 40 마이크론 여과막을 통해 여과하고, 적혈구를 ACK 용해 완충액(150mM NH_4Cl, 10mM $KHCO_3$, 0.1mM Na_2EDTA)으로 용해하였다. 세포를 다시 30 마이크론 여과막을 통해 여과하고, 이어서 완전한 RPMI에 재현탁하였다. 프로피디움 아이오다이드 염색을 사용하여 죽은 세포 및 세포사멸적 세포를 제외시키고, Attune NxT 유세포분석기(Thermo Fisher) 상에서 세포의 개수를 세었다. 이어서, 추후 분석을 위해 생 세포의 적합한 농도로 세포를 조

절하였다.

[0624] **생체외 효소-연결 면역점(ELISPOT) 분석**

[0625] 마우스 IFNg ELISpotPLUS 키트(MABTECH)로 ELISPOT 조화 지침 {DOI: 10.1038/nprot.2015.068}에 따라 ELISPOT 분석을 실행하였다. $5x10^4$ 비장세포를 96-웰 IFNg 항체 도포 플레이트에서 16시간 동안 명시된 펩티드 10uM과 함께 배양하였다. 알칼린 포스파타아제를 사용하여 점들을 전개시켰다. 반응 시간을 10분으로 정하고, 수돗물로 씻어내어 반응을 종료하였다. AID vSpot 판독 스펙트럼을 사용하여 점 개수를 세었다. ELISPOT 분석의 경우, 포화도가 >50%인 웰은 "너무 많아서 셀 수 없음"으로 기록하였다. 복제 웰의 편차가 >10%인 샘플들은 분석에서 제외시켰다. 이어서 하기 식을 사용하여 점 개수를 웰 충만도에 대해 보정하였다: 점 개수+2 x(점 개수 x %충만도/[100% - %충만도]). 항원 자극된 웰에서 음성 펩티드 자극 웰 중 점 개수를 차감하여 음성 배경을 보정하였다. 마지막으로, 너무 많아서 셀 수 없음으로 표지된 웰은 최고 관찰 보정값으로 설정하고, 가장 가까운 백단위로 반올림된다.

[0626] **XVII.B CT26 종양 모형에서 ChAdV/srRNA 조합 평가**

[0627] ChAdV68.5WTnt.MAG25mer/ VEE-MAG25mer srRNA 비상동 프라임/부스트 또는 VEE-MAG25mer srRNA 상동 프라임/부스트 백신의 면역원성 및 효능을 CT26 마우스 종양 모형에서 평가하였다. Balb/c 마우스에 CT26 종양 세포주를 주입하였다. 종양 세포 주입 7일 후, 상이한 연구 부문으로 마우스를 무작위 추출하였고 및 치료를 개시하였다. 연구 부문은 표 15에 상세히 기술되고, 표 16에 좀 더 일반적으로 기술된다.

[0628] 표 16: 프라임/부스트 연구 부문

그룹	프라임	부스트
1	대조군	대조군
2	대조군+항-PD-1	대조군+항-PD-1
3	ChAdV68.5WTnt.MAG25mer	VEE-MAG25mer srRNA
4	ChAdV68.5WTnt.MAG25mer+항-PD-1	VEE-MAG25mer srRNA+항-PD-1
5	VEE-MAG25mer srRNA	ChAdV68.5WTnt.MAG25mer
6	VEE-MAG25mer srRNA + 항-PD-1	ChAdV68.5WTnt.MAG25mer+항-PD-1
7	VEE-MAG25mer srRNA	VEE-MAG25mer srRNA
8	VEE-MAG25mer srRNA+항-PD-1	VEE-MAG25mer srRNA+항-PD-1

[0629]

[0630] 면역 모니터링을 위해 프라임 백신접종 14일 후 비장을 수확하였다. 종양 및 체중 측정을 1주에 두 번씩 실행하고, 생존율을 모니터링하였다. 모든 활성 백신 그룹에서 대조군에 비해 강력한 면역 반응을 관찰하였다.

[0631] 첫번째 면역화 후 14일차에, 각각 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer(ChAdV/그룹 3), ChAdV68.5WTnt.MAG25mer+항-PD-1(ChAdV+PD-1/그룹 4), VEE-MAG25mer srRNA(srRNA/ 그룹 5 & 7 조합에 대한 중간값), 또는 VEE-MAG25mer srRNA+항-PD-1(srRNA+PD-1/그룹 6 & 8 조합에 대한 중간값)으로 면역화한 마우스에서, ELISpot 검정법 결과, 10^6 비장세포당 10,630, 12,976, 3319, 또는 3745 점 형성 세포s(SFCs)의 중간값 세포 면역 반응을 관찰하였다(도 16 및 표 17). 대조적으로, 백신 대조군(그룹 1) 또는 항-PD-1의 백신 대조군(그룹 2)은 10^6 비장세포당 각각 296 또는 285 SFC의 중간값 세포 면역 반응을 나타내었다.

[0632] 표 17: CT26 종양 모형에서 세포 면역 반응

치료	중간값 SFC/10^6 비장세포
대조군	296
PD1	285
ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (ChAdV)	10630
ChAdV68.5WTnt.MAG25mer + PD1 (ChAdV + PD-1)	12976
VEE-MAG25mer srRNA (srRNA)	3319
VEE-MAG25mer srRNA + PD-1 (srRNA + PD1)	3745

[0633]

[0634] ELISpot 데이터와 일관되게, 첫 번째 면역화 후 14일 차에 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer(ChAdV/그룹 3), ChAdV68.5WTnt.MAG25mer+항-PD-1(ChAdV+PD-1/그룹 4), VEE-MAG25mer srRNA(srRNA/ 그룹 5 & 7 조합에 대한 중간값), 또는 VEE-MAG25mer srRNA+항-PD-1(srRNA+PD-1/ 그룹 6 & 8 조합에 대한 중간값)으로 각각 면역화한 마우스에 대한 세포내 사이토킨 염색(ICS) 분석에서, CD8 T 세포의 5.6, 7.8, 1.8 또는 1.9%(중간값)은 항원-특이적 반응을 나타내었다(도 17 및 표 18). 상기 백신 대조군 또는 항-PD-1과 조합된 백신 대조군으로 면역화된 마우스는 각각 0.2 및 0.1%의 항원-특이적 CD8 반응을 나타내었다.

[0635] 표 18: CT26 종양 모형에서 CD8 T-세포 반응

치료	중간값 % CD8 IFN-감마 양성
대조군	0.21
PD1	0.1
ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (ChAdV)	5.6
ChAdV68.5WTnt.MAG25mer + PD1 (ChAdV + PD-1)	7.8
VEE-MAG25mer srRNA (srRNA)	1.8
VEE-MAG25mer srRNA + PD-1 (srRNA + PD1)	1.9

[0636]

[0637] 모든 그룹의 CT26 결장 종양 모형에서 종양 성장을 측정하였고, 치료 개시 후 21일까지(CT-26 종양 세포의 주입 후 28일까지) 종양 성장이 제시한다. 큰 종양 크기(>2500 mm^3)를 토대로 치료 개시 후 21일차에 마우스를 희생하였고; 따라서, 분석적 편견을 피하기 위해, 처음 21일만 제시하였다. 21일차의 평균 종양 체적은 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 프라임/ VEE-MAG25mer srRNA 부스트(그룹 3), ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 프라임/ VEE-MAG25mer srRNA 부스트+항-PD-1(그룹 4), VEE-MAG25mer srRNA 프라임/ ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 부스트(그룹 5), VEE-MAG25mer srRNA 프라임 / ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 부스트+항-PD-1(그룹 6), VEE-MAG25mer srRNA 프라임/ VEE-MAG25mer srRNA 부스트(그룹 7) 및 VEE-MAG25mer srRNA 프라임/ VEE-MAG25mer srRNA 부스트+항-PD-1(그룹 8)의 경우, 각각 1129, 848, 2142, 1418, 2198 및 1606 mm^3이었다(도 18 및 표 19). 백신 대조군 또는 항-PD-1와 조합된 백신 대조군에서 평균 종양 체적은 각각 2361 또는 2067 mm^3이었다. 이와 같은 데이터를 토대로, ChAdV68.5WTnt.MAG25mer / VEE-MAG25mer srRNA(그룹 3), ChAdV68.5WTnt.MAG25mer / VEE-MAG25mer srRNA+항-PD-1(그룹 4), VEE-MAG25mer srRNA/ ChAdV68.5WTnt.MAG25mer+항-PD-1(그룹 6) 및 VEE-MAG25mer srRNA/ VEE-MAG25mer srRNA+항-PD-1(그룹 8)로의 백신 치료는 21일차에 종양 성장의 축소를 야기하였는데, 이것은 대조군(그룹 1)과 유의미하게 상이하였다.

[0638] 표 19: CT26 모형에서 측정한 21일차 종양 크기

치료	종양 크기 (mm^3)	SEM
대조군	2361	235
PD1	2067	137
chAdV/srRNA	1129	181
chAdV/srRNA+PD1	848	182
srRNA/chAdV	2142	233
srRNA/chAdV+PD1	1418	220
srRNA	2198	134
srRNA+PD1	1606	210

[0639]

[0640] CT-26 종양 모형에서 치료 개시 후 35일 동안 생존율을 모니터링하였다(CT-26 종양 세포의 주입 후 42일 동안). 실험대상 4가지 조합으로 마우스에 백신 접종을 한 후, 생존율 향상을 관찰하였다. 백신접종 후, 항-PD-1와 조합한 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 프라임/ VEE-MAG25mer srRNA 부스트(그룹 4; 대조군 그룹 1 대비 P<0.0001), 항-PD-1과 조합한 VEE-MAG25mer srRNA 프라임/ VEE-MAG25mer srRNA 부스트(그룹 8; 대조군 그룹 1 대비 P=0.0006), ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 프라임/ VEE-MAG25mer srRNA 부스트(그룹 3; 대조군 그룹 1 대비 P=0.0003) 및 항-PD-1과 조합한 VEE-MAG25mer srRNA 프라임/ ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 부스트(그룹 6; 대조군 그룹 1 대비 P=0.0016) 각각의 경우에, 마우스의 64%, 46%, 41% 및 36%가 생존하였다(도 19 및 표 20). 생존율은 나머지 치료 그룹들, 예컨대 VEE-MAG25mer srRNA 프라임/ ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 부스트(그룹 5), VEE-MAG25mer srRNA 프라임/ VEE-MAG25mer srRNA 부스트(그룹 7) 및 항-PD-1 단독(그룹 2)의 경우 대조군 그룹 1 (≤14%)과 유의미하게 다르지 않았다.

[0641] 표 20: CT26 모형에서 생존율

시점	대조군	PD1	chAdV/ srRNA	chAdV/ srRNA + PD1	srRNA/ chAdV	srRNA/ chAdV + PD1	srRNA	srRNA + PD1
0	100	100	100	100.00	100.00	100	100	100
21	96	100	100	100	100	95	100	100
24	54	64	91	100	68	82	68	71
28	21	32	68	86	45	68	21	64
31	7	14	41	64	14	36	11	46
35	7	14	41	64	14	36	11	46

[0642]

[0643] 결론적으로, ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 및 VEE-MAG25mer srRNA는 대조군에 비해 상기 백신에 의해 인코딩된 마우스 종양 항원에 대한 강력한 T-세포 반응을 유발하였다. 종양 보유 마우스에 항-PD-1의 공동 투여가 있든 없든 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 프라임 및 VEE-MAG25mer srRNA 부스트의 투여, 항-PD-1와 조합한 VEE-MAG25mer srRNA 프라임 및 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 부스트의 투여, 또는 상동 프라임 부스트 면역화로서 항-PD-1과 조합한 VEE-MAG25mer srRNA의 투여가 생존율을 향상시켰다.

[0644] **XVIII. 비인간 유인원 연구**

[0645] ChAdV68 및 자기복제 RNA(srRNA)를 사용한 다양한 복용 프로토콜을 비인간 유인원(NHP)에서 평가하였다.

[0646] **재료 및 방법**

[0647] 프라이밍 백신을 각 NHP에 근육 내 (IM) 주사하여 연구를 시작 하였다 (백신 프라임). 하나 이상의 부스팅 백신 (백신 부스트)도 각 NHP에 근육 내 주사되었다. 용량 당 양측 주사는 표에 요약되고 하기 요약된 그룹에 따라 투여되었다.

[0648] **면역화**

[0649] Mamu-A*01 인디언 붉은털 원숭이를 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer의 $1x10^{12}$ 바이러스성 입자(주입 1회당 $5x10^{11}$ 바이러스성 입자), VEE-MAG25MER srRNA 30ug, LNP-1 또는 LNP-2로 제형화된 VEE-MAG25mer srRNA 100ug 또는 VEE-

MAG25mer srRNA 300ug으로 양측으로 면역화하였다. 30 ug, 100 ug 또는 300 ug VEE-MAG25mer srRNA의 백신 부스트는 프라임 백신 접종 후 지시된 시간에 근육 내 투여되었다.

[0650] **면역 모니터링**

[0651] 프라임 백신접종 후 지시된 시간에 림프구 분리 배지(LSM, MP Biomedicals) 및 LeucoSep 분리 시험관(Greiner Bio-One)을 사용하여 PBMC를 단리하고, 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신를 함유한 RPMI에 재현탁하였다. 프로피디움 아이오다이드 염색을 사용하여 죽은 세포 및 세포사멸적 세포를 제외시키고 Attune NxT 유세포분석기(Thermo Fisher) 상에서 세포의 개수를 세었다. 그러고 나서, 추후 분석을 위해 생 세포의 적합한 농도로 세포를 조절하였다. 본 연구 중 각 원숭이에 대해, ELISpot 또는 유세포분석기 방법을 사용하여 T 세포 반응을 측정하였다. 생체외 효소-연결 면역점(ELISpot) 분석을 사용하여 사이토킨, 예컨대 IFN-감마의 유도를 측정함으로써, PBMC에서 상기 백신에서 인코딩된 6가지 상이한 붉은털 원숭이 Mamu-A*01 부류 I 에피토프에 대한 T 세포 반응을 모니터링하였다. 원숭이 IFNg ELISpotPLUS 키트(MABTECH)로 ELISPOT 조화 지침 {DOI:10.1038/nprot.2015.068}에 따라 ELISpot 분석을 실행하였다. 200,000 PBMCs를 96-웰 IFNg 항체 도포 플레이트에서 16시간 동안 명시된 펩티드 10uM 와 함께 배양하였다. 알칼린 포스파타아제를 사용하여 점들을 전개시켰다. 상기 반응 시간을 10분으로 설정하고, 수돗물로 플레이트를 씻어서 반응을 종료시켰다. AID vSpot 판독기 스펙트럼을 사용하여 점의 개수를 세었다. ELISPOT 분석을 위해, 포화도가 >50%인 웰은 “너무 많아서 셀 수 없음”으로 기록하였다. 복제 웰의 편차가 > 10%인 샘플은 분석에서 제외시켰다. 그러고 나서, 하기 식을 사용하여 웰 충만도에 대해 점 개수를 보정하였다: 점 개수+2x(점 개수 x %충만도 /[100%-%충만도]). 항원 자극된 웰에서 음성 펩티드 자극 웰 중의 점 개수를 차감함으로써 음성 배경을 보정하였다. 마지막으로, 너무 많아서 셀 수 없음으로 표지가 된 웰을 최고 관찰 보정값으로 정하고, 가장 가까운 백단위로 반올림하였다.

[0652] 유세포분석기를 사용하여 세포내 사이토킨, 예컨대 IFN-감마의 유도를 측정함으로써, PBMC에서, 백신에서 인코딩된 6가지 상이한 붉은털 원숭이 Mamu-A*01 부류 I 에피토프에 대한 특이적 CD4 및 CD8 T 세포 반응을 모니터링하였다. 양쪽 방법 모두의 결과는 사이토킨이 에피토프에 대해 항원-특이적 방식으로 유도됨을 시사하였다.

[0653] **붉은털 원숭이에서 면역원성**

[0654] 본 연구는 (a) ChAdV68.5WTnt.MAG25mer와 조합하여 상동성 프라임/부스트 또는 비상동 프라임/부스트로서 VEE-MAG25mer srRNA 30 μg 및 100 μg 용량의 면역 원성 및 예비 안전성을 평가하고; (b) LNP1 대 LNP2를 사용하여 지질 나노입자에서 VEE-MAG25mer srRNA의 면역 반응을 비교하고; (c) VEE-MAG25mer srRNA 및 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 면역에 대한 T-세포 반응의 동역학을 평가하도록 고안되었다.

[0655] 본 연구에서 사용된 선택 항원은 붉은털 원숭이에서만, 구체적으로 Mamu-A*01 MHC 부류 I 단상형(haplotype)을 갖는 것에서만 인식된다. Mamu-A*01 인디언 붉은털 원숭이를 상이한 연구 부문(그룹당 6마리 붉은 털 원숭이)에 무작위로 뽑아서, 다중 Mamu-A*01 제한 에피토프를 포함하는 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 또는 VEE-MAG25mer srRNA 벡터 코딩 모형 항원 중 하나를 양측으로 IM 주사로 투여하였다. 상기 연구 부문은 아래에 기술된 바와 같다.

[0656] 표 21: 인디언 붉은털 원숭이에서의 비-GLP 면역원성 연구

그룹	프라임	부스트 1	부스트 2
1	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (30 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (30 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (30 μg)
2	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (100 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (100 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (100 μg)
3	VEE-MAG25mer srRNA -LNP2 (100 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP2 (100 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP2 (100 μg)
4	ChAdV68.5WTnt.MAG25mer	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (100 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (100 μg)

[0657]

[0658] 면역 모니터링을 위해 면역화 이전 및 초기 면역화 이후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 및 10주에 PBMC를 수집하였다.

[0659] **결과**

[0660] 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)에서의 항원-특이적 세포 면역 반응은 면역화 이전 및 초기 면역화 이후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 및 10주에 6개의 상이한 Mamu-A*01 제한 에피토프에 대해 측정되었다. 동물은 4주 및 8주에 30 μg 또는 100 μg 용량으로 VEE-MAG25mer srRNA를 사용하여 부스트 면역화를 받고, 표 21에 기재된 바와 같이 LNP1 또는 LNP2로 제제화하였다. 6개의 모든 에피토프에 대한 조합된 면역 반응을 각각의 면역 모니터링 시점에 대해 플롯팅 하였다 (도 20a-d 및 표 22-25).

[0661] 각각 초기 VEE-MAG25mer srRNA-LNP1 (30 μg) 프라임 면역화 후, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 또는 10 주에 10^6 PBMC(6 개의 에피토프 조합) 당 170, 14, 15, 11, 7, 8, 14, 17, 12 SFC로 모든 측정에서 조합 된 항원-특이적 면역 반응이 관찰되었다(도 20a). 각각 초기 VEE-MAG25mer srRNA-LNP1 (100 μg) 프라임 면역화 후, 1, 2, 3, 4, 5, 6 8, 9, 또는 10 주에 10^6 PBMC(6 개의 에피토프 조합) 당 108, -3, 14, 1, 37, 4, 105, 17, 25 SFC로 모든 측정에서 결합된 항원-특이적 면역 반응이 관찰되었다 (도 20b). 초기 VEE-MAG25mer srRNA-LNP2 (100 μg) 프라임 면역화 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 또는 10 주에 10^6 PBMC(6 개의 에피토프 조합) 당 -17, 38, 14, -2, 87, 21, 104, 129, 89 SFC로 모든 측정에서 결합된 항원-특이적 면역 반응이 관찰되었다 (도 20c). 음수 값은 각 에피토프/동물에 대한 사전-블리드 값으로 정규화한 결과입니다.

[0662] 각각 초기 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 프라임 면역화 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 또는 10 주에 10^6 PBMC(6 개의 에피토프 조합) 당 1218, 1784, 1866, 973, 1813, 747, 797, 1249 및 547 SFC로 모든 측정에서 조합된 항원-특이적 면역 반응이 관찰되었다 (도 20d). 면역 반응은 프라임 면역 후 약 2-3 주 후에 측정된 피크 면역 반응 및 4주 후 면역 반응의 수축으로 예상되는 프로파일을 보여주었다. 10^6 PBMC(6 개의 에피토프 조합) 당 1813 SFC의 조합된 항원-특이적 세포 면역 반응을 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (즉, VEE-MAG25mer srRNA로 첫 번째 부스팅 1주 후)로 면역화한 후 5주 후에 측정하였다. VEE-MAG25mer srRNA (5주차)를 사용한 첫 번째 부스트 1주 후 측정된 면역 반응은 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 프라임 면역화 (3주차)에 대해 측정된 피크 면역 반응과 유사하였다 (도 20d). 10^6 PBMC(6 개의 에피토프 조합) 당 1249 개 SFC의 조합된 항원-특이적 세포 면역 반응을 각각 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer로 초기 면역화한 지 9주 후(즉, VEE-MAG25mer srRNA로 2차 부스트한지 1주 후)에 측정하였다. VEE-MAG25mer srRNA (9주차)로 2차 부스트한지 1주 후 측정된 면역 반응은 부스트 면역화 직전에 측정된 것보다 약 2 배 높았다 (도 20d).

[0663] 표 22: VEE-MAG25mer srRNA-LNP1 (30 μg)에 대해 각 에피토프 ± SEM에 대해 10^6 PBMC 당 평균 스팟 형성 셀 (SFC) (그룹 1)

주수	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
1	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
2	39.7±22.7	35.4±25.1	3.2±3.6	33±28.1	30.9±20.3	28.3±17.5
3	2±2.4	0.2±1.8	1.8±2.4	3.7±1.9	1.7±2.8	4.9±2.3
4	1±1.8	0.3±1.2	5.5±3.6	2.3±2.2	5.7±2.7	0.8±0.8
5	0.5±0.9	1.4±3.8	3.1±1.6	2.3±2.7	1.9±2	1.4±1.2
6	1.9±1.8	-0.3±3	1.7±1.2	1.4±1.4	0.8±1.1	1.1±1
8	-0.4±0.8	-0.9±2.9	0.5±1.3	3±1.1	2.2±2.1	3.7±2
9	1±1.7	1.2±4.2	7.2±3.9	0.5±0.7	1.6±3	3±1
10	3.8±1.8	11±5	-1.1±1.1	1.9±0.9	1.3±1.6	0.2±0.5

[0664]

[0665] 표 23 : VEE-MAG25mer srRNA-LNP1 (100 μg)에 대한 각 에피토프 ± SEM에 대한 10^6 PBMC 당 평균 스팟 형성 세포 (SFC) (그룹 2)

주수	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
1	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
2	7.9±17.2	23.2±17.4	11.4±4.9	41.7±16.5	15±13.5	8.9±6.2
3	-3.1±4.6	-7.2±6.5	2.3±2.3	-0.3±2.7	2.7±5.1	2.2±1.4
4	1.9±3.8	-6.2±7.6	10.5±4.1	1.2±2.9	5.6±4.9	1.1±0.8
5	-2.6±7	-8±5.9	1.5±1.7	6.4±2.3	0.7±4.3	3.3±1.3
6	6.3±6.3	4.4±8.3	6.6±4.4	5.2±5.2	3.9±5	10.8±6.9
8	-3.6±7.2	-6.8±7.3	-0.8±1.2	3.4±4.2	6.4±7.5	5.7±2.7
9	8.1±2.4	20.6±23.4	18.9±5.7	8.1±8.9	9±11.2	40±17.6
10	3.1±8	-3.9±8.5	3.3±1.8	0.6±2.9	7.4±6.4	6.1±2.5

[0666]

[0667] 표 24 : VEE-MAG25mer srRNA-LNP2 (100 μg)에 대한 각 에피토프 ± SEM에 대한 10^6 PBMC 당 평균 스팟 형성 세포 (SFC) (그룹 3)

주수	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
1	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
2	-5.9±3.8	-0.3±0.5	-0.5±1.5	-5.7±6.1	-1±1.3	-3.2±5.5
3	0.7±5.2	3.4±2.4	4.2±4.6	18.3±15.5	11.9±5.1	-0.4±8.2
4	-3.8±5.5	2.3±1.8	11.3±6.1	-3.1±5.6	8.5±4	-1.5±6.1
5	-3.7±5.7	-0.1±0.7	-0.2±1.6	3.4±8.5	3±3.1	-4.6±5
6	12.3±15	7.8±4.9	24.7±19.8	23.2±22.5	18.7±15.8	0.5±6.2
8	5.9±12.3	-0.1±0.7	-0.5±1.3	8.8±14.4	8.7±8	-1.3±4
9	16.1±13.4	16.5±4	22.9±4.2	13±13.2	16.4±7.8	19.6±9.2
10	29.9±21.8	22±19.5	0.5±2.6	22.2±22.6	35.3±15.8	19.4±17.3

[0668]

[0669] 표 25: ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 프라임에 대한 각 에피토프 ± SEM에 대한 10^6 PBMC 당 평균 스폿 형성 세포 (SFC)

주수	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
1	178±68.7	206.5±94.8	221.2±120	15.4±16.7	33.3±25.9	563.5±174.4
2	311.2±165.5	278.8±100.9	344.6±110.8	46.3±13.5	181.6±76.8	621.4±220.9
3	277.3±101.1	359.6±90.5	468.2±106.6	41.7±11.1	169.8±57.8	549.4±115.7
4	140±46.5	169.6±46.8	239.4±37	26.5±11.4	75±31.6	322.2±50.7
5	155.6±62.1	406.7±96.4	542.7±143.3	35.1±16.6	134.2±53.7	538.5±91.9
6	78.9±42.5	95.5±29.4	220.9±75.3	-1.4±5.3	43.4±19.6	308.1±42.6
8	88.4±30.4	162.1±30.3	253.4±78.6	21.4±11.2	53.7±22.3	217.8±45.2
9	158.5±69	322.3±87.2	338.2±137.1	5.6±12.4	109.2±17.9	314.8±43.4
10	97.3±32.5	133.2±27	154.9±59.2	10±6	26±16.7	125.5±27.7

[0670]

[0671] **결과**

[0672] Mamu-A*01 인디언 레서스 붉은 털 원숭이를 ChAdV68.5-WTnt.MAG25mer로 면역화하였다. 면역화 전에, 초기 면역화 후 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24주차에, 6가지 상이한 Mamu-A*01 제한 에피토프에 대한 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서의 항원-특이적 세포 면역 반응을 측정하였다(도 21 및 표 27). 동물은 4, 12, 및 20주차에 LNP2 제형을 사용한 VEE-MAG25mer srRNA로의 부스트 면역화를 수용하였다. 10^6 PBMC당 1750, 4225, 1100, 2529, 3218, 1915, 1708, 1561, 5077, 4543, 4920, 5820, 3395, 2728, 1996, 1465, 4730, 2984, 2828, 또는 3043 SFC의 조합된 항원-특이적 면역 반응(6가지 에피토프 조합)을 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer로의 초기 면역화 후 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24주차에 측정하였다(도 21). VEE-MAG25mer srRNA로의 제2 부스트 면역화 후 1주차(13주)에 측정된 면역 반응은, 부스트 면역화 직전(12주)에 측정된 것보다 ~3배 높았다. VEE-MAG25mer srRNA로의 제3 부스트 면역화 후 1주차(21주)에 측정된 면역 반응은, 부스트 면역화 직전(20주)에 측정된 것보다 ~3배 높았고, 이는 제2 부스트에서 관찰된 반응과 유사하다.

[0673] Mamu-A*01 인디언 레서스 붉은 털 원숭이를 또한 2가지 상이한 LNP 제형(LNP1 및 LNP2)을 사용하여 VEE-MAG25mer srRNA로 면역화하였다. 면역화 전에, 초기 면역화 후 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15주차에, 6가지 상이한 Mamu-A*01 제한 에피토프에 대한 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서의 항원-특이적 세포 면역 반응을 측정하였다(도 22 및 23, 표 28 및 29). 동물은 4 및 12주차에 각각 LNP1 또는 LNP2 제형을 사용한 VEE-MAG25mer srRNA로의 부스트 면역화를 수용하였다. 106 PBMC당 168, 204, 103, 126, 140, 145, 330, 203, 및 162 SFC의 조합된 항원-특이적 면역 반응(6가지 에피토프 조합)을 VEE-MAG25mer srRNA-LNP2로의 면역화 후 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15주차에 측정하였다(도 22). 10^6 PBMC당 189, 185, 349, 437, 492, 570, 233, 886, 369, 및 381 SFC의 조합된 항원-특이적 면역 반응(6가지 에피토프 조합)을 VEE-MAG25mer srRNA-LNP1로의 면역화 후 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15주차에 측정하였다(도 23).

[0674] 표 27 : ChAdV68.5WTnt.MAG25mer로 프라이밍 백신 접종하기 위해 각 에피토프 ± SEM에 대한 10^6 PBMC 당 평균 스팟 형성 세포(SFC)(그룹 1)

주수	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
4	173±41.6	373.5±87.3	461.4±74.2	38.4±26.1	94.5±26	609.2±121.9
5	412.7±138.4	987.8±283.3	1064.4±266.9	85.6±31.2	367.2±135.2	1306.8±332.8
6	116.2±41.2	231.1±46.3	268.3±90.7	86.1±42	174.3±61	223.9±38.1
7	287.4±148.7	588.9±173.9	693.2±224.8	92.1±33.5	172.9±55.6	694.6±194.8
8	325.4±126.6	735.8±212	948.9±274.5	211.3±62.7	179.1±50	817.3±185.2
10	312±129.7	543.2±188.4	618.6±221.7	-5.7±4.1	136.5±51.3	309.9±85.6
11	248.5±81.1	348.7±129.8	581.1±205.5	-3.1±4.4	119±51.2	413.7±144.8
12	261.9±68.2	329.9±83	486.5±118.6	-1.2±5.1	132.8±31.8	350.9±69.3
13	389.3±167.7	1615.8±418.3	1244.3±403.6	1.3±8.1	522.5±155	1303.3±385.6
14	406.3±121.6	1616±491.7	1142.3±247.2	6.6±11.1	322.7±94.1	1048.6±215.6
15	446.8±138.7	1700.8±469.1	1306.3±294.4	43±24.5	421.2±87.9	1001.5±236.4
16	686.8±268.8	1979.5±541.7	1616.8±411.8	2.4±7.8	381.9±116.4	1152.8±352.7
17	375.8±109.3	1378.6±561.2	773.1±210.3	-1.4±4.3	177.6±93.7	691.7±245
18	255.9±99.7	1538.4±498.1	498.7±152.3	-5.3±3.3	26.2±13.4	413.9±164.8
19	133±62.6	955.9±456.8	491.1±121.8	-5.7±4.1	50.3±25.4	371.2±123.7
20	163.7±55.8	641.7±313.5	357.9±91.1	2.6±7.5	41.4±24.2	257.8±68.9
21	319.9±160.5	2017.1±419.9	1204.8±335.2	-3.7±5.1	268.1±109.6	924.1±301
22	244.7±105.6	1370.9±563.5	780.3±390	-3.6±5.1	118.2±68.1	473.3±249.3
23	176.7±81.8	1263.7±527.3	838.6±367.9	-5.7±4.1	73.6±49	480.9±163.9
24	236.5±92	1324.7±589.3	879.7±321	-0.4±5.7	104±53.1	498±135.8

[0675]

[0676] 표 28 : VEE-MAG25mer srRNA-LNP2 (300 ㎍)를 이용한 프라이밍 백신 접종을 위해 각 에피토프 ± SEM 당 10^6 PBMC 당 평균 스팟 형성 세포 (SFC) (그룹 2)

주수	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
4	46±27.1	18.4±6.8	58.3±45.8	29.9±20.8	4.9±2.3	10.7±4
5	85.4±54	5.2±5.8	52.4±51.2	34.5±35	11.8±12.2	14.4±7.9
7	18.6±32.5	1.9±1.7	59.4±55.7	9.3±10.7	3.3±3	10.7±6.1
8	36.6±39.4	6.3±3.9	48.7±39.9	13.5±8.8	3.8±3.6	17.2±9.7
10	69.1±59.1	4.4±1.9	39.3±38	14.7±10.8	4.4±5.3	8.5±5.3
11	43±38.8	22.6±21.1	30.2±26.2	3.3±2.2	5.8±3.5	40.3±25.5
13	120.4±78.3	68.2±43.9	54.2±36.8	21.8±7.4	17.7±6.1	47.4±27.3
14	76±44.8	28±19.5	65.9±64.3	-0.3±1.3	2.5±2	31.1±26.5
15	58.9±41.4	19.5±15.1	55.4±51	2.5±2	5.5±3.6	20.1±15.7

[0677]

[0678] 표 29 : VEE-MAG25mer srRNA-LNP1 (300 μg)으로 프라이밍 백신 접종을 위한 각 에피토프 ± SEM에 대한 10^6 PBMC 당 평균 스팟 형성 세포 (SFC) (그룹 3)

주수	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
4	19.5±8.7	13.3±13.1	16.5±15.3	10.5±7.3	35.9±24.8	92.9±91.6
5	87.9±43.9	12.7±11.7	37.2±31.9	21.1±23.8	13.2±13.7	12.6±13.7
7	21.1±13.3	48.8±48.4	51.7±39.5	9.1±10.5	58.6±55.8	159.4±159
8	47.7±21.7	66.4±52.2	59.8±57.4	49.4±28	79.4±63	133.8±132.1
10	49±30.2	42.2±41.1	139.3±139.3	51.6±51.2	78.2±75.8	131.7±131.6
11	42±26.8	20.9±21.4	177.1±162	-6.3±4.3	104.3±104.1	231.5±230.1
12	40.2±19	20.3±11.9	42.2±46.7	3.7±6.7	57±44.7	70±69.2
13	81.2±48.9	38.2±37.6	259.4±222.2	-4±4.1	164.1±159.3	347.3±343.5
14	34.5±31.8	5.3±11.6	138.6±137.3	-4.7±5.2	52.3±52.9	142.6±142.6
15	49±24	6.7±9.8	167.1±163.8	-6.4±4.2	47.8±42.3	116.6±114.5

[0679]

[0680] **srRNA 용량 범위 연구**

[0681] 본 발명의 하나의 실행에서는, Mamu A01 인디언 레서스 붉은 털 원숭이에서 srRNA 투여량 범위 연구를 수행하여 어떠한 srRNA 투여량이 NHP 면역원성 연구로 진행될지를 동정할 수 있다. 일례에서는, Mamu A01 인디언 레서스 붉은 털 원숭이에게 다중 Mamu A01 제한 에피토프를 포함하는 모델 항원을 코딩하는 srRNA 벡터를 IM 주사로 투여할 수 있다. 또 다른 예에서는, 하나의 그룹의 동물에서 백신 배수 림프절을 표적화하도록 IM 백신 주사 부위 근위에 항-CTLA-4 단클론 항체를 SC 투여할 수 있다. 면역 모니터링을 위해 초기 백신접종 후 2주마다 PBMC를 수집할 수 있다. 연구 아암(arm)을 하기에 기재한다(표 30).

[0682] **표 30:** 인디언 레서스 붉은 털 원숭이에서의 비-GLP RNA 투여량 범위 연구

그룹	프라임	부스트 1	부스트 2
1	srRNA-LNP (낮은 투여량)	srRNA-LNP (낮은 투여량)	srRNA-LNP (낮은 투여량)
2	srRNA-LNP (중간 투여량)	srRNA-LNP (중간 투여량)	srRNA-LNP (중간 투여량)
3	srRNA-LNP (높은 투여량)	srRNA-LNP (높은 투여량)	srRNA-LNP (높은 투여량)
4	srRNA-LNP (높은 투여량) + 항-CTLA-4	srRNA-LNP (높은 투여량) + 항-CTLA-4	srRNA-LNP (높은 투여량) + 항-CTLA-4

[0683]

[0684] * srRNA의 투여량 범위는 높은 투여량 ≤300 μg으로 결정됨.

[0685] **인디언 레서스 마카크에서의 면역원성 연구**

[0686] 항원 벡터를 사용하여 면역원성을 입증하기 위해 Mamu A01 인디언 레서스 마카크 (NHP)에서 백신 연구를 수행하였다. 도 34는 백신접종 전략을 도시한다. NHP의 3개 그룹을 ChAdV68.5-WTnt.MAG25mer로 면역화하였고, 여기서는 체크포인트 억제제 항-CTLA-4 항체 이필리뮤맙을 사용하거나 (그룹 5 & 6) 체크포인트 억제제를 사용하지 않았다 (그룹 4). 항체를 정맥내 (그룹 5) 또는 피하 (그룹 6) 투여하였다. 삼각형은 제0 & 32주에서의 ChAdV68 백신접종 (1e12 vp/동물)을 나타낸다. 원은 제0, 4, 12, 20, 28 및 32주에서의 알파바이러스 백신접종을 나타낸다.

[0687] chAdV-MAG 면역화 단독 (도 35 및 표 31A), IV 전달된 체크포인트 억제제와 chAdV-MAG 면역화 (도 36 및 표 31B), 및 SC 전달된 체크포인트 억제제와 chAdV-MAG 면역 (도 37 및 표 31C)에 대해, 면역화된 NHP에서의 CD8+ 항-에피토프 반응의 시간 코스가 제시되어 있다. 결과는, 영장류에서 ChAdV68 벡터가 CD8+ 반응을 효율적으로 프라이밍하고, 알파바이러스 벡터가 ChAdV68 백신 프라이밍 반응을 효율적으로 부스팅하고, IV 전달되든 SC 전달되든 체크포인트 억제제가 프라이밍 및 부스팅 반응 둘 다를 증폭시키고, 백신접종 후 재투여된 chAdV 벡터가 면역 반응을 효과적으로 부스팅함을 입증한다.

[0688] **표 31A:** chAdV-MAG가 투여된 레서스 마카크에서의 CD8+ 항-에피토프 반응 (그룹 4). 평균 SFC/1e6 비장세포 +/- 표준 오차가 나타나 있음

Wk	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
4	173±41.6	373.5±87.3	461.4±74.2	38.4±26.1	94.5±26	609.2±121.9
5	412.7±138.4	987.8±283.3	1064.4±266.9	85.6±31.2	367.2±135.2	1306.8±332.8
6	116.2±41.2	231.1±46.3	268.3±90.7	86.1±42	174.3±61	223.9±38.1
7	287.4±148.7	588.9±173.9	693.2±224.8	92.1±33.5	172.9±55.6	694.6±194.8
8	325.4±126.6	735.8±212	948.9±274.5	211.3±62.7	179.1±50	817.3±185.2
10	312±129.7	543.2±188.4	618.6±221.7	-5.7±4.1	136.5±51.3	309.9±85.6
11	248.5±81.1	348.7±129.8	581.1±205.5	-3.1±4.4	119±51.2	413.7±144.8
12	261.9±68.2	329.9±83	486.5±118.6	-1.2±5.1	132.8±31.8	350.9±69.3
13	389.3±167.7	1615.8±418.3	1244.3±403.6	1.3±8.1	522.5±155	1303.3±385.6
14	406.3±121.6	1616±491.7	1142.3±247.2	6.6±11.1	322.7±94.1	1048.6±215.6
15	446.8±138.7	1700.8±469.1	1306.3±294.4	43±24.5	421.2±87.9	1001.5±236.4
16	686.8±268.8	1979.5±541.7	1616.8±411.8	2.4±7.8	381.9±116.4	1152.8±352.7
17	375.8±109.3	1378.6±561.2	773.1±210.3	-1.4±4.3	177.6±93.7	691.7±245
18	255.9±99.7	1538.4±498.1	498.7±152.3	-5.3±3.3	26.2±13.4	413.9±164.8
19	133±62.6	955.9±456.8	491.1±121.8	-5.7±4.1	50.3±25.4	371.2±123.7
20	163.7±55.8	641.7±313.5	357.9±91.1	2.6±7.5	41.4±24.2	257.8±68.9
21	319.9±160.5	2017.1±419.9	1204.8±335.2	-3.7±5.1	268.1±109.6	924.1±301
22	244.7±105.6	1370.9±563.5	780.3±390	-3.6±5.1	118.2±68.1	473.3±249.3
23	176.7±81.8	1263.7±527.3	838.6±367.9	-5.7±4.1	73.6±49	480.9±163.9
24	236.5±92	1324.7±589.3	879.7±321	-0.4±5.7	104±53.1	498±135.8
25	136.4±52.6	1207.1±501.6	924±358.5	6.2±10.5	74.1±34.4	484.6±116.7
26	278.2±114.4	1645±661.7	1170.2±469.9	-2.9±5.7	80.6±55.8	784.4±214.1
27	159±56.8	961.7±547.1	783.6±366.4	-5±4.3	63.6±27.5	402.9±123.4
28	189.6±75.7	1073.1±508.8	668.3±312.5	-5.7±4.1	80.3±38.3	386.4±122
29	155.3±69.1	1102.9±606.1	632.9±235	34.5±24.2	80±35.5	422.5±122.9
30	160.2±59.9	859±440.9	455±209.1	-3±5.3	60.5±28.4	302.7±123.2
31	122.2±49.7	771.1±392.7	582.2±233.5	-5.7±4.1	55.1±27.3	295.2±68.3
32	119.3±28.3	619.4±189.7	566±222.1	-3.7±5.1	21.9±4.5	320.5±76.4
33	380.5±122	1636.1±391.4	1056.2±205.7	-5.7±4.1	154.5±38.5	988.4±287.7
34	1410.8±505.4	972.4±301.5	319.6±89.6	-4.8±4.2	141.1±49.8	1375.5±296.7
37	130.8±29.2	500±156.9	424.9±148.9	-3.5±4.7	77.7±24.6	207.1±42.4
38	167.7±54.8	1390.8±504.7	830.4±329.1	-5.5±4.1	111.8±43.2	516±121.7

[0689]

[0690] **표 31B:** IV 전달된 chAdV-MAG 플러스 항-CTLA4 항체 (이필리뮤맙)가 투여된 레서스 마카크에서의 CD8+ 항-에피토프 반응 (그룹 5). 평균 SFC/1e6 비장세포 +/- 표준 오차가 나타나 있음

Wk	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
4	1848.1±432.2	1295.7±479.7	1709.8±416.9	513.7±219.8	838.5±221.1	2514.6±246.5
5	1844.1±410.2	2367.5±334.4	1983.1±370.7	732.1±249.4	1429.7±275.3	2517.7±286.5
6	822.4±216.7	1131.2±194.7	796.8±185.8	226.8±70	802.2±101.4	913.5±222.7
7	1147.2±332.9	1066±311.2	1149.8±467.3	267.4±162.6	621.5±283.2	1552.2±395.1
8	1192.7±188.8	1461.5±237.7	1566.9±310.5	522.5±118.6	662.3±142.4	1706±216.7
10	1249±220.3	1170.6±227.7	1297.3±264.7	-0.3±4.4	551.8±90.5	1425.3±142.6
11	934.2±221.7	808±191.3	1003.1±293.4	1.9±4.3	364.2±76.6	1270.8±191.6
12	1106.2±216.6	896.7±190.7	1020.1±243.3	1.3±3.9	436.6±90	1222±155.4
13	2023.8±556.3	3696.7±1.7	2248.5±436.4	-4.5±3.5	2614±406.1	3700±0
14	1278.7±240	2639.5±387	1654.6±381.1	-6±2.1	988.8±197.9	2288.3±298.7
15	1458.9±281.8	2932.5±488.7	1893.4±499	74.6±15.6	1657.8±508.9	2709.1±428.7
16	1556.8±243	2143.8±295.2	2082.8±234.2	-5.8±2.5	1014.6±161.4	2063.7±86.7
17	1527±495.1	2213±677.1	1767.7±391.8	15.1±5.9	633.8±133.9	2890.8±433.9
18	1068.2±279.9	1940.9±204.1	1114.1±216.1	-5.8±2.5	396.6±77.6	1659.4±171.7
19	760.7±362.2	1099.5±438.4	802.7±192.5	-2.4±3.3	262.2±62.2	1118.6±224.2
20	696.3±138.2	954.9±198	765.1±248.4	-1.4±4.4	279.6±89.3	1139±204.5
21	1201.4±327.9	3096±1.9	1901±412.1	-5.8±2.5	1676.3±311.5	2809.3±195.8
22	1442.5±508.3	2944.7±438.6	1528.4±349.6	2.8±5.1	940.7±160.5	2306.3±218.6
23	1400.4±502.2	2757.1±452.9	1604.2±450.1	-5.1±2.3	708.1±162.6	2100.4±362.9
24	1351±585.1	2264.5±496	1080.6±253.8	0.3±6.5	444.2±126.4	1823.7±306.5
25	1211.5±505.2	2160.4±581.8	970.8±235.9	2.5±3.8	450.4±126.9	1626.2±261.3
26	1443±492.5	2485±588	1252.5±326.4	-0.2±6	360.2±92.3	2081.9±331.1
27	896.2±413.3	1686±559.5	751±192.1	-3.7±2.5	247.4±82.8	1364.1±232
28	1147.8±456.9	1912.1±417.1	930.3±211.4	-5.8±2.5	423.9±79.6	1649.3±315
29	1038.5±431.9	1915.2±626.1	786.8±205.9	23.5±8.3	462.8±64	1441.5±249.7
30	730.5±259.3	1078.6±211.5	699.1±156.2	-4.4±2.7	234.4±43.9	1160.6±112.6
31	750.4±328.3	1431±549.9	650.6±141.1	-5.2±3	243.4±56.4	868.9±142.8
32	581.4±227.7	1326.6±505.2	573.3±138	-3.2±4.2	160.8±49.2	936.4±110.4
33	2198.4±403.8	3093.4±123.3	2391.8±378.4	7.1±8.5	1598.1±343.1	2827.5±289.5
34	2654.3±337	2709.9±204.3	1297.5±291.4	0.4±4.2	1091.8±242.9	1924±245.7
37	846.8±301.7	1706.9±196	973.6±149.3	50.5±45.2	777.3±140.2	1478.8±94.3

[0691]

[0692] **표 31C:** SC 전달된 chAd-MAG 플러스 항-CTLA4 항체 (이필리뮤맙)가 투여된 레서스 마카크에서의 CD8+ 항-에피토

프 반응 (그룹 6). 평균 SFC/1e6 비장세포 +/- 표준 오차가 나타나 있음

Wk	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
4	598.3±157.4	923.7±306.8	1075.6±171.8	180.5±74.1	752.3±245.8	1955.3±444.4
5	842.2±188.5	1703.7±514.2	1595.8±348.4	352.7±92.3	1598.9±416.8	2163.7±522.1
6	396.4±45.3	728.3±232.7	503.8±151.9	282±69	463.1±135.7	555.2±191.5
7	584.2±177	838.3±254.9	1013.9±349.4	173.6±64.3	507.4±165.7	1222.8±368
8	642.9±134	1128.6±240.6	1259.1±163.8	366.1±72.8	726.7±220.9	1695.6±359.4
10	660.4±211.4	746.9±222.7	944.8±210.2	-1.2±1.9	523.4±230.7	787.3±308.3
11	571.2±162	609.4±194.3	937.9±186.5	-8.9±2.3	511.6±229.6	1033.3±315.7
12	485.3±123.7	489.4±142.7	919.3±214.1	-8.9±2.3	341.6±139.4	1394.7±432.1
13	986.9±154.5	2811.9±411.3	1687.7±344.3	-4.1±5.1	1368.5±294.2	2751±501.9
14	945.9±251.4	2027.7±492.8	1386.7±326.7	-5.7±2.8	708.9±277.1	1588.2±440.1
15	1075.2±322.4	2386±580.7	1606.3±368.1	-5.4±3.2	763.3±248.8	1896.5±507.8
16	1171.8±341.6	2255.1±439.6	1672.2±342.3	-7.8±2.4	1031.6±228.8	1896.4±419.9
17	1118.2±415.4	2156.3±476	1345.3±377.7	-1.1±6.7	573.7±118.8	1614.4±382.3
18	861.3±313.8	2668.2±366.8	1157.2±259.6	-8.9±2.3	481.2±164	1725.8±511.4
19	719.2±294.2	1447.2±285	968±294.5	-2.2±4.6	395.6±106.1	1199.6±289.2
20	651.6±184	1189.8±242.8	947.4±249.8	-8.9±2.3	355±106.3	1234.7±361.7
21	810.3±301.9	2576.2±283.7	1334±363.1	-8.9±2.3	892.2±305	1904.4±448.1
22	775±196.4	2949±409.7	1421.8±309.7	38±27.8	577±144.2	2330.6±572.3
23	584.9±240.2	1977.9±361.4	1209.8±405.1	-7.3±3.2	273.7±93.3	1430.6±363.9
24	485.4±194.4	1819.8±325.5	837.2±261.4	-3.4±4.1	234.4±71.1	943.9±243.3
25	452.3±175	2072±405.7	957.1±293.1	-8.9±2.3	163±43.2	1341.2±394.7
26	517.9±179.1	2616±567.5	1126.6±289	-8.3±2.3	199.9±89.2	1615.7±385.6
27	592.8±171.7	1838.3±372.4	749.3±170.4	-7.3±2.5	325.5±98.7	1110.7±308.8
28	793±228.5	1795.4±332.3	1068.7±210.3	2.5±4.1	553.1±144.3	1480.8±357.1
29	661.8±199.9	2140.6±599.3	1202.7±292.2	-8.7±2.8	558.9±279.2	1424.2±408.6
30	529.1±163.3	1528.2±249.8	840.5±218.3	-8.9±2.3	357.7±149.4	1029.3±335
31	464.8±152.9	1332.2±322.7	726.3±194.3	-8.9±2.3	354.3±158.6	884.4±282
32	612.9±175.3	1584.2±390.2	1058.3±219.8	-8.7±2.8	364.6±149.8	1388.8±467.3
33	1600.2±416.7	2597.4±367.9	2086.4±414.8	-6.3±3.3	893.8±266	2490.6±416.4
34	2814.6±376.2	2713.6±380.8	1888.8±499.4	-7.5±3.1	1288.9±438.9	2428.1±458.9
37	1245.9±471.7	1877.7±291.2	1606.6±441.9	14.2±13	1227.5±348.1	1260.7±342

[0693]

[0694] **인디언 레서스 마카크에서의 메모리 표현형화**

[0695] 레서스 마카크를 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer /VEE-MAG25mer srRNA 이종 프라임/부스트 요법으로 항-CTLA4와 함께 또는 이것 없이 면역화하고, 다시 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer로 부스팅하였다. 그룹을 최종 ChAdV68 투여 11개월 후 평가하였다 (연구 18개월). ELISpot를 기재된 바와 같이 수행하였다. 도 38 및 표 38은 면역화 전 (좌측 패널) 및 18개월 후 (우측 패널) 둘 다에 ELISpot에 의해 측정된 6개의 상이한 Mamu-A*01 제한 에피토프에 대한 세포 반응을 나타낸다. 제한 에피토프에 대한 반응의 검출은, 항원-특이적 메모리 반응이 ChAdV68/samRNA 백신 프로토콜에 의해 생성되었음을 입증한다.

[0696] 메모리를 평가하기 위해, 백신에서 코딩된 4개의 상이한 레서스 마카크 Mamu-A*01 부류 I 에피토프를 인식하는 CD8+ T-세포를 이중-색 Mamu-A*01 사량체 라벨링을 사용하여 모니터링하였고, 여기서 각각의 항원은 특유의 이중 양성 조합으로 나타나며, 단일 샘플 내의 모든 4개의 항원-특이적 집단의 동정을 가능하게 하였다. 메모리 세포 표현형화를 세포 표면 마커 CD45RA 및 CCR7로의 공동-염색에 의해 수행하였다. 도 39 및 표 39는, 4개의 상이한 Mamu-A*01 제한 에피토프를 인식하는 메모리 T-세포에 대한 조합 사량체 염색 및 CD45RA/CCR7 공동-염색의 결과를 나타낸다. T 세포 표현형을 또한 유동 세포계측법에 의해 평가하였다. 도 40은 연구 18개월에서의 4개의 Mamu-A*01 사량체+ CD8+ T-세포 집단의 합계 내에서의 메모리 세포 유형의 분포를 나타낸다. 메모리 세포는 하기와 같이 특성화되었다: CD45RA+CCR7+=미접촉, CD45RA+CCR7-=이펙터 (Teff), CD45RA-CCR7+=중심 메모리 (Tcm), CD45RA-CCR7-=이펙터 메모리 (Tem). 총체적으로, 결과는, 메모리 반응이, 이펙터, 중심 메모리, 및 이펙터 메모리 집단을 포함하여, 길게 지속되는 면역성을 나타내는 최종 부스트 후 적어도 1년에 검출되었음을 입증한다.

[0697] 표 38 프라이밍 전 및 메모리 평가 시점 (18개월) 둘 다에서의 각각의 동물에 대한 10^6 PBMC 당 평균 스팟 형성 세포 (SFC)

동물	프라이밍 전 기준선						18 개월					
	Tat TL8	Gag CM9	Env TL9	Env CL9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8	Gag CM9	Env TL9	Env CL9	Gag LW9	Pol SV9
1	1.7	0.0	0.0	5.0	0.0	13.7	683.0	499.2	1100.3	217.5	47.7	205.3
2	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	0.0	773.4	ND	1500.0	509.3	134.5	242.5
3	0.0	0.0	6.7	6.8	10.2	3.3	746.3	167.5	494.1	402.8	140.6	376.0
4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	47.6	1023.9	85.1	44.2	44.2	47.6
5	15.3	6.7	18.6	15.6	5.2	12.1	842.4	467.7	1500.0	805.9	527.8	201.8
6	3.1	0.0	0.0	15.5	6.9	5.3	224.3	720.3	849.0	296.9	32.4	121.9

[0698]

[0699] ND=기술적 배제로 인해 결정되지 않음

[0700] 표 39 CD8+ 생 세포 중 퍼센트 Mamu-A*01 사량체 양성

동물	Tat TL8	Gag CM9	Env TL9	Env CL9
1	0.42	0.11	0.19	0.013
2	0.36	0.048	0.033	0.00834
3	0.97	0.051	0.35	0.048
4	0.46	0.083	0.17	0.028
5	0.77	0.45	0.14	0.2
6	0.71	0.16	0.17	0.04

[0701]

[0702] **인디언 붉은털 원숭이의 비-GLP RNA 용량 범위 연구(고용량)**

[0703] 본 연구는 (a) ChAdV68.5WTnt.MAG25mer와 조합하여 상동 프라임/부스트 또는 비상동 프라임/부스트로서 300 μg의 용량으로 VEE-MAG25mer srRNA의 면역원성을 평가하고; (b) 300μg 용량에서 LNP1 대 LNP2를 사용하여 지질 나노입자에서 VEE-MAG25mer srRNA의 면역 반응을 비교하고; 그리고 (c) VEE-MAG25mer srRNA 및 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer 면역에 대한 T- 세포 반응의 동역학을 평가하도록 고안하였다.

[0704] 연구 부문을 면역원성을 입증하기 위해 Mamu-A*01 인디언 붉은털 원숭이에서 수행하였다. 붉은털 원숭이와 같은 비인간 영장류 종의 백신 면역원성은 인간의 백신 효능을 예측하기에 가장 좋은 방법입니다. 또한, 이 연구에 사용된 선별된 항원은 붉은털 원숭이, 특히 Mamu-A*01 MHC 부류 I 일배체형을 갖는 항원에서만 인식된다. Mamu-A*01 인디언 붉은털 원숭이는 다른 연구 부문 (그룹당 6 마리의 원숭이)에 무작위 배정되었고 다중 Mamu-A*01 제한된 항원을 포함하는 ChAdV68.5-WTnt.MAG25mer 또는 VEE-MAG25mer srRNA 코딩 모델 항원으로 양측에 IM 주사를 투여했다. 연구 부문은 다음과 같다.

[0705] 그룹 1에 대한 면역 모니터링을 위해 면역화 이전 및 초기 면역화 후 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24주에 PBMC를 수집하였다(비상동성 프라임/부스트). 그룹 2 및 3에 대한 면역 모니터링을 위해 면역화 이전 및 초기 면역화 후 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15주에 PBMC를 수집하였다(상동성 프라임/부스트).

[0706] 표 26 : 인디언 붉은털 원숭이에서의 비-GLP 면역원성 연구

그룹	프라임	부스트 1	부스트 2	부스트 3
1	ChAdV68.5WTnt .MAG25mer	VEE-MAG25mer srRNA -LNP2 (300 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP2 (300 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP2 (300 μg)
2	VEE-MAG25mer srRNA -LNP2 (300 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP2 (300 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP2 (300 μg)	
3	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (300 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (300 μg)	VEE-MAG25mer srRNA -LNP1 (300 μg)	

[0707]

[0708] **XIX. MHC/펩티드 표적-반응성 T 세포 및 TCR의 동정**

[0709] 표적 반응성 T 세포 및 TCR은 종양-관련 항원 또는 감염성 질병 관련 항원과 같은 본원에 기재된 임의의 항원을 포함하는 하나 이상의 항원/HLA 펩티드 쌍에 대해 동정된다.

[0710] T 세포를 환자의 혈액, 림프절, 또는 종양으로부터 단리할 수 있다. T 세포를, 예를 들어, 항원 -MHC 사량체 결

합 세포를 분류함으로써 또는 T 세포 및 항원-펄스화 항원 제시 세포의 시험관내 동시-배양에서 자극된 활성화된 세포를 분류함으로써, 항원-특이적 T 세포 풍부화시킬 수 있다. 항원-로딩된 사량체를 포함한 항원-특이적 T 세포 동정을 위한 다양한 시약 및 다른 MHC-기반 시약이 당해 분야에 공지되어 있다.

[0711] 항원-특이적 T 세포의 TCR의 단일 세포 서열분석에 의해 항원-관련 알파-베타(또는 감마-델타) TCR 이량체를 동정할 수 있다. 대안적으로, 항원-특이적 T 세포의 벌크 TCR 서열분석을 수행할 수 있고, 당해 분야에 공지된 TCR 짝형성 방법을 사용하여 높은 매칭 확률을 갖는 알파-베타 쌍을 결정할 수 있다.

[0712] 대안적으로 또는 추가로, 건강한 공여체로부터의 미접촉 T 세포의 시험관내 프라이밍을 통해 항원-특이적 T 세포를 얻을 수 있다. PBMC, 림프절, 또는 제대혈로부터 얻어진 T 세포를 항원-펄스화 항원 제시 세포에 의해 반복적으로 자극하여 항원-경험 T 세포의 분화를 프라이밍할 수 있다. 이어서, TCR을 환자로부터 항원-특이적 T 세포에 대해 상기에 기재된 바와 같이 유사하게 동정할 수 있다.

[0713] **XX. ChAdV68 벡터에서 E4 결손의 생산성 향상 입증**

[0714] 개선된 바이러스 생산성을 위해 ChAdV68 아데노바이러스 벡터의 클론을 선택하였다. 모델 TSNA 카세트 MAG를 발현하는 빠르게 성장하는/적합한 ChAdV68 바이러스를 플라크 분리 동안 선택하고 아래에 설명된 대로 분석하였다.

[0715] **재료 및 방법**

[0716] **ChAdV68 플라크 분리**

[0717] ChAdV68-MAG 바이러스의 연속 희석액 (10^{-2} 내지 10^{-9})을 만들고 1e6 세포/ 60 mM 플레이트로 시딩된 HEK293A (ThermoFisher 카탈로그 번호 R70507) 세포에 100 uL를 도말하였다. 감염 24시간 후 배지를 제거하고 감염된 세포를 DMEM/1.25% 아가로스로 덮고 플라크를 10-15일 동안 성장하도록 하였다. 이 기간 동안 72개의 바이러스 플라크가 선택되었다. 바이러스는 0.5 mL의 DMEM/5% FBS 배지에서 밤새 용출되었고, 용출의 절반 (0.25 mL)은 24웰 플레이트의 1e5 세포/웰에 접종된 293A 세포를 재감염시키는 데 사용되었다. 바이러스는 증폭되어 293A 세포에 감염되었다. 빠르게 성장하는 클론은 400 mL 293F (ThermoFisher 카탈로그 번호 A14528) 현탁액 배양에서 바이러스 생산을 위해 선택되었다. 바이러스를 2X CsCl 구배 정제로 정제하고 3회 투석하여 ARM 완충액 (25 mM NaCl, 20mm Tris pH 8.0, 2.5% 글리세롤)으로 제형화하였다. 바이러스 입자 역가는 56 C에서 0.1% SDS 용해 후 260 nm 측정에서의 흡광도에 의해 결정되었다. 감염 역가는 항-캡시드 면역염색 분석을 사용하여 결정되었다.

[0718] **차세대 서열분석**

[0719] QiAmp 바이러스 DNA 키트 (Qiagen)를 사용하여 정제된 바이러스로부터 DNA를 정제하고 Illumina 플랫폼을 사용하여 NGS에 적용하였다.

[0720] **클론 생산성의 MOI 평가**

[0721] 0.1 IU의 MOI에서 정제된 바이러스를 사용하여 제어된 감염을 설정하고 96시간 동안 인큐베이션하였다. 감염 단위는 세포 용해물에서 측정되었다. 생산을 플라크가 아닌 선별된 바이러스 (풀)와 비교하였다.

[0722] **예방접종**

[0723] Balb/c 암컷 마우스에 100 uL 부피로 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (서열 번호: 2) 또는 ChAdV68-MAG-E4결손된 (서열 번호: 57; "MAG E4 델타" 및 "ChAdV68-MAG-E4")의 $1x10^{9}$ 또는 $1x10^{10}$ 바이러스 입자 (VP), 양측 근육내 주사 (다리 당 50 uL)를 주사하였다.

[0724] Mamu-A*01 인도 붉은털 원숭이는 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer ("ChAdV68-CMV-MAG"; 서열 번호: 2; E4 결손 또는 TET 반응 요소 없음) 또는 ChAdV68-E4d-CMT-MAG(서열번호:71;E4 결손 및 CMT TET 반응 요소[아래 확인])의 $1x10^{12}$ 바이러스 입자 (주사당 $5x10^{11}$ 바이러스 입자)로 대퇴사두근 내로의 양측 근육내 주사로서 면역화시켰다. 원숭이는 주사 당일 50 mg의 항-CTLA4 항체 (이필리무맙) SC를 투여받았다.

[0725]

ChAdV68-E4d-CMT-MAG; 서열번호 : 64

CATCATCAATAATATACCTCAAACTTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAGGA
AGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGTTG
CGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGAA
ATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGCCA
TTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTATTT
GCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCCGC
GTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTCC
AGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACTT
TGAAAGTAGGGATAACAGGGTAATGACATTGATTATTGACTAGTTGTTAATAGTAATCAATTACGGGGTCA
TTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCC
AACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTG
ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTC
CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGAC
TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACC
AATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTT
GTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCG
GTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGT
GATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAACGCCATCCACGCTGTTTTGAC

[0726]

CTCCATAGAAGACAGCGATCGCGCCACCATGGCCGGGATGTTCCAGGCACTGTCCGAAGGCTGCACACCCT
ATGATATTAACCAGATGCTGAATGTCCTGGGAGACCACCAGGTCTCTGGCCTGGAGCAGCTGGAGAGCATC
ATCAACTTCGAGAAGCTGACCGAGTGGACAAGCTCCAATGTGATGCCTATCCTGTCCCCACTGACCAAGGG
CATCCTGGGCTTCGTGTTTACCCTGACAGTGCCTTCTGAGCGGGGCCTGTCTTGCATCAGCGAGGCAGACGC
AACCACACCAGAGTCCGCCAATCTGGGCGAGGAGATCCTGTCTCAGCTGTACCTGTGGCCCCGGGTGACAT
ATCACTCCCCTTCTTACGCCTATCACCAGTTCGAGCGGAGAGCCAAGTACAAGAGACACTTCCCAGGCTTT
GGCCAGTCTCTGCTGTTCGGCTACCCCGTGTACGTGTTCGGCGATTGCGTGCAGGGCGACTGGGATGCCATC
CGGTTTAGATACTGCGCACCACCTGGATATGCACTGCTGAGGTGTAACGACACCAATTATTCCGCCCTGCTG
GCAGTGGGCGCCCTGGAGGGCCCTCGCAATCAGGATTGGCTGGGCGTGCCAAGGCAGCTGGTGACACGCA
TGCAGGCCATCCAGAACGCAGGCCTGTGCACCCTGGTGGCAATGCTGGAGGAGACAATCTTCTGGCTGCAG
GCCTTTCTGATGGCCCTGACCGACAGCGGCCCCAAGACAAACATCATCGTGGATTCCCAGTACGTGATGGG
CATCTCCAAGCCTTCTTTCCAGGAGTTTGTGGACTGGGAGAACGTGAGCCCAGAGCTGAATTCCACCGATC
AGCCATTCTGGCAGGCAGGAATCCTGGCAAGGAACCTGGTGCCTATGGTGGCCACAGTGCAGGGCCAGAA
TCTGAAGTACCAGGGCCAGAGCCTGGTCATCAGCGCCTCCATCATCGTGTTTAACCTGCTGGAGCTGGAGG
GCGACTATCGGGACGATGGCAACGTGTGGGTGCACACCCCACTGAGCCCCAGAACACTGAACGCCTGGGT
GAAGGCCGTGGAGGAGAAGAAGGGCATCCCAGTGCACCTGGAGCTGGCCTCCATGACCAATATGGAGCTG
ATGTCTAGCATCGTGCACCAGCAGGTGAGGACATACGGACCCGTGTTCATGTGCCTGGGAGGCCTGCTGAC
CATGGTGGCAGGAGCCGTGTGGCTGACAGTGCGGGTGCTGGAGCTGTTCAGAGCCGCCCAGCTGGCCAAC
GATGTGGTGCTGCAGATCATGGAGCTGTGCGGAGCAGCCTTTCGCCAGGTGTGCCACACCACAGTGCCATG
GCCCAATGCCTCCCTGACCCCCAAGTGGAACAATGAGACAACACAGCCTCAGATCGCCAACTGTAGCGTGT
ACGACTTCTTCGTGTGGCTGCACTACTATAGCGTGAGGGATACCCTGTGGCCCCGCGTGACATACCACATG
AATAAGTACGCCTATCACATGCTGGAGAGGCGCGCCAAGTATAAGAGAGGCCCTGGCCCAGGCGCAAAGT
TTGTGGCAGCATGGACCCTGAAGGCCGCCGCCGGCCCCGGCCCCGGCCAGTATATCAAGGCTAACAGTAAG
TTCATTGGAATCACAGAGCTGGGACCCGGACCTGGATAATGAGTTTAAACTCCCATTTAAATGTGAGGGTT
AATGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAA
AAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTT
AACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTA
AAACCTCTACAAATGTGGTAAAATAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGAGTGAGTAGTGTTCTGGGGCGGG
GGAGGACCTGCATGAGGGCCAGAATAACTGAAATCTGTGCTTTTCTGTGTGTTGCAGCAGCATGAGCGGAA
GCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTCAGCCCTTATCTGACGGGGCGTCTCCCCTCCTGGGCGGGAGTGCGT
CAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCCCGTGCAGCCCGCGAACTCTTCAACCCTGACCTATGC
AACCCTGAGCTCTTCGTCGTTGGACGCAGCTGCCGCCGCAGCTGCTGCATCTGCCGCCAGCGCCGTGCGCG
GAATGGCCATGGGCGCCGGCTACTACGGCACTCTGGTGGCCAACTCGAGTTCCACCAATAATCCCGCCAGC
CTGAACGAGGAGAAGCTGTTGCTGCTGATGGCCCAGCTCGAGGCCTTGACCCAGCGCCTGGGCGAGCTGAC
CCAGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGCAGACGCGGGCCGCGGTTGCCACGGTGAAATCCAAATAAAAAATG
AATCAATAAATAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAACACAGAGTCTGAATCTTTATTTGATTTTTCGCGCGC
GGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTGGATCTTTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGG
GCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCTCCATTGCAGGGCCTCGTG
CTCGGGGGTGGTGTTGTAAATCACCCAGTCATAGCAGGGGCGCAGGGCATGGTGTTGCACAATATCTTTGA
GGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAGCCCTTTGGTGTAGGTGTTTACAAATCTGTTGAGCTGGGAGGGATGC
ATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGCGATGTTACCGCCCAGATCCCGCCT
GGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGCACTTGGGGAATTTATCATGCAACTTGG
AAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCTTTGTGCCCGCCCAGGTTTTCCATGCACTCATCCATGATG
ATGGCGATGGGCCCGTGGGCGGCGGCCTGGGCAAAGACGTTTCGGGGGTCGGACACATCATAGTTGTGGTC
CTGGGTGAGGTCATCATAGGCCATTTTAATGAATTTGGGGCGGAGGGTGCCGGACTGGGGGACAAAGGTTC
CCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCCTCACAGATCTGCATCTCCCAGGCTTTGAGCTCGGAGGGGGGGATC
ATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAACACGGTTTCCGGGGCGGGGGAGATGAGCTGGGCCGAAAGCAAGT
TCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAGCCGGTGGGGCCGTAGATGACCCCGATGACCGGCTGCAGGTGGTA
GTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCTCCCGGAGGAGGGGGCCACCTCGTTCATCATCTCGCGCACGTGCA
TGTTCTCGCGCACCAGTTCCGCCAGGAGGCGCTCTCCCCCCAGGGATAGGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAG
TTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAGGGTTTGTTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCC
CAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGACGGCTG
CGGGAGTAGGGCACCAGACGATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGGGTCCGGTCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCC
GCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGCGCGCCGGGCTGGGCGCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGG
CTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTCCCGATCGGCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCAATTGACCATGAG
TTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTTGGAAGTCTGCCCGCAGGCGG
GACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACGGACTCGGGGGCGTAGGCGTCCG
CGCCGCAGTGGGCGCAGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTGAGGTCGGGCTGGTCGGGGTCAAAAAC
CAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTTTGGTCTCCATGAGCTCGTGTCCCCGCTGGGTGACA
AAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACCGACTTTATGGGCCGGTCCTCGAGCGGTGTGCCGCGGTCCTCCTC
GTAGAGGAACCCCGCCCACTCCGAGACGAAAGCCCGGGTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCCACGTGGGAC
GGGTAGCGGTCGTTGTCCACCAGCGGGTCCACCTTTTCCAGGGTATGCAAACACATGTCCCCCTCGTCCACA
TCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTCCCGGCCGGGGGGGTATAAAAGG
GTGCGGGTCCCTGCTCGTCCTCACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCAGGAGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATT
CCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGTCAGTTTCTAGAAACGAGGAGGATTTGATATTG
ACGGTGCCGGCGGAGATGCCTTTCAAGAGCCCCTCGTCCATCTGGTCAGAAAAGACGATCTTTTTGTTGTCG
AGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGGAGCTTGGCGATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTT

[0727]

TTCCTTGTCGGCGCGCTCCTTGGCGGCGATGTTGAGCTGCACGTACTCGCGCGCCACGCACTTCCATTCGGG
GAAGACGGTGGTCAGCTCGTCGGGCACGATTCTGACCTGCCAGCCCCGATTATGCAGGGTGATGAGGTCCA
CACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCATTAGTCCAGCAGAGGCGTCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAG
GGGGGCAGGGGGTCCAGCATGACCTCGTCGGGGGGGTCGGCATCGATGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGGT
CGGGGTCAAAGTAGCTGATGGAAGTGGCCAGATCGTCCAGGGCAGCTTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGC
GCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTGCCCCAGGGCATGGGATGGGTAAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAG
ATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGAGGATGCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCCCCCGCGGATGCT
GGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGGCGAGGAGCCCCGGGCCCAGGTTGGTGCGACTGGGC
TTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGGAAAATGGCATGCGAGTTGGAGGAGATGGTGGGCCTTTGGAAGAT
GTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGTCCGACCGAGTCGCGGATGAAGTGGGCGTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCG
ACGAGCTCGGCGGTGACTAGGACGTCCAGAGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCCTGGATGATGTCATACTTGAG
CTGTCCCTTTTGTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGAAGGAACTCTTCGCGGTCCTTCCAGTACTCTTCGAGGGG
GAACCCGTCCTGATCTGCACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGC
CCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGGGCGGCCTTGCGCAGGGAGGTGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTC
CCTGACCATGACCTTGAGGAACTGGTGCTTGAAGTCGATATCGTCGCAGCCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGA
AGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAACATCGTTGAAGAGGATCTTGCCCGCG
CGGGGCATAAAGTTGCGAGTGATGCGGAAAGGTTGGGGCACCTCGGCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGC
GAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCCACGATGTAGAGTTCCACGAATCGCGGACGGCCCT
TGACGTGGGGCAGTTTCTTGAGCTCCTCGTAGGTGAGCTCGTCGGGGTCGCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGC
GCCCAGTCGGCGAGATGGGGGTTGGCGCGGAGGAAGGAAGTCCAGAGATCCACGGCCAGGGCGGTTTGCA
GACGGTCCCGGTACTGACGGAACTGCTGCCCGACGGCCATTTTTTCGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGG
GGGTCCCCGTGCCAGCGATCCCATTTGAGCTGGAGGGCGAGATCGAGGGCGAGCTCGACGAGCCGGTCGT
CCCCGGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGACGAGCTGCTTGCCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTT
TCCACATCGTAGGTGAGGAAGAGCCTTTCGGTGCGAGGATGCGAGCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCCTG
CCACCAATTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAATGCCGACGGCGCGCCGAACACTCGTGCT
TGTGTTTATACAAGCGGCCACAGTGCTCGCAACGCTGCACGGGATGCACGTGCTGCACGAGCTGTACCTGA
GTTCCTTTGACGAGGAATTTCAGTGGGAAGTGGAGTCGTGGCGCCTGCATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGG
TGGTCGGCCTGGCCCTCTTCTGCCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGCCCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGAC
CTCGGCGCGAGCGGGTCGGAGAGCGAGGACGAGGGCGCGCAGGCCGGAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGC
TGCGGAGTCAGGTCAGTGGGCAGCGGCGGCGCGCGGTTGACTTGCAGGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGA
GGTCCAGATGGTACTTGATCTCCACCGCGCCATTGGTGGCGACGTCGATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCT
GGGGTGTGACCACCGTCCCCCGTTTCTTCTTGGGCGGCTGGGGCGACGGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTA
GAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGCCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGGGCCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGG
CACGTCGGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCGGAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGA
CGGTTGACGTCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAGGCCACGGGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAG
TTCGACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCCTGCCGCAGGATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTC
CTGGTAGGCGATCTCGGTCATGAACTGCTCGATCTCCTCCTCTTGAAGGTCTCCGCGGCCGGCGCGCTCCAC
GGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGGCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGA
CGCGGCTGTAGACCACGACGCCCTCGGGATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCAC
GTGGCGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGAGGCGCTGGTAGAGGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCG
GTGACGAAGAAATACATGATCCAGCGGCGGAGCGGCATCTCGCTGACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTC
CATGGCCTCGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCT
CCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGCGCGCACCTCGCGCTCGAAGGCCCCCGGGAGTTCCTCCACT
TCCTCTTCTTCCTCCTCCACTAACATCTCTTCTACTTCCTCCTCAGGCGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGC
CTGCGTCGCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCGATGAAGCGCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCAT
GGTCTCGGTGACGGCGCGCCCGTCCTCGCGGGGCCGCAGCGTGAAGACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGC
CGGGGGGGTCCCCGTTGGGCAGGGAGAGGGCGCTGACGATGCATCTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCG
CGCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATCTGAAAACCGCTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGC
AGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACGGTTTCTTCTGGCGGGTCATGTTGGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTG
CTGGTGATGAAGTTGAAATAGGCGGTTCTGAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCC
GGCTTGCTGGATGCGCAGACGGTCGGCCATGCCCCAGGCGTGGTCCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGT
AGTCCTGCATGAGCCGCTCCACGGGCACCTCCTCCTCGCCCGCGCGGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAG
CCGCGCTGGGGCTGGACGAGCGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTCGGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGG
TGAGGGTGGTCTGGAAGTCATCAAAGTCGACGAAGCGGTGGTAGGCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCA
GTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGACGCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGT
AGGCGCGCGTGTCGAAGATGTAGTCGTTGCAGGTGCGCACCAGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGG
CGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCTCGGTGGCGGGGGCGCCGGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTG
CGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACT
CGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGTTCATGGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGG
CGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTATACGGGCAAAAACGAAAGCGGTCAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGA
GGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTACCCCGGTTCGAATCTCGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAA
CGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAAGCCTGCACCAACCCTCCAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTG
CAACTTTTTTTTGGAGGCCGGATGAGACTAGTAAGCGCGGAAAGCGGCCGACCGCGATGGCTCGCTGCCGT
AGTCTGGAGAAGAATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGCCCCGGTTCGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTA
ACGAGGGCGTGGCTGCCCCGTCGTTTCCAAGACCCCATAGCCAGCCGACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCC
CCTCTTTTGTTTTGTTTGTTTTTGCCAGATGCATCCCGTACTGCGGCAGATGCGCCCCCACCACCCTCCACCG
CAACAACAGCCCCCTCCACAGCCGGCGCTTCTGCCCCCGCCCCAGCAGCAACTTCCAGCCACGACCGCCGC

GGCCGCCGTGAGCGGGGCTGGACAGAGTTATGATCACCAGCTGGCCTTGGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCG
CGCCTGGGGGCGTCGTCGCCGGAGCGGCACCCGCGCGTGCAGATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACG
TGCCCAAGCAGAACCTGTTCAGAGACAGGAGCGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGCGCGGCCCGGTTCCA
CGCGGGGCGGGAGCTGCGGCGCGGCCTGGACCGAAAGAGGGTGCTGAGGGACGAGGATTTCGAGGCGGA
CGAGCTGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCGCACGTGGCCGCGGCCAACCTGGTCACGGCGTACGAGCAG
ACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTCCAAAAATCCTTCAACAACCACGTGCGCACCCTGATCGCGCGCGAGG
AGGTGACCCTGGGCCTGATGCACCTGTGGGACCTGCTGGAGGCCATCGTGCAGAACCCCACCAGCAAGCCG
CTGACGGCGCAGCTGTTCCTGGTGGTGCAGCATAGTCGGGACAACGAAGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAA
TATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTCCTGGACCTGGTGAACATTCTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGC
GCGGGCTGCCGCTGTCCGAGAAGCTGGCGGCCATCAACTTCTCGGTGCTGAGTTTGGGCAAGTACTACGCT
AGGAAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGGTTTTACATGCGCA
TGACCCTGAAAGTGCTGACCCTGAGCGACGATCTGGGGGTGTACCGCAACGACAGGATGCACCGTGCGGT
GAGCGCCAGCAGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCAGGAGCTGATGCATAGTCTGCAGCGGGCCCTGACCGGG
GCCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACATGGGCGCGGACCTGCACTGGCAGCCCAGCCGCCGGGCCT
TGGAGGCGGCGGCAGGACCCTACGTAGAAGAGGTGGACGATGAGGTGGACGAGGAGGGCGAGTACCTGG
AAGACTGATGGCGCGACCGTATTTTTGCTAGATGCAACAACAACAGCCACCTCCTGATCCCGCGATGCGGG
CGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACGCATCATG
GCGCTGACGACCCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAGCCCCAGGCCAACCGGCTCTCGGCCATCCTGGA
GGCCGTGGTGCCCTCGCGCTCCAACCCCACGCACGAGAAGGTCCTGGCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGA
ACAAGGCCATCCGCGGCGACGAGGCCGGCCTGGTGTACAACGCGCTGCTGGAGCGCGTGGCCCGCTACAA
CAGCACCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGCATGGTGACCGACGTGCGCGAGGCCGTGGCCCAGCGCGAG
CGGTTCCACCGCGAGTCCAACCTGGGATCCATGGTGGCGCTGAACGCCTTCCTCAGCACCCAGCCCGCCAA
CGTGCCCCGGGGCCAGGAGGACTACACCAACTTCATCAGCGCCCTGCGCCTGATGGTGACCGAGGTGCCCC
AGAGCGAGGTGTACCAGTCCGGGCCGGACTACTTCTTCCAGACCAGTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAAC
CTGAGCCAGGCTTTCAAGAACTTGCAGGGCCTGTGGGGCGTGCAGGCCCCGGTCGGGGACCGCGCGACGG
TGTCGAGCCTGCTGACGCCGAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGGTGGCCCCCTTCACGGACAGCGGCAGC
ATCAACCGCAACTCGTACCTGGGCTACCTGATTAACCTGTACCGCGAGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGA
CGAGCAGACCTACCAGGAGATCACCCACGTGAGCCGCGCCCTGGGCCAGGACGACCCGGGCAACCTGGAA
GCCACCCTGAACTTTTTGCTGACCAACCGGTCGCAGAAGATCCCGCCCCAGTACGCGCTCAGCACCGAGGA
GGAGCGCATCCTGCGTTACGTGCAGCAGAGCGTGGGCCTGTTCCTGATGCAGGAGGGGGCCACCCCCAGCG
CCGCGCTCGACATGACCGCGCGCAACATGGAGCCCAGCATGTACGCCAGCAACCGCCCGTTCATCAATAAA
CTGATGGACTACTTGCATCGGGCGGCCGCCATGAACTCTGACTATTTCACCAACGCCATCCTGAATCCCCAC
TGGCTCCCGCCGCCGGGGTTCTACACGGGCGAGTACGACATGCCCGACCCCAATGACGGGTTCCTGTGGGA
CGATGTGGACAGCAGCGTGTTCTCCCCCCGACCGGGTGCTAACGAGCGCCCCTTGTGGAAGAAGGAAGGC
AGCGACCGACGCCCGTCCTCGGCGCTGTCCGGCCGCGAGGGTGCTGCCGCGGCGGTGCCCGAGGCCGCCA
GTCCTTTCCCGAGCTTGCCCTTCTCGCTGAACAGTATCCGCAGCAGCGAGCTGGGCAGGATCACGCGCCCG
CGCTTGCTGGGCGAAGAGGAGTACTTGAATGACTCGCTGTTGAGACCCGAGCGGGAGAAGAACTTCCCCAA
TAACGGGATAGAAAGCCTGGTGGACAAGATGAGCCGCTGGAAGACGTATGCGCAGGAGCACAGGGACGAT
CCCCGGGCGTCGCAGGGGGCCACGAGCCGGGGCAGCGCCGCCCGTAAACGCCGGTGGCACGACAGGCAGC
GGGGACAGATGTGGGACGATGAGGACTCCGCCGACGACAGCAGCGTGTTGGACTTGGGTGGGAGTGGTAA
CCCGTTCGCTCACCTGCGCCCCCGTATCGGGCGCATGATGTAAGAGAAACCGAAAATAAATGATACTCACC
AAGGCCATGGCGACCAGCGTGCGTTCGTTTCTTCTCTGTTGTTGTTGTATCTAGTATGATGAGGCGTGCGTA
CCCGGAGGGTCCTCCTCCCTCGTACGAGAGCGTGATGCAGCAGGCGATGGCGGCGGCGGCGATGCAGCCC
CCGCTGGAGGCTCCTTACGTGCCCCCGCGGTACCTGGCGCCTACGGAGGGGCGGAACAGCATTCGTTACTC
GGAGCTGGCACCCTTGTACGATACCACCCGGTTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATCGCCTCGC
TGAACTACCAGAACGACCACAGCAACTTCCTGACCACCGTGGTGCAGAACAATGACTTCACCCCCACGGAG
GCCAGCACCCAGACCATCAACTTTGACGAGCGCTCGCGGTGGGGCGGCCAGCTGAAAACCATCATGCACA
CCAACATGCCCAACGTGAACGAGTTCATGTACAGCAACAAGTTCAAGGCGCGGGTGATGGTCTCCCGCAAG
ACCCCCAATGGGGTGACAGTGACAGAGGATTATGATGGTAGTCAGGATGAGCTGAAGTATGAATGGGTGG
AATTTGAGCTGCCCGAAGGCAACTTCTCGGTGACCATGACCATCGACCTGATGAACAACGCCATCATCGAC
AATTACTTGGCGGTGGGGCGGCAGAACGGGGTGCTGGAGAGCGACATCGGCGTGAAGTTCGACACTAGGA
ACTTCAGGCTGGGCTGGGACCCCGTGACCGAGCTGGTCATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCTTTCCAT
CCCGATATTGTCTTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACCGAGAGCCGCCTCAGCAACCTGCTGGGCAT
TCGCAAGAGGCAGCCCTTCCAGGAAGGCTTCCAGATCATGTACGAGGATCTGGAGGGGGGCAACATCCCC
GCGCTCCTGGATGTCGACGCCTATGAGAAAAGCAAGGAGGATGCAGCAGCTGAAGCAACTGCAGCCGTAG
CTACCGCCTCTACCGAGGTCAGGGGCGATAATTTTGCAAGCGCCGCAGCAGTGGCAGCGGCCGAGGCGGCT
GAAACCGAAAGTAAGATAGTCATTCAGCCGGTGGAGAAGGATAGCAAGAACAGGAGCTACAACGTACTAC
CGGACAAGATAAACACCGCCTACCGCAGCTGGTACCTAGCCTACAACTATGGCGACCCCGAGAAGGGCGT
GCGCTCCTGGACGCTGCTCACCACCTCGGACGTCACCTGCGGCGTGGAGCAAGTCTACTGGTCGCTGCCCG
ACATGATGCAAGACCCGGTCACCTTCCGCTCCACGCGTCAAGTTAGCAACTACCCGGTGGTGGGCGCCGAG
CTCCTGCCCGTCTACTCCAAGAGCTTCTTCAACGAGCAGGCCGTCTACTCGCAGCAGCTGCGCGCCTTCACC
TCGCTTACGCACGTCTTCAACCGCTTCCCCGAGAACCAGATCCTCGTCCGCCCGCCCGCGCCCACCATTACC
ACCGTCAGTGAAAACGTTCCTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTGCCGCTGCGCAGCAGTATCCGGGGAGT
CCAGCGCGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGCCCCTACGTCTACAAGGCCCTGGGCATAGTCG
CGCCGCGCGTCCTCTCGAGCCGCACCTTCTAAATGTCCATTCTCATCTCGCCCAGTAATAACACCGGTTGGG
GCCTGCGCGCGCCCAGCAAGATGTACGGAGGCGCTCGCCAACGCTCCACGCAACACCCCGTGCGCGTGCGC
GGGCACTTCCGCGCTCCCTGGGGCGCCCTCAAGGGCCGCGTGCGGTCGCGCACCACCGTCGACGACGTGAT

[0728]

[0729]

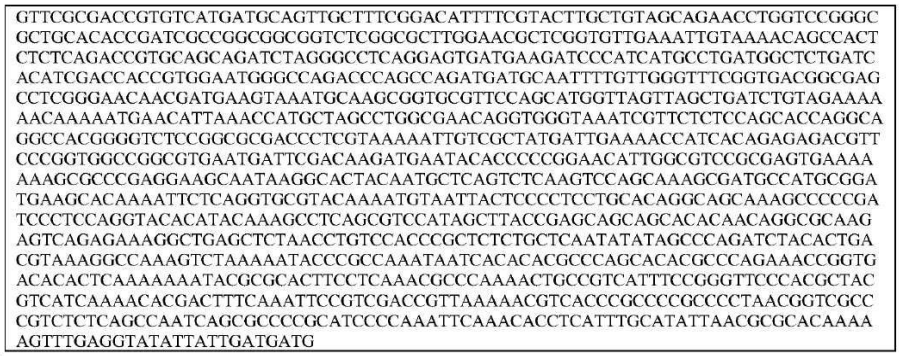
CGACCAGGTGGTGGCCGACGCGCGCAACTACACCCCCGCCGCCGCGCCCGTCTCCACCGTGGACGCCGTCA
TCGACAGCGTGGTGGCCGACGCGCGCCGGTACGCCCGCGCCAAGAGCCGGCGGCGGCGCATCGCCCGGCG
GCACCGGAGCACCCCCGCCATGCGCGCGGCGCGAGCCTTGCTGCGCAGGGCCAGGCGCACGGGACGCAGG
GCCATGCTCAGGGCGGCCAGACGCGCGGCTTCAGGCGCCAGCGCCGGCAGGACCCGGAGACGCGCGGCCA
CGGCGGCGGCAGCGGCCATCGCCAGCATGTCCCGCCCGCGGCGAGGGAACGTGTACTGGGTGCGCGACGC
CGCCACCGGTGTGCGCGTGCCCGTGCGCACCCGCCCCCCTCGCACTTGAAGATGTTCACTTCGCGATGTTGA
TGTGTCCCAGCGGCGAGGAGGATGTCCAAGCGCAAATTCAAGGAAGAGATGCTCCAGGTCATCGCGCCTG
AGATCTACGGCCCTGCGGTGGTGAAGGAGGAAAGAAAGCCCCGCAAAATCAAGCGGGTCAAAAAGGACA
AAAAGGAAGAAGAAAGTGATGTGGACGGATTGGTGGAGTTTGTGCGCGAGTTCGCCCCCCGGCGGCGCGT
GCAGTGGCGCGGGCGGAAGGTGCAACCGGTGCTGAGACCCGGCACCACCGTGGTCTTCACGCCCGGCGAG
CGCTCCGGCACCGCTTCCAAGCGCTCCTACGACGAGGTGTACGGGGATGATGATATTCTGGAGCAGGCGGC
CGAGCGCCTGGGCGAGTTTGCTTACGGCAAGCGCAGCCGTTCCGCACCGAAGGAAGAGGCGGTGTCCATCC
CGCTGGACCACGGCAACCCCACGCCGAGCCTCAAGCCCGTGACCTTGCAGCAGGTGCTGCCGACCGCGGCG
CCGCGCCGGGGGGTTCAAGCGCGAGGGCGAGGATCTGTACCCCACCATGCAGCTGATGGTGCCCAAGCGCC
AGAAGCTGGAAGACGTGCTGGAGACCATGAAGGTGGACCCGGACGTGCAGCCCGAGGTCAAGGTGCGGCC
CATCAAGCAGGTGGCCCCGGGCCTGGGCGTGCAGACCGTGGACATCAAGATTCCCACGGAGCCCATGGAA
ACGCAGACCGAGCCCATGATCAAGCCCAGCACCAGCACCATGGAGGTGCAGACGGATCCCTGGATGCCAT
CGGCTCCTAGTCGAAGACCCCGGCGCAAGTACGGCGCGGCCAGCCTGCTGATGCCCAACTACGCGCTGCAT
CCTTCCATCATCCCCACGCCGGGCTACCGCGGCACGCGCTTCTACCGCGGTCATACCAGCAGCCGCCGCCG
CAAGACCACCACTCGCCGCCGCCGTCGCCGCACCGCCGCTGCAACCACCCCTGCCGCCCTGGTGCGGAGAG
TGTACCGCCGCGGCCGCGCACCTCTGACCCTGCCGCGCGCGCGCTACCACCCGAGCATCGCCATTTAAACT
TTCGCCTGCTTTGCAGATCAATGGCCCTCACATGCCGCCTTCGCGTTCCCATTACGGGCTACCGAGGAAGAA
AACCGCGCCGTAGAAGGCTGGCGGGGAACGGGATGCGTCGCCACCACCACCGGCGGCGGCGCGCCATCAG
CAAGCGGTTGGGGGGAGGCTTCCTGCCCGCGCTGATCCCCATCATCGCCGCGGCGATCGGGGCGATCCCCG
GCATTGCTTCCGTGGCGGTGCAGGCCTCTCAGCGCCACTGAGACACACTTGGAAACATCTTGTAATAAACC
AATGGACTCTGACGCTCCTGGTCCTGTGATGTGTTTTCGTAGACAGATGGAAGACATCAATTTTTCGTCCCT
GGCTCCGCGACACGGCACGCGGCCGTTCATGGGCACCTGGAGCGACATCGGCACCAGCCAACTGAACGGG
GGCGCCTTCAATTGGAGCAGTCTCTGGAGCGGGCTTAAGAATTTCGGGTCCACGCTTAAAACCTATGGCAG
CAAGGCGTGGAACAGCACCACAGGGCAGGCGCTGAGGGATAAGCTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAA
GGTGGTCGATGGGCTCGCCTCGGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGCGGCAG
ATCAACAGCCGCCTGGACCCGGTGCCGCCCGCCGGCTCCGTGGAGATGCCGCAGGTGGAGGAGGAGCTGC
CTCCCCTGGACAAGCGGGGCGAGAAGCGACCCCGCCCCGATGCGGAGGAGACGCTGCTGACGCACACGGA
CGAGCCGCCCCCGTACGAGGAGGCGGTGAAACTGGGTCTGCCCACCACGCGGCCCATCGCGCCCCTGGCCA
CCGGGGTGCTGAAACCCGAAAAGCCCGCGACCCTGGACTTGCCTCCTCCCCAGCCTTCCCGCCCCTCTACA
GTGGCTAAGCCCCTGCCGCCGGTGGCCGTGGCCCGCGCGCGACCCGGGGGCACCGCCCGCCCTCATGCGAA
CTGGCAGAGCACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGAGTGCAGAGTGTGAAGCGCCGCCGCTGCTATTAAA
CCTACCGTAGCGCTTAACTTGCTTGTCTGTGTGTGTATGTATTATGTCGCCGCCGCCGCTGTCCACCAGAAG
GAGGAGTGAAGAGGCGCGTCGCCGAGTTGCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCCAGTGGGCGTACA
TGCACATCGCCGGACAGGACGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTTGCCCGCGCCACAGAC
ACCTACTTCAGTCTGGGGAACAAGTTTAGGAACCCCACGGTGGCGCCCACGCACGATGTGACCACCGACCG
CAGCCAGCGGCTGACGCTGCGCTTCGTGCCCGTGGACCGCGAGGACAACACCTACTCGTACAAAGTGCGCT
ACACGCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCAGCACCTACTTTGACATCCGCGGCGTGCTG
GATCGGGGCCCTAGCTTCAAACCCTACTCCGGCACCGCCTACAACAGTCTGGCCCCCAAGGGAGCACCCAA
CACTTGTCAGTGGACATATAAAGCCGATGGTGAAACTGCCACAGAAAAAACCTATACATATGGAAATGCAC
CCGTGCAGGGCATTAACATCACAAAAGATGGTATTCAACTTGGAACTGACACCGATGATCAGCCAATCTAC
GCAGATAAAACCTATCAGCCTGAACCTCAAGTGGGTGATGCTGAATGGCATGACATCACTGGTACTGATGA
AAAGTATGGAGGCAGAGCTCTTAAGCCTGATACCAAAATGAAGCCTTGTTATGGTTCTTTTGCCAAGCCTA
CTAATAAAGAAGGAGGTCAGGCAAATGTGAAAACAGGAACAGGCACTACTAAAGAATATGACATAGACAT
GGCTTTCTTTGACAACAGAAGTGCGGCTGCTGCTGGCCTAGCTCCAGAAATTGTTTTGTATACTGAAAATGT
GGATTTGGAAACTCCAGATACCCATATTGTATACAAAGCAGGCACAGATGACAGCAGCTCTTCTATTAATT
TGGGTCAGCAAGCCATGCCCAACAGACCTAACTACATTGGTTTCAGAGACAACTTTATCGGGCTCATGTAC
TACAACAGCACTGGCAATATGGGGGTGCTGGCCGGTCAGGCTTCTCAGCTGAATGCTGTGGTTGACTTGCA
AGACAGAAACACCGAGCTGTCCTACCAGCTCTTGCTTGACTCTCTGGGTGACAGAACCCGGTATTTCAGTAT
GTGGAATCAGGCGGTGGACAGCTATGATCCTGATGTGCGCATTATTGAAAATCATGGTGTGGAGGATGAAC
TTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGATGCTGTTGGCAGAACAGATACTTATCAGGGAATTAAGGCTAATGGAA
CTGATCAAACCACATGGACCAAAGATGACAGTGTCAATGATGCTAATGAGATAGGCAAGGGTAATCCATTC
GCCATGGAAATCAACATCCAAGCCAACCTGTGGAGGAACTTCCTCTACGCCAACGTGGCCCTGTACCTGCC
CGACTCTTACAAGTACACGCCGGCCAATGTTACCCTGCCCACCAACACCAACACCTACGATTACATGAACG
GCCGGGTGGTGGCGCCCTCGCTGGTGGACTCCTACATCAACATCGGGGCGCGCTGGTCGCTGGATCCCATG
GACAACGTGAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGGCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGG
GCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAATTTTTCGCCATCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCGG
GTCCTACACCTACGAGTGGAACTTCCGCAAGGACGTCAACATGATCCTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACC
TGCGCACGGACGGGGCCTCCATCTCCTTCACCAGCATCAACCTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACA
ACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAACGACTACCTCTCG
GCGGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAACGCCACCAACGTGCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTG
GGCCGCCTTCCGCGGCTGGTCCTTCACGCGTCTCAAGACCAAGGAGACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCG
ACCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATCCCCTACCTCGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGA

AGGTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTCAGCTGGCCCGGCAACGACCGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTC
GAAATCAAGCGCACCGTCGACGGCGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCC
TGGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACGTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGC
ATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCCAGCCCATGAGCCGCCAGGTGGTGGACGAGGTCAACTACAAGGACTA
CCAGGCCGTCACCCTGGCCTACCAGCACAACAACTCGGGCTTCGTCGGCTACCTCGCGCCCACCATGCGCC
AGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCCTACCCGCTCATCGGCAAGAGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAG
AAAAAGTTCCTCTGCGACAGGGTCATGTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTC
ACCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTATGCCAACTCCGCCCACGCGCTAGACATGAATTTCGAAGTCGACCC
CATGGATGAGTCCACCCTTCTCTATGTTGTCTTCGAAGTCTTCGACGTCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCG
CGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTGCGCACCCCCTTCTCGGCCGGTAACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTC
TTGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCCGGCGAGCAGGAGCTCAGGGCCATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGC
CCTACTTCCTGGGCACCTTCGATAAGCGCTTCCCGGGATTCATGGCCCCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCG
TCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACAC
CTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTTCTCGGACGAGCGCCTCAAGCAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGG
GCCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGCCACCGAGGACCGCTGCGTCACCCTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTG
CAGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCGGGCTCTTCTGCTGCATGTTCCTGCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGAC
CGCCCCATGGACAAGAACCCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGCCCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCA
GGTGGAACCCACCCTGCGCCGCAACCAGGAGGCGCTCTACCGCTTCCTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCG
CTCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAGGCCACCGCCTTCGACCGCATGAATCAAGACATGTAAACCGTGTGTG
TATGTTAAATGTCTTTAATAAACAGCACTTTCATGTTACACATGCATCTGAGATGATTTATTTAGAAATCGA
AAGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATGGCCCGCGGGCAGGGACACGTTGCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCAC
TTGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGGGCAGCGGGGTGTCGGGGAAGGAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAG
TTGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGGCGCGGAGATCTTGAAATCGCAGTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGG
AGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCGGGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTC
GCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAGGTCCTCGGCGTTGGCCATCCCGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTG
CCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGGGCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGG
CCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGTACATGGCCTTCATGAAAGCCTCCAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCT
TGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAGGACTTGCTAGAGAACTGGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGC
ACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGCCCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGC
CCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTCGCCACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTC
TGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCGCAGCTTGCCCTCGGCCTCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGC
GCACCCGGTGCACTCCCAGTTCTTGTGGGCGATCTGGGAATGCGCGTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGC
CCATCATGGTGGTCAGGGTCTTGTTGCTAGTGAAGGTCAGCGGAATGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACA
GGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGCTGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCC
ACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAGTCATGATTTCCATACCCTTCTCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCT
CATAGGGTTCTTCACCATCATCTTAGCGCTAGCAGCCGCGGCCAGGGGGTCGCTCTCGTCCAGGGTCTCAA
AGCTCCGCTTGCCGTCCTTCTCGGTGATCCGCACCGGGGGGTAGCTGAAGCCCACGGCCGCCAGCTCCTCCT
CGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGTCCTGGCTGACGTCCTGCAGGACCACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTT
CTTGGGCGGCAGCGGCGGCGGAGATGTTGGAGATGGCGAGGGGGAGCGCGAGTTCTCGCTCACCACTACT
ATCTCTTCCTCTTCTTGGTCCGAGGCCACGCGGCGGTAGGTATGTCTCTTCGGGGGCAGAGGCGGAGGCGA
CGGGCTCTCGCCGCCGCGACTTGGCGGATGGCTGGCAGAGCCCCTTCCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCCGGC
GGCGCTCTGACTGACTTCCTCCGCGGCCGGCCATTGTGTTCTCCTAGGGAGGAACAACAAGCATGGAGACT
CAGCCATCGCCAACCTCGCCATCTGCCCCCACCGCCGACGAGAAGCAGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAA
CCGCCCCGCCGCCCAGCCCCGCCACCTCCGACGCGGCCGTCCCAGACATGCAAGAGATGGAGGAATCCATC
GAGATTGACCTGGGCTATGTGACGCCCGCGGAGCACGAGGAGGAGCTGGCAGTGCGCTTTTCACAAGAAG
AGATACACCAAGAACAGCCAGAGCAGGAAGCAGAGAATGAGCAGAGTCAGGCTGGGCTCGAGCATGACG
GCGACTACCTCCACCTGAGCGGGGGGGAGGACGCGCTCATCAAGCATCTGGCCCGGCAGGCCACCATCGTC
AAGGATGCGCTGCTCGACCGCACCGAGGTGCCCCTCAGCGTGGAGGAGCTCAGCCGCGCCTACGAGTTGA
ACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCCCAAGCGCCAGCCCAATGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAAC
TTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCGAGGCCCTGGCCACCTACCACATCTTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCC
GTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGACGCCCTTTTCAACCTGGGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGAT
ATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCCAAGATCTTCGAGGGTCTGGGCAGCGACGAGACTCGGGCCGCGAACGC
TCTGCAAGGAGAAGGAGGAGAGCATGAGCACCACAGCGCCCTGGTCGAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGG
CTGGCGGTGCTCAAACGCACGGTCGAGCTGACCCATTTCGCCTACCCGGCTCTGAACCTGCCCCCCAAAGT
CATGAGCGCGGTCATGGACCAGGTGCTCATCAAGCGCGCGTCGCCCATCTCCGAGGACGAGGGCATGCAA
GACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGTGGTCAGCGACGAGCAGCTGGCCCGGTGGCTGGGTCCTAATGCTAGTC
CCCAGAGTTTGGAAGAGCGGCGCAAACTCATGATGGCCGTGGTCCTGGTGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTG
CGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGACCCTGCGCAAGGTCGAGGAGAACCTGCACTACCTCTTCAGGCACGG
GTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTGACCAACCTGGTCTCCTACATGGGCATCTTGC
ACGAGAACCGCCTGGGGCAGAACGTGCTGCACACCACCCTGCGCGGGGAGGCCCGGCGCGACTACATCCG
CGACTGCGTCTACCTCTACCTCTGCCACACCTGGCAGACGGGCATGGGCGTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGG
AGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAGCTCCTGCAGAAGAACCTCAAGGGTCTGTGGACCGGGTTCGACGA
GCGCACCACCGCCTCGGACCTGGCCGACCTCATTTTCCCCGAGCGCCTCAGGCTGACGCTGCGCAACGGCC
TGCCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTGCAAAACTTTCGCTCTTTCATCCTCGAACGCTCCGGAATCCTGC
CCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGACTTCGTGCCGCTGACCTTCCGCGAGTGCCCCCCGCCGCTGTGGA
GCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGGCCAACTACCTGGCCTACCACTCGGACGTGATCGAGGACGTCAGCGGC
GAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCGCACCGCTCCCTGGCCTGCAACCCCCA

[0730]

[0731]

GCTGCTGAGCGAGACCCAGATCATCGGCACCTTCGAGTTGCAAGGGCCCAGCGAAGGCGAGGGTTCAGCC
GCCAAGGGGGGTCTGAAACTCACCCCGGGGCTGTGGACCTCGGCCTACTTGCGCAAGTTCGTGCCCGAGGA
CTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGAGGACCAATCCCATCCGCCCAAGGCCGAGCTGTCGGCCTGCG
TCATCACCCAGGGGGCGATCCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAGAAATCCCGCCAAGAATTCTTGCTGAAA
AAGGGCCGCGGGGTCTACCTCGACCCCCAGACCGGTGAGGAGCTCAACCCCGGCTTCCCCCAGGATGCCCC
GAGGAAACAAGAAGCTGAAAGTGGAGCTGCCGCCCGTGGAGGATTTGGAGGAAGACTGGGAGAACAGCA
GTCAGGCAGAGGAGGAGGAGATGGAGGAAGACTGGGACAGCACTCAGGCAGAGGAGGACAGCCTGCAAG
ACAGTCTGGAGGAAGACGAGGAGGAGGCAGAGGAGGAGGTGGAAGAAGCAGCCGCCGCCAGACCGTCGT
CCTCGGCGGGGGAGAAAGCAAGCAGCACGGATACCATCTCCGCTCCGGGTCGGGGTCCCGCTCGACCACA
CAGTAGATGGGACGAGACCGGACGATTCCCGAACCCCACCACCCAGACCGGTAAGAAGGAGCGGCAGGGA
TACAAGTCCTGGCGGGGGCACAAAAACGCCATCGTCTCCTGCTTGCAGGCCTGCGGGGGCAACATCTCCTT
CACCCGGCGCTACCTGCTCTTCCACCGCGGGGTGAACTTTCCCCGCAACATCTTGCATTACTACCGTCACCT
CCACAGCCCCTACTACTTCCAAGAAGAGGCAGCAGCAGCAGAAAAAGACCAGCAGAAAACCAGCAGCTAG
AAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGGTGGACTGAGGATCGCGGCGAACGAGCCGGCGCAAACCCGGGAGCT
GAGGAACCGGATCTTTCCCACCCTCTATGCCATCTTCCAGCAGAGTCGGGGGCAGGAGCAGGAACTGAAAG
TCAAGAACCGTTCTCTGCGCTCGCTCACCCGCAGTTGTCTGTATCACAAGAGCGAAGACCAACTTCAGCGC
ACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTACTGCGCGCTCACTCTTAAAGAGTAGCCCGCGCCCGC
CCAGTCGCAGAAAAAGGCGGGAATTACGTCACCTGTGCCCTTCGCCCTAGCCGCCTCCACCCATCATCATG
AGCAAAGAGATTCCCACGCCTTACATGTGGAGCTACCAGCCCCAGATGGGCCTGGCCGCCGGTGCCGCCCA
GGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCCCGCGATGATCTCACGGGTGAATGACATCCGCG
CCCACCGAAACCAGATACTCCTAGAACAGTCAGCGCTCACCGCCACGCCCCGCAATCACCTCAATCCGCGT
AATTGGCCCGCCGCCCTGGTGTACCAGGAAATTCCCCAGCCCACGACCGTACTACTTCCGCGAGACGCCCA
GGCCGAAGTCCAGCTGACTAACTCAGGTGTCCAGCTGGCGGGCGGCGCCACCCTGTGTCGTCACCGCCCCG
CTCAGGGTATAAAGCGGCTGGTGATCCGGGGCAGAGGCACACAGCTCAACGACGAGGTGGTGAGCTCTTC
GCTGGGTCTGCGACCTGACGGAGTCTTCCAACTCGCCGGATCGGGGAGATCTTCCTTCACGCCTCGTCAGG
CCGTCCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCTCGCAGCCCCGCTCGGGTGGCATCGGCACTCTCCAGTTCGTGGAGG
AGTTCACTCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGCTCCCCCGGCCACTACCCGGACGAGTTCATCCCGA
ACTTCGACGCCATCAGCGAGTCGGTGGACGGCTACGATTGAAACTAATCACCCCCTTATCCAGTGAAATAA
AGATCATATTGATGATGATTTTACAGAAATAAAAAATAATCATTTGATTTGAAATAAAGATACAATCATAT
TGATGATTTGAGTTTAACAAAAAAATAAAGAATCACTTACTTGAAATCTGATACCAGGTCTCTGTCCATGTT
TTCTGCCAACACCACTTCACTCCCCTCTTCCCAGCTCTGGTACTGCAGGCCCCGGCGGGCTGCAAACTTCCT
CCACACGCTGAAGGGGATGTCAAATTCCTCCTGTCCCTCAATCTTCATTTTATCTTCTATCAGATGTCCAAA
AAGCGCGTCCGGGTGGATGATGACTTCGACCCCGTCTACCCCTACGATGCAGACAACGCACCGACCGTGCC
CTTCATCAACCCCCCCTTCGTCTCTTCAGATGGATTCCAAGAGAAGCCCCTGGGGGTGTTGTCCCTGCGACT
GGCCGACCCCGTCACCACCAAGAACGGGGAAATCACCCTCAAGCTGGGAGAGGGGGTGGACCTCGATTCC
TCGGGAAAACTCATCTCCAACACGGCCACCAAGGCCGCCGCCCCTCTCAGTTTTTCCAACAACACCATTTCC
CTTAACATGGATCACCCCTTTTACACTAAAGATGGAAAATTATCCTTACAAGTTTCTCCACCATTAAATATA
CTGAGAACAAGCATTCTAAACACACTAGCTTTAGGTTTTGGATCAGGTTTAGGACTCCGTGGCTCTGCCTTG
GCAGTACAGTTAGTCTCTCCACTTACATTTGATACTGATGGAAACATAAAGCTTACCTTAGACAGAGGTTTG
CATGTTACAACAGGAGATGCAATTGAAAGCAACATAAGCTGGGCTAAAGGTTTAAAATTTGAAGATGGAG
CCATAGCAACCAACATTGGAAATGGGTTAGAGTTTGGAAGCAGTAGTACAGAAACAGGTGTTGATGATGCT
TACCCAATCCAAGTTAAACTTGGATCTGGCCTTAGCTTTGACAGTACAGGAGCCATAATGGCTGGTAACAA
AGAAGACGATAAACTCACTTTGTGGACAACACCTGATCCATCACCAAACTGTCAAATACTCGCAGAAAATG
ATGCAAAACTAACACTTTGCTTGACTAAATGTGGTAGTCAAATACTGGCCACTGTGTCAGTCTTAGTTGTAG
GAAGTGGAAACCTAAACCCCATTACTGGCACCGTAAGCAGTGCTCAGGTGTTTCTACGTTTTGATGCAAAC
GGTGTTCTTTTAACAGAACATTCTACACTAAAAAAATACTGGGGGTATAGGCAGGGAGATAGCATAGATGG
CACTCCATATACCAATGCTGTAGGATTCATGCCCAATTTAAAAGCTTATCCAAAGTCACAAAGTTCTACTAC
TAAAAATAATATAGTAGGGCAAGTATACATGAATGGAGATGTTTCAAAACCTATGCTTCTCACTATAACCC
TCAATGGTACTGATGACAGCAACAGTACATATTCAATGTCATTTTCATACACCTGGACTAATGGAAGCTATG
TTGGAGCAACATTTGGGGCTAACTCTTATACCTTCTCATACATCGCCCAAGAATGAACACTGTATCCCACCC
TGCATGCCAACCCTTCCCACCCCACTCTGTGGAACAAACTCTGAAACACAAAATAAAATAAAGTTCAAGTG
TTTTATTGATTCAACAGTTTTACAGGATTCGAGCAGTTATTTTTCCTCCACCCTCCCAGGACATGGAATACA
CCACCCTCTCCCCCCGCACAGCCTTGAACATCTGAATGCCATTGGTGATGGACATGCTTTTGGTCTCCACGT
TCCACACAGTTTCAGAGCGAGCCAGTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAAACCCTCCGGGCACTCCCGCATC
TGCACCTCACAGCTCAACAGCTGAGGATTGTCCTCGGTGGTCGGGATCACGGTTATCTGGAAGAAGCAGAA
GAGCGGCGGTGGGAATCATAGTCCGCGAACGGGATCGGCCGGTGGTGTCGCATCAGGCCCCGCAGCAGTC
GCTGCCGCCGCCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCAGGGGGTCCGGGTCCAGGGACTCCCTCAGCATGATGCCC
ACGGCCCTCAGCATCAGTCGTCTGGTGCGGCGGCGCAGCAGCGCATGCGGATCTCGCTCAGGTCGCTGCA
GTACGTGCAACACAGAACCACCAGGTTGTTCAACAGTCCATAGTTCAACACGCTCCAGCCGAAACTCATCG
CGGGAAGGATGCTACCCACGTGGCCGTCGTACCAGATCCTCAGGTAAATCAAGTGGTGCCCCCTCCAGAAC
ACGCTGCCCACGTACATGATCTCCTTGGGCATGTGGCGGTTCACCACCTCCCGGTACCACATCACCCTCTGG
TTGAACATGCAGCCCCGGATGATCCTGCGGAACCACAGGGCCAGCACCGCCCCGCCCGCCATGCAGCGAA
GAGACCCCGGGTCCCGGCAATGGCAATGGAGGACCCACCGCTCGTACCCGTGGATCATCTGGGAGCTGAA
CAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGGCATATGCTCATGCATCTCTTCAGCACTCTCAACTCCTCGGGGGTCAA
AACCATATCCCAGGGCACGGGGAACTCTTGCAGGACAGCGAACCCCGCAGAACAGGGCAATCCTCGCACA
GAACTTACATTGTGCATGGACAGGGTATCGCAATCAGGCAGCACCGGGTGATCCTCCACCAGAGAAGCGC
GGGTCTCGGTCTCCTCACAGCGTGGTAAGGGGGCCGGCCGATACGGGTGATGGCGGGACGCGGCTGATCGT

[0732]

GTTCGCGACCGTGTCATGATGCAGTTGCTTTCGGACATTTTCGTACTTGCTGTAGCAGAACCTGGTCCGGGC
GCTGCACACCGATCGCCGGCGGCGGTCTCGGCGCTTGGAACGCTCGGTGTTGAAATTGTAAAACAGCCACT
CTCTCAGACCGTGCAGCAGATCTAGGGCCTCAGGAGTGATGAAGATCCCATCATGCCTGATGGCTCTGATC
ACATCGACCACCGTGGAATGGGCCAGACCCAGCCAGATGATGCAATTTTGTTGGGTTTCGGTGACGGCGAG
CCTCGGGAACAACGATGAAGTAAATGCAAGCGGTGCGTTCCAGCATGGTTAGTTAGCTGATCTGTAGAAAA
AACAAAAATGAACATTAAACCATGCTAGCCTGGCGAACAGGTGGGTAAATCGTTCTCTCCAGCACCAGGCA
GGCCACGGGGTCTCCGGCGCGACCCTCGTAAAAATTGTCGCTATGATTGAAAACCATCACAGAGAGACGTT
CCCGGTGGCCGGCGTGAATGATTCGACAAGATGAATACACCCCCGGAACATTGGCGTCCGCGAGTGAAAA
AAAGCGCCCGAGGAAGCAATAAGGCACTACAATGCTCAGTCTCAAGTCCAGCAAAGCGATGCCATGCGGA
TGAAGCACAAAATTCTCAGGTGCGTACAAAATGTAATTACTCCCCTCCTGCACAGGCAGCAAAGCCCCCGA
TCCCTCCAGGTACACATACAAAGCCTCAGCGTCCATAGCTTACCGAGCAGCAGCACACAACAGGCGCAAG
AGTCAGAGAAAGGCTGAGCTCTAACCTGTCCACCCGCTCTCTGCTCAATATATAGCCCAGATCTACACTGA
CGTAAAGGCCAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAATAATCACACACGCCCAGCACACGCCCAGAAACCGGTG
ACACACTCAAAAAAATACGCGCACTTCCTCAAACGCCCAAAACTGCCGTCATTTCCGGGTTCCCACGCTAC
GTCATCAAAACACGACTTTCAAATTCCGTCGACCGTTAAAAACGTCACCCGCCCCGCCCCTAACGGTCGCC
CGTCTCTCAGCCAATCAGCGCCCCGCATCCCCAAATTCAAACACCTCATTTGCATATTAACGCGCACAAAA
AGTTTGAGGTATATTATTGATGATG

[0733] **면역 모니터링 마우스**

[0734] 림프구를 면역화된 마우스의 갓 수확한 비장 및 림프절로부터 단리하였다. 제조업체의 지침에 따라 GentleMACS

조직 해리기를 사용하여 페니실린 및 스트렙토마이신 (완전 RPMI)이 포함된 10% 소 태아 혈청을 포함하는 RPMI에서 조직을 해리하였다. 2-5x10^6 세포/mL의 밀도에서 새로 분리된 림프구를 10 uM의 표시된 펩티드와 함께 2시간 동안 인큐베이션하였다. 2시간 후, 브레펠딘 A를 5 ug/ml의 농도로 첨가하고 세포를 추가 4시간 동안 자극제와 함께 인큐베이션하였다. 자극 후, 생존 세포는 제조업체의 프로토콜에 따라 고정 가능한 생존 염료 eFluor780으로 표지되었고 1:400 희석에서 항-CD8 APC (클론 53-6.7, BioLegend)로 염색되었다. 항-IFNg PE (클론 XMG1.2, BioLegend)는 세포내 염색을 위해 1:100에서 사용되었다. 샘플은 Attune NxT 유세포분석기 (Thermo Scientific)에서 수집되었다. FlowJo를 사용하여 유세포 분석 데이터를 플롯하고 분석하였다. 항원-특이적 반응의 정도를 평가하기 위해, CD8+ 세포의 퍼센트 IFNg+ 및 총 IFNg+ 세포 수/1x10^6 생세포 둘 모두가 각각의 펩티드 자극제에 대한 반응으로 계산되었다.

[0735] **면역 모니터링 NHP**

[0736] PBMC는 림프구 분리 배지 (LSM, MP Biomedicals) 및 LeucoSep 분리 튜브 (Greiner Bio-One)를 사용하여 프라임 백신 접종 후 표시된 시간에 단리되었고 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI에 재현탁되었다. 죽은 세포와 세포 사멸 세포를 배제하기 위해 요오드화 프로피듐 염색을 사용하여 Attune NxT 유세포 분석기 (Thermo Fisher)에서 세포를 계수하였다. 그런 다음 세포를 후속 분석을 위해 살아있는 세포의 적절한 농도로 조정하였다. 연구에서 각 원숭이에 대해 T 세포 반응은 ELISpot 또는 유세포 분석 방법을 사용하여 측정되었다. 6개의 다른 붉은털원숭이 원숭이 Mamu-A*01 부류 I 에피토프에 대한 T 세포 반응은 생체외 효소-결합 면역스폿 (ELISpot) 분석을 사용하여 IFN-감마와 같은 사이토카인의 유도를 측정함으로써 PBMC에서 모니터링되었다. 원숭이 IFNg ELISpotPLUS 키트 (MABTECH)를 사용하여 ELISPOT 조화 지침 {DOI: 10.1038/nprot.2015.068}에 따라 ELISpot 분석을 수행하였다. 200,000개의 PBMC를 96-웰 IFNg 항체 코팅 플레이트에서 16시간 동안 10uM의 표시된 펩티드와 함께 인큐베이션하였다. 알칼리성 포스파타제를 사용하여 스폿을 개발하였다. 반응 시간을 10분으로 측정하고 수돗물 아래에서 플레이트를 작동시켜 종료하였다. AID vSpot Reader Spectrum을 사용하여 스폿을 계산하였다. ELISPOT 분석의 경우 포화가 >50%인 우물은 "너무 많아 셀 수 없음"으로 기록되었다. 복제 웰의 편차가 > 10%인 샘플은 분석에서 제외되었다. 다음 공식을 사용하여 웰 컨플루언시에 대해 스폿 카운트를 수정하였다: 스폿 수 + 2 x %컨플루언스/[100% - %컨플루언스]). 음성 배경은 항원 자극 웰에서 음성 펩티드 자극 웰의 스폿 카운트를 빼서 수정하였다. 마지막으로, 셀 수 없을 정도로 많다고 표시된 웰은 가장 가까운 100단위로 반올림하여 관찰된 가장 높은 수정 값으로 설정되었다.

[0737] **결과**

[0738] 모델 TSNA 카세트 MAG (ChAdV68.5WTnt.MAG25mer; 서열 번호: 2)를 발현하는 급속 성장/적합 ChAdV68 바이러스는 기재된 바와 같이 플라크 분리 동안에 선택되었다. 원래의 75개 플라크 중 33개는 CPE (세포변성 효과)의 일부 징후로 표시되는 바이러스를 생성하고 8개 중 8개는 상당한 플라크 수 또는 배양 7일 후 플라크의 크기로 표시되는 나머지보다 더 빠르게 성장하였다. 빠르게 성장하는 클론은 400 mL 293F (ThermoFisher 카탈로그 번호 A14528) 현탁액 배양에서 바이러스 생산을 위해 선택되었다. 감염 단위 (IU) 역가는 8개 클론에 대해 결정되었다. **도 25**에 나타낸 바와 같이, 선택된 모든 클론은 정제되지 않은 풀링된 바이러스 기준 이상에서 IU 역가를 나타내었다. 클론 1, 24, 및 60은 정제되지 않은 풀링된 바이러스 참조에 비해 IU 역가가 9배 이상 증가하는 것으로 나타났다.

[0739] 클론 1, 24, 및 60 (가장 생산적인 클론 3개)을 NGS에 의해 추가로 분석하고 각각이 E4 영역에 결실을 포함하는 것으로 나타났다. 클론 중 2개 (클론 1A 및 클론 24)는 E4orf2-E4orf4 (**도 26**), 구체적으로 야생형 ChAdV68 바이러스 (서열 번호: 1)의 34,916 내지 35,642 bp 사이에서 동일한 727 bp 돌연변이를 공유하였다. 클론 60은 E4orf1-E4orf3 영역 (34,980-36,516)에서 결손되었지만, 결손은 더 컸다 (1539 bp). 이러한 결손을 기반으로 Orf 2 및 3 결손 (34,979-35,642)은 Orf 2 및 3 결손이 생산성 향상에 기여함을 시사하는 두 클론 세트에 공통이다.

[0740] 3개의 E4 결실된 바이러스 벡터를 생성하여 클론 1A 및 24에서 결실된 E4 영역 부분을 결실시키고 이의 원래의 비-E4 결실된 벡터와 비교하였다. 선택된 벡터는 1) 카세트 또는 조절 영역이 없는 ChAdV-Empty ("빈") (프로모터 또는 폴리-A) 2) ChAdV68.5WTnt.GFP (서열 번호: 13; "GFP"), 및 3) ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (서열 번호 2; "MAG")이다. 그것들은 모두 서열 AC_000011.1 E1 (nt577 내지 3403) 및 E3 결손된 (nt 27,125-31,825) [서열 번호: 1])을 기반으로 한다. 이들은 동일한 벡터와 비교되었지만 우리가 식별한 (서열 번호: 1의 34,916 내지 35,642); ChAdV68-Empty-E4결손된 (서열 번호: 59; "E4 델타"), ChAdV68-GFP-E4결손된 (서열 번호: 58; "GFP E4 델타"), 및 ChAdV68-MAG-E4결손된 (서열 번호: 57; "MAG E4 Delta" 및 "ChAdV68-MAG-E4")에서 각각 E4 영역

에서 결손되었다. 이 6개의 벡터를 만들고 바이러스 입자 (VP) 및 감염 단위 (IU) 역가를 결정하였다. 생산성은 400 mL 생산 규모에서 평가되었다. **도 27**에 나타낸 바와 같이, 각각의 비교에서 E4 결손된 버전은 증가된 바이러스 입자 역가 (왼쪽 패널) 및 감염 단위 역가 (오른쪽 패널)를 나타내었다.

[0741] MAG 카세트의 발현을 E4 결손된 벡터와 삭제되지 않은 벡터 사이에서 비교하였다. **도 28**에 나타낸 바와 같이, ChAdV68.5WTnt.MAG25mer ("MAG") 및 ChAdV68-MAG-E4결손된 ("MAG-E4") 바이러스로 감염된 HEK293F 세포 용해물에 대한 웨스턴 분석은 E4 결손된 바이러스가 비 E4-결손된 바이러스에 비해 발현된 MAG 카세트의 수준이 더 높다는 것을 나타낸다.

[0742] 이어서, 마우스를 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer ("ChAdV68-MAG") 및 E4-결손된 대응물 ChAdV68-MAG-E4결손된 ("ChAdV68-E4델타")와 비교하여 면역화시켰다. T 세포 반응은 AH1 펩티드로 자극한 후 ICS에 의한 IFN-감마 생산에 대해 분석되었다. **도 42a** 및 **표 41a**에 나타낸 바와 같이, E4-결손된 벡터를 사용한 면역화는 시험된 두 용량 ($1x10^9$ 좌측 패널, $1x10^{10}$ 우측 패널)에서 적어도 동등한 면역 반응을 나타내었으며, E4-결손된 벡터에서 증가된 반응에 대한 양성 경향을 나타냈다.

표 41a - E4 결손된 ChAdV68 (ICS)에 의한 IFN-감마 생산

[0743]

처치	용량	CD8의 %로서의 평균 IFNg+	표준편차	N
ChAdV68-MAG	1.00E+10	1.040875	0.211938	8
ChAdV68-E4 델타	1.00E+10	1.084125	0.213109	8
ChAdV68-MAG	1.00E+09	0.61575	0.202046	8
ChAdV68-E4 델타	1.00E+09	0.800125	0.189558	8

[0744] 그런 다음 붉은털원숭이 원숭이를 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer ("ChAdV68-CMV-MAG"; 서열 번호: 2) 또는 ChAdV68-E4d-CMT-MAG (서열 번호: 71)로 면역화하고, 각 군에는 항-CTLA4 항체 (이필리무맙)도 투여하였다. T 세포 반응은 6개의 다른 붉은털 원숭이 Mamu-A*01 부류 I 에피토프로 자극한 후 ELISpot에 의해 IFN-감마 생산에 대해 분석되었다. **도 42b** 및 **도 42c**에 나타낸 바와 같이, **표 41b** (ChAdV68-CMV-MAG) 및 **표 41c** (ChAdV68-E4d-CMT-MAG)에서 정량화한 바와 같이, E4가 결손된 벡터를 사용한 면역화는 E4가 결손된 벡터에서 증가된 반응에 대한 긍정적인 경향과 함께 최소한 동등한 면역 반응을 보여주었다.

표 41b: 각 에피토프 ± ChAdV68-CMV-MAG에 대한 SEM에 대한 10^6 PBMC당 평균 스폿 형성 세포 (SFC)

[0745]

주	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
1	531+/-131	950+/-215	654+/-216	14+/-6	12+/-0	1460+/-272
2	399+/-74	887+/-159	924+/-351	0+/-0	0+/-0	1986+/-434
3	312+/-101	616+/-155	675+/-212	0+/-0	0+/-0	1795+/-481
4	533+/-151	851+/-129	1011+/-207	10+/-7	73+/-12	2290+/-729

표 41c: ChAdV68-E4d-CMT-MAG에 대한 각 에피토프 ± SEM에 대한 10^6 PBMC당 평균 스폿 형성 세포 (SFC)

[0746]

주	항원					
	Env CL9	Env TL9	Gag CM9	Gag LW9	Pol SV9	Tat TL8
1	1037+/-285	966+/-287	1341+/-470	20+/-13	10+/-9	2777+/-1180
2	707+/-376	905+/-343	1217+/-543	0+/-0	0+/-0	1805+/-681
3	612+/-302	1038+/-361	1040+/-474	0+/-0	0+/-0	1906+/-462
4	1237+/-722	1282+/-665	1487+/-760	3+/-2	183+/-122	2084+/-943

[0747] **XXI. TETr 조절 카세트 발현 시스템의 구축**

[0748] TETr-조절된 바이러스 발현 시스템은 바이러스 생산 동안 카세트, 예를 들어 백신의 항원 인코딩 카세트에 인코딩된 핵산의 전사를 최소화하기 위해 확립되었습니다. **도 43**은 항원 인코딩 백신의 예를 사용하는 테트라사이클린 제어 바이러스 생산 시스템의 한 예에 대한 일반 전략을 도시한 것이다:

[0749] - TET 억제 단백질 (TETr)을 발현하는 293F 세포는 최소 CMV 프로모터의 상류에 있는 TET 작동자 서열에 결합함으로써 백신 카세트의 발현을 억제함

[0750] - 카세트 서열의 전사는 카세트 발현의 영향 없이 아데노바이러스 생산을 용이하게 함

[0751] - 생체내 투여되면 억제인자가 존재하지 않고 카세트의 전사가 방해받지 않고 진행될 수 있음

[0752] **도 44a는** 발현될 프로모터 및 카세트와 관련하여 "TETo" 반응 영역으로 지칭되는 TET 반응 영역의 한 예의 배열을 나타내는 개략도를 제시한다. TET 반응 영역은 각 TETo 사이에 스페이서 (aaagtgaaagtcgagtttaccac; 서열 번호: 70)와 연결된 19bp TET 작동자 (TETo) 서열 (TCCCTATCAGTGATAGAGA; 서열 번호: 60)의 7개 반복으로 구성된다. TET 반응 영역은 최소 CMV 프로모터 (67 bp; 서열 번호: 61 참조) 및 카세트 위치의 시작의 업스트림 (5')이다. TETo 반응 영역 및 프로모터 서열의 배열은 서열 번호: 61에 나타나 있고 기술되어 있다.

[0753] **도 44b**는 발현될 프로모터 및 카세트와 관련하여 "CMT" 반응 영역으로 지칭되는 TET 반응 영역의 또 다른 예의 배열을 나타내는 개략도를 제시한다. TET 반응 영역은 2개의 뉴클레오티드 스페이서와 함께 연결된 19bp TET 작동자 (TETo) 서열 (TCCCTATCAGTGATAGAGA; 서열 번호: 60)의 2개의 반복부를 포함한다. TET 반응 영역은 전장 CMV 프로모터(605 bp, 서열 번호: 64 참조)의 다운스트림 (3') 및 카세트 위치 시작의 업스트림 (5')이다. CMT 반응 영역 및 프로모터 서열의 배열은 서열 번호: 64에 나타나 있고 기술되어 있다.

[0754] TETo 반응 영역을 ChAdV68.5WTnt.GFP (서열 번호: 13)의 I-SceI 및 AsisI 부위 사이에 삽입하여 ChAdV68-TETo-GFP를 생성하였다. TETr 서열 (tTS; 서열 번호: 62)을 렌티바이러스 pLX 벡터에 클로닝하여 pLXCMV-tTS-iPuro를 생성하고 293F 세포를 형질도입하는데 사용하였다. 시스템 구성에 사용된 서열은 다음과 같습니다. 퓨로마이신 선택 후 클론 293F TETr 계통이 생성되었다. GFP 이식유전자 발현은 시험관내 TETr 라인에 의한 발현 조절을 평가하기 위해 평가되었다. **도 45a**에 나타낸 바와 같이, ChAdV68-TETo-GFP 바이러스 감염 후, GFP는 모 293F 세포주 (좌측 패널)에 비해 TETr (클론 17, 우측 패널)을 발현하는 293F 세포에서 유의하게 감소되었다.

[0755] 분비된 배아 알칼리성 포스파타제 SEAP 리포터 구축물은 ChAdV68-Empty-E4결손된 (서열 번호L 59)의 I-SceI와 AsisI 부위 사이에 삽입된 CMT 반응 영역을 사용하여 생성되었고 SEAP가 결손된 E1 ("ChAdV68-E4d-CMT-SEAP") 대신 삽입되었다. 293F 세포를 0.3의 MOI에서 감염시키고 24시간 후 배지를 SEAP 분석 (분비된 알칼리성 포스파타제의 검출을 위한 화학발광 기질을 사용하는 Phospha-LightTM System(Applied Biosystems))을 위해 수확한 후 제조업체 설명에 따라 따랐다. **도 45b**에 도시된 바와 같이, ChAdV68-E4d-CMT-SEAP 바이러스 감염 후, SEAP 분비는 모 293F 세포주 ("293F")에 비해 대조군 발현 카세트를 발현하는 ChAdV68 벡터를 사용하여 배경 세트를 사용하여 TETr ("tTS 클론 17")을 발현하는 293F 세포에서 배경 수준으로 120배 감소되었다. 따라서, TETr-제어 프로모터로부터 발현된 아데노바이러스 카세트는 시험관내에서 TETr-발현 세포주에서 사용될 때 감소된 카세트 발현을 입증한다.

ChAdV68 벡터 백본의 I-SceI와 AsisI 부위 사이의 TETo 반응 영역. (서열 번호: 61) 19bp TETo 서열의 7개 반복 중 하나는 굵은 이탤릭체로 표시된다. 최소 CMV 프로모터는 굵게 표시된다.

ccatgttgacattgattattgactagttattaaagtact***tccctatcagtgatagaga***aaagtgaaagtcgagtttaccactccctatcagtgatagagaaaagtgaaagtcgagtttaccactccctatcagtgatagagaaaagtgaaagtcgagtttaccactccctatcagtgatagagaaaagtgaaagtcgagtttaccactccctatcagtgatagagaaaagtgaaagtcgagtttaccactccctatcagtgatagagaaaagtgaaagtcgagctcggtacccgggtcga**ggtaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggag**

TETr 서열 (tTS) 핵산 서열 (서열 번호: 62)

ATGAGCAGACTGGACAAGAGCAAAGTGATCAACAGCGCCCTGGAACTGCTGAACGAAGTGGGCATCGAGG
GCCTGACAACCAGAAAGCTGGCCCAGAAGCTGGGCGTTGAGCAGCCTACACTGTATTGGCACGTGCGGAA
CAAGCAGACCCTGATGAATATGCTGAGCGAGGCCATCCTGGCCAAGCACCATACAAGATCTGCCCCTCTGC
CAACCGAGAGCTGGCAGCAGTTTCTGCAAGAGAACGCCCTGAGCTTCAGAAAGGCCCTGCTGGTGCATAG
AGATGGCGCCAGACTGCACATCGGCACATCTCCCACACCTCCACAGTTTGAGCAGGCTGAGGCACAGCTGA
GATGTCTGTGTGATGCCGGCTTTAGCGTGGAAGAGGCCCTGTTCATCCTGCAGTCCATCAGCCACTTTACAC
TGGGCGCCGTGCTGGAAGAACAGGCCACCAACCAGATCGAGAACAACCACGTGATCGACGCTGCCCCTCC
ACTGCTGCAAGAGGCCTTCAATATCCAAGCCAGAACCAGCGCCGAGATGGCCTTCCACTTTGGCCTGAAGT
CCCTGATCTTTGGCTTCAGCGCCCAGCTGGACGAGAAGAAGCACACACCTATCGAGGACGGCAACAAGCCC
AAGAAGAAGCGGAAGCTGGCCGTCAGCGTGACCTTTGAAGATGTGGCCGTGCTGTTCACCCGGGACGAGT
GGAAGAAACTGGACCTGAGCCAGCGGAGCCTGTACCGGGAAGTGATGCTGGAAAACTACAGCAACCTGGC
CTCCATGGCCGGCTTTCTGTTCACCAAGCCTAAAGTGATCTCCCTGCTTCAGCAGGGCGAAGATCCTTGGTA
A

TETr 서열 (tTS) 아미노산 서열 (서열 번호: 63)

MSRLDKSKVINSALELLNEVGIEGLTTRKLAQKLGVEQPTLYWHVRNKQTLMNMLSEAIL
AKHHTRSAPLPTESWQQFLQENALSFRKALLVHRDGARLHIGTSPTPPQFEQAEAQLRCLC
DAGFSVEEALFILQSISHFTLGAVLEEQATNQIENNHVIDAAPPLLQEAFNIQARTSAEMAF
HFGLKSLIFGFSAQLDEKKHTPIEDGNKPKKKRKLAVSVTFEDVAVLFTRDEWKKLDLSQR
SLYREVMLENYSNLASMAGFLFTKPKVISLLQQGEDPW

ChAdV68 벡터 백본의 I-SceI와 AsisI 부위 사이의 CMT 반응 영역. (서열 번호: 64) 19bp TETo 서열의 두 반복은 굵게 표시된다. 전체 길이의 CMV 프로모터는 이탤릭체로 표시된다.

GACATTGATTATTGACTAGTTGTTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGC
CCATATATGGAGTTCCG*CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCA*
ACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACT
TTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGT
GTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATT
ATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCG
CTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCA
CGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCA
ACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGT
*GTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTC***TCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTAT**
CAGTGATAGAGATC

[0756]

[0757] **XXII. TETr 조절 카세트 발현 시스템에서 바이러스 생산**

[0758] TET 조절된 프로모터의 제어 하에 모델 항원 카세트를 발현하는 ChAdV68-TETo-MAG 바이러스 (서열 번호: 65)를 생성하기 위해 TETo 반응 영역을 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer ("ChAdV68-CMV-MAG"; 서열 번호: 2)의 I-SceI 및 AsisI 부위 사이에 삽입하였다. 바이러스 생산은 TETr을 발현하는 세포주 (클론 17)와 TETr을 발현하지 않는 모 세포주 (293F) 사이에서 비교되었다. **도 46**에 도시된 바와 같이, 3개의 독립적인 복제물에 걸쳐 바이러스 입자 (VP; 상부 패널) 및 감염 단위 (IU; 하부 패널) 역가에 의해 평가된 바와 같이 바이러스 생성이 개선되었다.

[0759] TETr (클론 17)을 발현하는 세포주에서 생산된 ChAdV68-TETo-MAG 바이러스의 바이러스 생산은 또한 TETo 서열이 없는 바이러스 ("ChAdV68-CMV-MAG")와 비교되었습니다. **도 47a**에 나타낸 바와 같이, 바이러스 생산은 ChAdV68-CMV-MAG에 비해 ChAdV68-TETo-MAG 바이러스에 대해 3.4배 개선되었다. 이러한 결과는 전달된 카세트 이식유전자의 시험관내 발현 감소가 보다 일관되고 개선된 바이러스 생산성으로 번역됨을 나타낸다.

[0760] TETr (tTS 클론 17)을 발현하는 세포주에서 생산된 바이러스 생산은 E4 결손 및 TET 반응 요소를 특징으로 하는 작제물을 포함하는 일련의 바이러스 작제물에 대해 추가로 비교되었다. 구축물은 모두 동일한 대조군 종양 특이적 신생항원 (TSNA) 카세트를 발현하였다. E1/E3 결손 및 5개의 뉴클레오티드 치환을 특징으로 하는 일반적인 백본은 I-SceI 및 AsisI 부위 사이에 TETo 및 CMT 반응 영역이 삽입된 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (서열 번호: 2)와 동일하며, 표시된 대로, MAG25mer 카세트가 TSNA 카세트를 대체하였다. 결손된 E4 영역은 위에서 확인된 영역이었다 (서열 번호: 1의 34,916 내지 35,642의 결손). 조사된 다양한 작제물은 아래에 설명되어 있다:

[0761] - ChAdV68-CMV-TSNA; E1/E3 결손된, 전장 CMV 프로모터

[0762] - ChAdV68-CT-TSNA; E1/E3 결손된, 전장 CMV 프로모터, 대체 코돈 최적화를 사용하여 최적화된 TSNA 카세트 코돈 (서열 번호: 66)

[0763] - ChAdV68-TETo-TSNA; E1/E3 결손된, 최소 CMV 프로모터 ("TETo" 반응 영역) (서열 번호: 67)의 업스트림 (5') 스페이서와 연결된 TETo의 7개 반복

[0764] - ChAdV68-CMT-TSNA; E1/E3 결손된, 전장 CMV 프로모터 ("CMT" 반응 영역) (서열 번호: 68)의 다운스트림 (3')에서 함께 직접 연결된 TETo의 2개 반복

[0765] - ChAdV68-E4d-CMT-TSNA; E1/E3/E4 결손된, 전장 CMV 프로모터 (서열 번호: 69)의 다운스트림 (3')에서 함께 직접 연결된 TETo의 2개 반복

[0766] **도 47b**에 나타낸 바와 같이, ChAdV68-CT-TSNA, ChAdV68-TETo-TSNA, ChAdV68-CMT-TSNA, 및 ChAdV68-E4d-CMT-TSNA 바이러스에 대한 바이러스 생산은 ChAdV68-CMV-TSNA에 비해 약 6배, 39배, 137배, 또는 300배 개선되었다. 감염 단위에 대한 바이러스 입자의 비율도 바이러스의 감염 능력을 측정하기 위해 평가되었으며 바이러스 입자 (VP) 역가/mL를 감염 단위 (IU) 역가/mL로 나누어 계산하고, 여기서 더 낮은 비율은 입자당 더 높은 감염성을 나타낸다 (1:1의 비율은 감염되는 모든 입자의 완벽한 비율을 나타냄). **표 42a**에 나타낸 바와 같이, TET-제어된 벡터 ChAdV68-TETo-TSNA, ChAdV68-CMT-TSNA, 및 ChAdV68-E4d-CMT-TSNA는 모두 ChAdV68-CMV-TSNA에 비해 개선된 감염 능력을 나타내었으며, CMT 벡터는 최고의 감염 능력을 입증하였다.

[0767] E4 결손 및 TET 반응 요소를 특징으로 하는 작제물을 포함하는 또 다른 일련의 바이러스 작제물의 바이러스 생산은 대형 모델 항원 카세트 (50XXL; **도 29** 및 **표 32-34** 참조) 또는 M2.2 모델 항원 카세트를 특징으로 하는 작제물에 대해 평가되었습니다. E1/E3 결손 및 5개의 뉴클레오티드 치환을 특징으로 하는 일반적인 백본은 표시된 바와 같이 I-SceI 및 AsisI 부위 사이에 TETo 및 CMT 응답 영역이 삽입된 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (서열 번호: 2)와 동일하고, 표시된 카세트를 MAG25mer 카세트로 대체하였다. 결손된 E4 영역은 위에서 확인된 영역이었다 (서열 번호: 1의 34,916 내지 35,642의 결실). 조사된 다양한 구성은 아래에 설명되어 있다:

[0768] - ChAdV68-CMV-50 XXL; E1/E3 결손된, 전장 CMV 프로모터, Genscript 코돈 최적화 도구를 사용하여 최적화된 50XXL 카세트 코돈

[0769] - ChAdV68-CMT-50XXL; E1/E3 결손된, 전장 CMV 프로모터의 다운스트림 (3')에 직접 연결된 TETo의 2회 반복, Genscript 코돈 최적화 도구를 사용하여 최적화된 50XXL 카세트 코돈

[0770] - ChAdV68- CT-50XXL; E1/E3 결손된, 전장 CMV 프로모터, 대체 코돈 최적화 도구를 사용하여 최적화된 50XXL 카세트 코돈

[0771] - ChAdV68-E4d-CMT-50XXL; E1/E3/E4 결손된, 전장 CMV 프로모터의 다운스트림 (3')에서 함께 직접 연결된 TETo의 2개 반복; Genscript 코돈 최적화 도구를 사용하여 최적화된 50XXL 카세트 코돈

[0772] - ChAdV68-CMV-M2.2; E1/E3 결손된, 전장 CMV 프로모터, Genscript 코돈 최적화 도구를 사용하여 최적화된 M2.2 카세트 코돈

[0773] - ChAdV68-CMT-M2.2; E1/E3 결손된, 전장 CMV 프로모터의 다운스트림 (3')에 직접 연결된 TETo의 2회 반복, Genscript 코돈 최적화 도구를 사용하여 최적화된 M2.2 카세트 코돈

[0774] - ChAdV68-E4d-CMT-M2.2; E1/E3/E4 결손된, 전장 CMV 프로모터의 다운스트림 (3')에 직접 연결된 TETo의 2회 반복, Genscript 코돈 최적화 도구를 사용하여 최적화된 M2.2 카세트 코돈

[0775] **도 47c**에 나타낸 바와 같이, 모델 항원 카세트 50XXL 및 M2.2에 대한 바이러스 생산은 tTS 발현 세포주에서 CMT 반응 영역을 갖는 아데노바이러스 벡터를 사용함으로써 개선되었다. 예를 들어, 바이러스 생성은 모 293F 세포주 (왼쪽 패널, 왼쪽에서 두 번째 열)에 비해 tTS 발현 세포주 (왼쪽 패널, 중간 열)에서 ChAdV68-CMT-50XXL에 대해 거의 10배 더 높고, 모 293F 세포주 (오른쪽 패널, 왼쪽 열)에서 CMT 반응 영역이 없는 벡터에 비해 ChAdV68-CMT-M2.2 (오른쪽 패널, 중간 열)의 경우 15배 더 크다. 50XXL 작제물의 경우, CMT 반응 영역을 E4 결손과 결합함으로써 바이러스 생산의 추가 개선이 달성되었다 (왼쪽 패널 중간 열 대 왼쪽 패널 오른쪽 열). 특정 상황에서는 대체 코돈 최적화 (ChAdV68-CT-50XXL에 대해 표시됨)에 의해 개선이 이루어졌다. 감염 단위에 대한 바이러스 입자의 비율도 평가되었다. **표 42c**에 나타낸 바와 같이, E4 결손된 배경에서 TET-제어된 벡터는 모두 E4 결손 및 TET 반응 요소가 없는 벡터에 비해 개선된 감염 능력을 입증하였다.

표 42a - 바이러스 입자 대 감염 단위 비율 TSNA 작제물

[0776]

작제물	VP:IU 비율
ChAdV68-CMV-TSNA	591:1
ChAdV68-CT-TSNA	63:1
ChAdV68-TETo-TSNA	135:1
ChAdV68-CMT-TSNA	22:1
ChAdV68-E4d-CMT-TSNA	34:1

표 42b - 바이러스 입자 대 감염 단위 비율 50XXL 작제물

[0777]

작제물	VP:IU 비율
ChAdV68-CMV-50XXL	260:1
ChAdV68-E4d-CMT-50XXL	32:1
ChAdV68-CMV-M2.2	662:1
ChAdV68-E4d-CMT-M2.2	50:1

[0778]

ChAdV68-TETo-MAG (서열번호: 65)

CATCATCAATAATATACCTCAAACTTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAGGA
AGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGTTG
CGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGAA
ATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGCCA
TTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTATTT
GCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCCGC
GTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTCC
AGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACTT
TGAAAGTAGGGATAACAGGGTAATCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAAAGTACTTCCCTATCA

[0779]


GTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTTA
CCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGTG
AAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGTG
ATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGCTCGGT
ACCCGGGTCGAGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGCCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATC
GCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGATCGCGCCACCATGGCCGGGATGT
TCCAGGCACTGTCCGAAGGCTGCACACCCTATGATATTAACCAGATGCTGAATGTCCTGGGAGACCACCAG
GTCTCTGGCCTGGAGCAGCTGGAGAGCATCATCAACTTCGAGAAGCTGACCGAGTGGACAAGCTCCAATGT
GATGCCTATCCTGTCCCCACTGACCAAGGGCATCCTGGGCTTCGTGTTTACCCTGACAGTGCCTTCTGAGCG
GGGCCTGTCTTGCATCAGCGAGGCAGACGCAACCACACCAGAGTCCGCCAATCTGGGCGAGGAGATCCTGT
CTCAGCTGTACCTGTGGCCCCGGGTGACATATCACTCCCCTTCTTACGCCTATCACCAGTTCGAGCGGAGAG
CCAAGTACAAGAGACACTTCCCAGGCTTTGGCCAGTCTCTGCTGTTCGGCTACCCCGTGTACGTGTTCGGCG
ATTGCGTGCAGGGCGACTGGGATGCCATCCGGTTTAGATACTGCGCACCACCTGGATATGCACTGCTGAGG
TGTAACGACACCAATTATTCCGCCCTGCTGGCAGTGGGCGCCCTGGAGGGCCCTCGCAATCAGGATTGGCT
GGGCGTGCCAAGGCAGCTGGTGACACGCATGCAGGCCATCCAGAACGCAGGCCTGTGCACCCTGGTGGCA
ATGCTGGAGGAGACAATCTTCTGGCTGCAGGCCTTTCTGATGGCCCTGACCGACAGCGGCCCCAAGACAAA
CATCATCGTGGATTCCCAGTACGTGATGGGCATCTCCAAGCCTTCTTTCCAGGAGTTTGTGGACTGGGAGAA
CGTGAGCCCAGAGCTGAATTCCACCGATCAGCCATTCTGGCAGGCAGGAATCCTGGCAAGGAACCTGGTGC
CTATGGTGGCCACAGTGCAGGGCCAGAATCTGAAGTACCAGGGCCAGAGCCTGGTCATCAGCGCCTCCATC
ATCGTGTTTAACCTGCTGGAGCTGGAGGGCGACTATCGGGACGATGGCAACGTGTGGGTGCACACCCCACT
GAGCCCCAGAACACTGAACGCCTGGGTGAAGGCCGTGGAGGAGAAGAAGGGCATCCCAGTGCACCTGGAG
CTGGCCTCCATGACCAATATGGAGCTGATGTCTAGCATCGTGCACCAGCAGGTGAGGACATACGGACCCGT
GTTCATGTGCCTGGGAGGCCTGCTGACCATGGTGGCAGGAGCCGTGTGGCTGACAGTGCGGGTGCTGGAGC
TGTTCAGAGCCGCCCAGCTGGCCAACGATGTGGTGCTGCAGATCATGGAGCTGTGCGGAGCAGCCTTTCGC
CAGGTGTGCCACACCACAGTGCCATGGCCCAATGCCTCCCTGACCCCCAAGTGGAACAATGAGACAACACA
GCCTCAGATCGCCAACTGTAGCGTGTACGACTTCTTCGTGTGGCTGCACTACTATAGCGTGAGGGATACCCT
GTGGCCCCGCGTGACATACCACATGAATAAGTACGCCTATCACATGCTGGAGAGGCGCGCCAAGTATAAG
AGAGGCCCTGGCCCAGGCGCAAAGTTTGTGGCAGCATGGACCCTGAAGGCCGCCGCCGGCCCCGGCCCCG
GCCAGTATATCAAGGCTAACAGTAAGTTCATTGGAATCACAGAGCTGGGACCCGGACCTGGATAATGAGTT
TAAACTCCCATTTAAATGTGAGGGTTAATGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACA
AACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAAC
CATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGA
TGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAAAATAACTATAACGGTCCTAAGGTAG
CGAGTGAGTAGTGTTCTGGGGCGGGGGAGGACCTGCATGAGGGCCAGAATAACTGAAATCTGTGCTTTTCT
GTGTGTTGCAGCAGCATGAGCGGAAGCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTCAGCCCTTATCTGACGGGGCG
TCTCCCCTCCTGGGCGGGAGTGCGTCAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCCCGTGCAGCCCG
CGAACTCTTCAACCCTGACCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTCGTTGGACGCAGCTGCCGCCGCAGCTGCTG
CATCTGCCGCCAGCGCCGTGCGCGGAATGGCCATGGGCGCCGGCTACTACGGCACTCTGGTGGCCAACTCG
AGTTCCACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTGTTGCTGCTGATGGCCCAGCTCGAGGCCTT
GACCCAGCGCCTGGGCGAGCTGACCCAGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGCAGACGCGGGCCGCGGTTGCC
ACGGTGAAATCCAAATAAAAAATGAATCAATAAATAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAACACAGAGTCTG
AATCTTTATTTGATTTTTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTGGATC
TTTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAG
GTAGCTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTTGTAAATCACCCAGTCATAGCAGGGGCGCAGGG
CATGGTGTTGCACAATATCTTTGAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAGCCCTTTGGTGTAGGTGTTTACA
AATCTGTTGAGCTGGGAGGGATGCATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGC
GATGTTACCGCCCAGATCCCGCCTGGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGCACT
TGGGGAATTTATCATGCAACTTGGAAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCTTTGTGCCCGCCCAGG
TTTTCCATGCACTCATCCATGATGATGGCGATGGGCCCGTGGGCGGCGGCCTGGGCAAAGACGTTTCGGGG
GTCGGACACATCATAGTTGTGGTCCTGGGTGAGGTCATCATAGGCCATTTTAATGAATTTGGGGCGGAGGG
TGCCGGACTGGGGGACAAAGGTACCCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCCTCACAGATCTGCATCTCCCAG
GCTTTGAGCTCGGAGGGGGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAACACGGTTTCCGGGGCGGGGG
AGATGAGCTGGGCCGAAAGCAAGTTCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAGCCGGTGGGGCCGTAGATGAC
CCCGATGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCTCCCGGAGGAGGGGGGCCACC
TCGTTCATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCAGTTCCGCCAGGAGGCGCTCTCCCCCCAGGGAT
AGGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAGGGT
TTGTTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGACCTC
CTCGTTTCGCGGGTTGGGACGGCTGCGGGAGTAGGGCACCAGACGATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGGGTC
CGGTCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGCGCGCCGGGCTG
GGCGCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGGCTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTCCCGATCGGCGCCCTGCGCGT
CGGCCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTA
CCTTTGGAAGTCTGCCCGCAGGCGGGACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGA
CGGACTCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGCAGTGGGCGCAGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTGAG
GTCGGGCTGGTCGGGGTCAAAAACCAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTTTGGTCTCCATG
AGCTCGTGTCCCCGCTGGGTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACCGACTTTATGGGCCGGTCCTC
GAGCGGTGTGCCGCGGTCCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCCACTCCGAGACGAAAGCCCGGGTCCAGGCC
AGCACGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTCGTTGTCCACCAGCGGGTCCACCTTTTCCAGGGTATG

[0780]



CAAACACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGTGACCGGGGG
TCCCGGCCGGGGGGGGTATAAAAGGGTGCGGGTCCCTGCTCGTCCTCACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCAGG
AGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGTCAGTTTCT
AGAAACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCGGCGGAGATGCCTTTCAAGAGCCCCTCGTCCATCTGGTC
AGAAAAGACGATCTTTTTGTTGTCGAGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGGAGCTTGG
CGATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTTCCTTGTCGGCGCGCTCCTTGGCGGCGATGTTGAGCTGCACGTACT
CGCGCGCCACGCACTTCCATTCGGGGAAGACGGTGGTCAGCTCGTCGGGCACGATTCTGACCTGCCAGCCC
CGATTATGCAGGGTGATGAGGTCCACACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCATTAGTCCAGCAGAG
GCGTCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCCAGCATGACCTCGTCGGGGGGGTCGGCATCG
ATGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGGTCGGGGTCAAAGTAGCTGATGGAAGTGGCCAGATCGTCCAGGGCAG
CTTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTGCCCCAGGGCATGGGATGGGT
AAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGAGGATGCCGATGTAGGTG
GGGTAGCAGCGCCCCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGGCGAGGAGCC
CCGGGCCCAGGTTGGTGCGACTGGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGGAAAATGGCATGCGAGTTG
GAGGAGATGGTGGGCCTTTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGTCCGACCGAGTCGCGGATGAAGT
GGGCGTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACTAGGACGTCCAGAGCGCAGTAGTCGAG
GGTCTCCTGGATGATGTCATACTTGAGCTGTCCCTTTTGTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGAAGGAACTCTTC
GCGGTCCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGAACCCGTCCTGATCTGCACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACT
GGTTGACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGGGCGGCCTTGCGCAGG
GAGGTGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTCCCTGACCATGACCTTGAGGAACTGGTGCTTGAAGTCGATATCGTC
GCAGCCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAA
CATCGTTGAAGAGGATCTTGCCCGCGCGGGGCATAAAGTTGCGAGTGATGCGGAAAGGTTGGGGCACCTCG
GCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCCACGATGTA
GAGTTCCACGAATCGCGGACGGCCCTTGACGTGGGGCAGTTTCTTGAGCTCCTCGTAGGTGAGCTCGTCGG
GGTCGCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGCGCCCAGTCGGCGAGATGGGGGTTGGCGCGGAGGAAGGAAGTCCA
GAGATCCACGGCCAGGGCGGTTTGCAGACGGTCCCGGTACTGACGGAACTGCTGCCCGACGGCCATTTTTT
CGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCCGTGCCAGCGATCCCATTTGAGCTGGAGGGCGAGATC
GAGGGCGAGCTCGACGAGCCGGTCGTCCCCGGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGACGAGCTGCTTG
CCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGGAAGAGCCTTTCGGTGCGAGGATGCGA
GCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAATTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAAT
GCCGACGGCGCGCCGAACACTCGTGCTTGTGTTTATACAAGCGGCCACAGTGCTCGCAACGCTGCACGGGA
TGCACGTGCTGCACGAGCTGTACCTGAGTTCCTTTGACGAGGAATTTCAGTGGGAAGTGGAGTCGTGGCGC
CTGCATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGGTGGTCGGCCTGGCCCTCTTCTGCCTCGATGGTGGTCATGCTGAC
GAGCCCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGACCTCGGCGCGAGCGGGTCGGAGAGCGAGGACGAGGGCGCGCAG
GCCGGAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGCTGCGGAGTCAGGTCAGTGGGCAGCGGCGGCGCGCGGTTGACT
TGCAGGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGAGGTCCAGATGGTACTTGATCTCCACCGCGCCATTGGTGGCGAC
GTCGATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCTGGGGTGTGACCACCGTCCCCCGTTTCTTCTTGGGCGGCTGGGG
CGACGGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTAGAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGCCGGGCGGCAGGGGCGGCT
CGGGGCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGGCACGTCGGCGCCGCCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCG
GAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAGGCCACG
GGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCCTGCCG
CAGGATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTCCTGGTAGGCGATCTCGGTCATGAACTGCTCGATCTCCTCCTC
TTGAAGGTCTCCGCGGCCGGCGCGCTCCACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGGCCCATGAGCTGCG
AGAAGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGACGCCCTCGGGATCGCGGGCGCGC
ATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGAGGCGCTGGTAGA
GGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCAGCGGCGGAGCGGCATCTC
GCTGACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTCCATGGCCTCGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAAACTGGG
AGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGCGCGCACCTCG
CGCTCGAAGGCCCCCGGGAGTTCCTCCACTTCCTCTTCTTCCTCCTCCACTAACATCTCTTCTACTTCCTCCT
CAGGCGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCTGCGTCGCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCGATGAAGC
GCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGCCCGTCCTCGCGGGGCCGCAGC
GTGAAGACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCCGGGGGGGTCCCCGTTGGGCAGGGAGAGGGCGCTGACGA
TGCATCTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCGCGCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATCTGAA
AACCGCTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACGGTTTCTTCTGGCGGGTC
ATGTTGGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGATGAAGTTGAAATAGGCGGTTCTGAGACGGCGG
ATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCCGGCTTGCTGGATGCGCAGACGGTCGGCCATGCCCCAGGC
GTGGTCCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGTAGTCCTGCATGAGCCGCTCCACGGGCACCTCCTCCTCGCC
CGCGCGGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAGCCGCGCTGGGGCTGGACGAGCGCCAGGTCGGCGACGACG
CGCTCGGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGGTGAGGGTGGTCTGGAAGTCATCAAAGTCGACGAAGCGGTG
GTAGGCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGAC
GCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGTAGGCGCGCGTGTCGAAGATGTAGTCGTTGCAGGTGCGCACC
AGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCTCGGTGGCGGGGG
CGCCGGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTGCGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATGCCG
GCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGT
TCATGGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGGCGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTATACGGGCAAAAACGAAAG
CGGTCAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTACCCCGGTTCGA
ATCTCGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAAGCCTGCACCAAC

[0781]



[0782]



[0783]



TCCTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACCTGCGCACGGACGGGGCCTCCATCTCCTTCACCAGCATCAACCTCT
ACGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACACCAAC
GACCAGTCCTTCAACGACTACCTCTCGGCGGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAACGCCACCAACGT
GCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCCTTCCGCGGCTGGTCCTTCACGCGTCTCAAGACCAAGGA
GACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCGACCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATCCCCTACCTCGACGGCAC
CTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTCAGCTGGCCCGGCAACGA
CCGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACGGCGAGGGCTACAACGTGGCCCAG
TGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTA
CGTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCCAGCCCATGAGCCGCCAGGTGG
TGGACGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTCACCCTGGCCTACCAGCACAACAACTCGGGCTTCGTC
GGCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCCTACCCGCTCATCGGCAA
GAGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGACAGGGTCATGTGGCGCATCCCCTTCTCCA
GCAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTCACCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTATGCCAACTCCGCCCACGCG
CTAGACATGAATTTCGAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCCTTCTCTATGTTGTCTTCGAAGTCTTCGAC
GTCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCGCGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTGCGCACCCCCTTCTCGGCCGG
TAACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTCTTGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCCGGCGAGCAGGAGCTCAGGGC
CATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCCTGGGCACCTTCGATAAGCGCTTCCCGGGATTCATGGC
CCCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCC
TTCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACCTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTTCTCGGACGAGCGCCTCAAG
CAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGCCACCGAGGACCGCTGCGTCAC
CCTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCGGGCTCTTCTGCTGCATGTTCCT
GCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACCGCCCCATGGACAAGAACCCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGC
CCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAGGTGGAACCCACCCTGCGCCCGCAACCAGGAGGCGCTCTACCGCTTC
CTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCGCTCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAGGCCACCGCCTTCGACCGCATG
AATCAAGACATGTAAACCGTGTGTGTATGTTAAATGTCTTTAATAAACAGCACTTTCATGTTACACATGCAT
CTGAGATGATTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATGGCCCGCGGGCAGGGACACGTT
GCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACTTGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGGGCAGCGGGGTGTCGGGGAAG
GAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAGTTGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGGCGCGGAGATCTTGAAATCGCA
GTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGGAGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCG
GGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTCGCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAGGTCCTCGGCGTTGGCCATCC
CGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGGGCTTGTGGTTGCAATCGCAG
TGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGTACATGGCCTTCATGAAAGCCTC
CAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCTTGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAGGACTTGCTAGAGAACT
GGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGCACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGC
CCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGCCCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTCGCC
ACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCGCAGCTTGCCCTCGGCC
TCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGCGCACCCGGTGCACTCCCAGTTCTTGTGGGCGATCTGGGAATGCGC
GTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTGGTCAGGGTCTTGTTGCTAGTGAAGGTCAGCGGAA
TGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACAGGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGC
TGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCCACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAGTCATGATTTCCATACCCTTC
TCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCTCATAGGGTTCTTCACCATCATCTTAGCGCTAGCAGCCGCGGCCAG
GGGGTCGCTCTCGTCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTGCCGTCCTTCTCGGTGATCCGCACCGGGGGGTAGCT
GAAGCCCACGGCCGCCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGTCCTGGCTGACGTCCTGCAGGAC
CACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTTCTTGGGCGGCAGCGGCGGCGGAGATGTTGGAGATGGCGAGGGGG
AGCGCGAGTTCTCGCTCACCACTACTATCTCTTCCTCTTCTTGGTCCGAGGCCACGCGGCGGTAGGTATGTC
TCTTCGGGGGCAGAGGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCCGCCGCGACTTGGCGGATGGCTGGCAGAGCCCCTT
CCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCCGGCGGCGCTCTGACTGACTTCCTCCGCGGCCGGCCATTGTGTTCTCCTAG
GGAGGAACAACAAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACCTCGCCATCTGCCCCCACCGCCGACGAGAAGC
AGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCCCGCCCAGCCCCGCCACCTCCGACGCGGCCGTCCCAGA
CATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTATGTGACGCCCCGCGGAGCACGAGGAGGAG
CTGGCAGTGCGCTTTTCACAAGAAGAGATACACCAAGAACAGCCAGAGCAGGAAGCAGAGAATGAGCAGA
GTCAGGCTGGGCTCGAGCATGACGGCGACTACCTCCACCTGAGCGGGGGGGAGGACGCGCTCATCAAGCA
TCTGGCCCGGCAGGCCACCATCGTCAAGGATGCGCTGCTCGACCGCACCGAGGTGCCCCTCAGCGTGGAGG
AGCTCAGCCGCGCCTACGAGTTGAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCCCAAGCGCCAGCCCAATGGCACC
TGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCGAGGCCCTGGCCACCTACCACATC
TTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCCGTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGACGCCCTTTTCAACCTG
GGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCCAAGATCTTCGAGGGTCTGGGCAG
CGACGAGACTCGGGCCGCGAACGCTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGAGCATGAGCACCACAGCGCCCTGGTC
GAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGGCTGGCGGTGCTCAAACGCACGGTCGAGCTGACCCATTTCGCCTACCC
GGCTCTGAACCTGCCCCCCAAAGTCATGAGCGCGGTCATGGACCAGGTGCTCATCAAGCGCGCGTCGCCCA
TCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGTGGTCAGCGACGAGCAGCTGGCCCG
GTGGCTGGGTCCTAATGCTAGTCCCCAGAGTTTGGAAGAGCGGCGCAAACTCATGATGGCCGTGGTCCTGG
TGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGACCCTGCGCAAGGTCGAGGAGAAC
CTGCACTACCTCTTCAGGCACGGGTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTGACCAACCT
GGTCTCCTACATGGGCATCTTGCACGAGAACCGCCTGGGGCAGAACGTGCTGCACACCACCCTGCGCGGGG
AGGCCCGGCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTCTACCTCTGCCACACCTGGCAGACGGGCATGGGC
GTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAGCTCCTGCAGAAGAACCTCAAGG

[0784]

GTCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGCACCACCGCCTCGGACCTGGCCGACCTCATTTTCCCCGAGCGCCTC
AGGCTGACGCTGCGCAACGGCCTGCCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTGCAAAACTTTCGCTCTTTCATC
CTCGAACGCTCCGGAATCCTGCCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGACTTCGTGCCGCTGACCTTCCGC
GAGTGCCCCCCGCCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGGCCAACTACCTGGCCTACCACTCGGA
CGTGATCGAGGACGTCAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCGCACC
GCTCCCTGGCCTGCAACCCCCAGCTGCTGAGCGAGACCCAGATCATCGGCACCTTCGAGTTGCAAGGGCCC
AGCGAAGGCGAGGGTTCAGCCGCCAAGGGGGGTCTGAAACTCACCCCGGGGCTGTGGACCTCGGCCTACT
TGCGCAAGTTCGTGCCCGAGGACTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGAGGACCAATCCCATCCGCCC
AAGGCCGAGCTGTCGGCCTGCGTCATCACCCAGGGGGCGATCCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAGAAATC
CCGCCAAGAATTCTTGCTGAAAAAGGGCCGCGGGGTCTACCTCGACCCCCAGACCGGTGAGGAGCTCAACC
CCGGCTTCCCCCAGGATGCCCCGAGGAAACAAGAAGCTGAAAGTGGAGCTGCCGCCCGTGGAGGATTTGG
AGGAAGACTGGGAGAACAGCAGTCAGGCAGAGGAGGAGGAGATGGAGGAAGACTGGGACAGCACTCAGG
CAGAGGAGGACAGCCTGCAAGACAGTCTGGAGGAAGACGAGGAGGAGGCAGAGGAGGAGGTGGAAGAAG
CAGCCGCCGCCAGACCGTCGTCCTCGGCGGGGGAGAAAGCAAGCAGCACGGATACCATCTCCGCTCCGGG
TCGGGGTCCCGCTCGACCACACAGTAGATGGGACGAGACCGGACGATTCCCGAACCCCACCACCCAGACC
GGTAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCCTGGCGGGGGCACAAAAACGCCATCGTCTCCTGCTTGCAGG
CCTGCGGGGGCAACATCTCCTTCACCCGGCGCTACCTGCTCTTCCACCGCGGGGTGAACTTTCCCCGCAACA
TCTTGCATTACTACCGTCACCTCCACAGCCCCTACTACTTCCAAGAAGAGGCAGCAGCAGCAGAAAAAGAC
CAGCAGAAAACCAGCAGCTAGAAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGGTGGACTGAGGATCGCGGCGAACGA
GCCGGCGCAAACCCGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTTCCCACCCTCTATGCCATCTTCCAGCAGAGTCGGG
GGCAGGAGCAGGAACTGAAAGTCAAGAACCGTTCTCTGCGCTCGCTCACCCGCAGTTGTCTGTATCACAAG
AGCGAAGACCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTACTGCGCGCTCACTCT
TAAAGAGTAGCCCGCGCCCGCCCAGTCGCAGAAAAAGGCGGGAATTACGTCACCTGTGCCCTTCGCCCTAG
CCGCCTCCACCCATCATCATGAGCAAAGAGATTCCCACGCCTTACATGTGGAGCTACCAGCCCCAGATGGG
CCTGGCCGCCGGTGCCGCCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCCCGCGATGATCT
CACGGGTGAATGACATCCGCGCCCACCGAAACCAGATACTCCTAGAACAGTCAGCGCTCACCGCCACCGCCC
CGCAATCACCTCAATCCGCGTAATTGGCCCGCCGCCCTGGTGTACCAGGAAATTCCCCAGCCCACGACCGT
ACTACTTCCGCGAGACGCCCAGGCCGAAGTCCAGCTGACTAACTCAGGTGTCCAGCTGGCGGGCGGCGCCA
CCCTGTGTCGTCACCGCCCCGCTCAGGGTATAAAGCGGCTGGTGATCCGGGGCAGAGGCACACAGCTCAAC
GACGAGGTGGTGAGCTCTTCGCTGGGTCTGCGACCTGACGGAGTCTTCCAACTCGCCGGATCGGGGAGATC
TTCCTTCACGCCTCGTCAGGCCGTCCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCTCGCAGCCCCGCTCGGGTGGCATCGG
CACTCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCACTCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGCTCCCCCGGCCACTA
CCCGGACGAGTTCATCCCGAACTTCGACGCCATCAGCGAGTCGGTGGACGGCTACGATTGAAACTAATCAC
CCCCTTATCCAGTGAAATAAAGATCATATTGATGATGATTTTACAGAAATAAAAAATAATCATTTGATTTGA
AATAAAGATACAATCATATTGATGATTTGAGTTTAACAAAAAAATAAAGAATCACTTACTTGAAATCTGAT
ACCAGGTCTCTGTCCATGTTTTCTGCCAACACCACTTCACTCCCCTCTTCCCAGCTCTGGTACTGCAGGCCCC
GGCGGGCTGCAAACTTCCTCCACACGCTGAAGGGGATGTCAAATTCCTCCTGTCCCTCAATCTTCATTTTAT
CTTCTATCAGATGTCCAAAAAGCGCGTCCGGGTGGATGATGACTTCGACCCCGTCTACCCCTACGATGCAG
ACAACGCACCGACCGTGCCCTTCATCAACCCCCCCTTCGTCTCTTCAGATGGATTCCAAGAGAAGCCCCTGG
GGGTGTTGTCCCTGCGACTGGCCGACCCCGTCACCACCAAGAACGGGGAAATCACCCTCAAGCTGGGAGA
GGGGGTGGACCTCGATTCCTCGGGAAAACTCATCTCCAACACGGCCACCAAGGCCGCCGCCCCTCTCAGTT
TTTCCAACAACACCATTTCCCTTAACATGGATCACCCCTTTTACACTAAAGATGGAAAATTATCCTTACAAG
TTTCTCCACCATTAAATATACTGAGAACAAGCATTCTAAACACACTAGCTTTAGGTTTTGGATCAGGTTTAG
GACTCCGTGGCTCTGCCTTGGCAGTACAGTTAGTCTCTCCACTTACATTTGATACTGATGGAAACATAAAGC
TTACCTTAGACAGAGGTTTGCATGTTACAACAGGAGATGCAATTGAAAGCAACATAAGCTGGGCTAAAGGT
TTAAAATTTGAAGATGGAGCCATAGCAACCAACATTGGAAATGGGTTAGAGTTTGGAAGCAGTAGTACAG
AAACAGGTGTTGATGATGCTTACCCAATCCAAGTTAAACTTGGATCTGGCCTTAGCTTTGACAGTACAGGA
GCCATAATGGCTGGTAACAAAGAAGACGATAAACTCACTTTGTGGACAACACCTGATCCATCACCAAACTG
TCAAATACTCGCAGAAAATGATGCAAAACTAACACTTTGCTTGACTAAATGTGGTAGTCAAATACTGGCCA
CTGTGTCAGTCTTAGTTGTAGGAAGTGGAAACCTAAACCCCATTACTGGCACCGTAAGCAGTGCTCAGGTG
TTTCTACGTTTTGATGCAAACGGTGTTCTTTTAACAGAACATTCTACACTAAAAAAATACTGGGGGTATAGG
CAGGGAGATAGCATAGATGGCACTCCATATACCAATGCTGTAGGATTCATGCCCAATTTAAAAGCTTATCC
AAAGTCACAAAGTTCTACTACTAAAAATAATATAGTAGGGCAAGTATACATGAATGGAGATGTTTCAAAAC
CTATGCTTCTCACTATAACCCTCAATGGTACTGATGACAGCAACAGTACATATTCAATGTCATTTTCATACA
CCTGGACTAATGGAAGCTATGTTGGAGCAACATTTGGGGCTAACTCTTATACCTTCTCATACATCGCCCAAG
AATGAACACTGTATCCCACCCTGCATGCCAACCCTTCCCACCCCACTCTGTGGAACAAACTCTGAAACACA
AAATAAAATAAAGTTCAAGTGTTTTATTGATTCAACAGTTTTACAGGATTCGAGCAGTTATTTTTCCTCCAC
CCTCCCAGGACATGGAATACACCACCCTCTCCCCCCGCACAGCCTTGAACATCTGAATGCCATTGGTGATG
GACATGCTTTTGGTCTCCACGTTCCACACAGTTTCAGAGCGAGCCAGTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAA
ACCCTCCGGGCACTCCCGCATCTGCACCTCACAGCTCAACAGCTGAGGATTGTCCTCGGTGGTCGGGATCA
CGGTTATCTGGAAGAAGCAGAAGAGCGGCGGTGGGAATCATAGTCCGCGAACGGGATCGGCCGGTGGTGT
CGCATCAGGCCCCGCAGCAGTCGCTGCCGCCGCCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCAGGGGGTCCGGGTCCAG
GGACTCCCTCAGCATGATGCCCACGGCCCTCAGCATCAGTCGTCTGGTGCGGCGGGCGCAGCAGCGCATGC
GGATCTCGCTCAGGTCGCTGCAGTACGTGCAACACAGAACCACCAGGTTGTTCAACAGTCCATAGTTCAAC
ACGCTCCAGCCGAAACTCATCGCGGGAAGGATGCTACCCACGTGGCCGTCGTACCAGATCCTCAGGTAAAT
CAAGTGGTGCCCCCTCCAGAACACGCTGCCCACGTACATGATCTCCTTGGGCATGTGGCGGTTCACCACCTC
CCGGTACCACATCACCCTCTGGTTGAACATGCAGCCCCGGATGATCCTGCGGAACCACAGGGCCAGCACCG

CCCCGCCCGCCATGCAGCGAAGAGACCCCGGGTCCCGGCAATGGCAATGGAGGACCCACCGCTCGTACCC
GTGGATCATCTGGGAGCTGAACAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGGCATATGCTCATGCATCTCTTCAGCA
CTCTCAACTCCTCGGGGGTCAAAACCATATCCCAGGGCACGGGGAACTCTTGCAGGACAGCGAACCCCGCA
GAACAGGGCAATCCTCGCACAGAACTTACATTGTGCATGGACAGGGTATCGCAATCAGGCAGCACCGGGT
GATCCTCCACCAGAGAAGCGCGGGTCTCGGTCTCCTCACAGCGTGGTAAGGGGGCCGGCCGATACGGGTG
ATGGCGGGACGCGGCTGATCGTGTTCGCGACCGTGTCATGATGCAGTTGCTTTCGGACATTTTCGTACTTGC
TGTAGCAGAACCTGGTCCGGGCGCTGCACACCGATCGCCGGCGGCGGTCTCGGCGCTTGGAACGCTCGGTG
TTGAAATTGTAAAACAGCCACTCTCTCAGACCGTGCAGCAGATCTAGGGGCCTCAGGAGTGATGAAGATCCC
ATCATGCCTGATGGCTCTGATCACATCGACCACCGTGGAATGGGCCAGACCCAGCCAGATGATGCAATTTT
GTTGGGTTTCGGTGACGGCGGGGGAGGGAAGAACAGGAAGAACCATGATTAACTTTTAATCCAAACGGTCT
CGGAGTACTTCAAAATGAAGATCGCGGAGATGGCACCTCTCGCCCCCGCTGTGTTGGTGGAAAATAACAGC
CAGGTCAAAGGTGATACGGTTCTCGAGATGTTCCACGGTGGCTTCCAGCAAAGCCTCCACGCGCACATCCA
GAAACAAGACAATAGCGAAAGCGGGAGGGTTCTCTAATTCCTCAATCATCATGTTACACTCCTGCACCATC
CCCAGATAATTTTCATTTTTCCAGCCTTGAATGATTCGAACTAGTTCCTGAGGTAAATCCAAGCCAGCCATG
ATAAAGAGCTCGCGCAGAGCGCCCTCCACCGGCATTCTTAAGCACACCCTCATAATTCCAAGATATTCTGC
TCCTGGTTCACCTGCAGCAGATTGACAAGCGGAATATCAAAATCTCTGCCGCGATCCCTGAGCTCCTCCCTC
AGCAATAACTGTAAGTACTCTTTCATATCCTCTCCGAAATTTTTAGCCATAGGACCACCAGGAATAAGATTA
GGGCAAGCCACAGTACAGATAAACCGAAGTCCTCCCCAGTGAGCATTGCCAAATGCAAGACTGCTATAAG
CATGCTGGCTAGACCCGGTGATATCTTCCAGATAACTGGACAGAAAATCGCCCAGGCAATTTTTAAGAAAA
TCAACAAAAGAAAAATCCTCCAGGTGGACGTTTAGAGCCTCGGGAACAACGATGAAGTAAATGCAAGCGG
TGCGTTCCAGCATGGTTAGTTAGCTGATCTGTAGAAAAAACAAAAATGAACATTAAACCATGCTAGCCTGG
CGAACAGGTGGGTAAATCGTTCTCTCCAGCACCAGGCAGGCCACGGGGTCTCCGGCGCGACCCTCGTAAAA
ATTGTGCTATGATTGAAACCATCACAGAGAGACGTTCCCGGTGGCCGGCGTGAATGATTCGACAAGATG
AATACACCCCCGGAACATTGGCGTCCGCGAGTGAAAAAAGCGCCCGAGGAAGCAATAAGGCACTACAAT
GCTCAGTCTCAAGTCCAGCAAAGCGATGCCATGCGGATGAAGCACAAAATTCTCAGGTGCGTACAAAATGT
AATTACTCCCCTCCTGCACAGGCAGCAAAGCCCCGATCCCTCCAGGTACACATACAAGCCTCAGCGTCC
ATACCTTACCGAGCAGCAGCACACAACAGGCGCAAGAGTCAGAGAAAGGCTGAGCTCTAACCTGTCCACC
CGCTCTCTGCTCAATATATAGCCCAGATCTACACTGACGTAAAGGCCAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAAT
AATCACACACGCCCAGCACACGCCCAGAAACCGGTGACACACTCAAAAAAATACGCGCACTTCCTCAAAC
GCCCAAAACTGCCGTCATTTCCGGGTTCCCACGCTACGTCATCAAAACACGACTTTCAAATTCCGTCGACCG
TTAAAAACGTCACCCGCCCCGCCCCTAACGGTCGCCCGTCTCTCAGCCAATCAGCGCCCGCATCCCCAAA
TTCAAACACCTCATTTGCATATTAACGCGCACAAAAGTTTGAGGTATATTATTGATGATGG

ChAdV68-CT-TSNA (서열번호: 66)

CATCATCAATAATATACCTCAAACTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAGGA
AGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGTTG
CGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGAA
ATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGCCA
TTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTATTT
GCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCCGC
GTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTCC
AGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACTT
TGAAAGTAGGGATAACAGGGTAATGACATTGATTATTGACTAGTTGTTAATAGTAATCAATTACGGGGTCA
TTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCC
AACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTG
ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTC
CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGAC
TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACC
AATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTT
GTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCG
GTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAACGCC
ATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGATCGCCCACCATGGCTGGCATGACCGAGTACAAGCT
GGTGGTAGTGGGAGCAGGGGATGTTGGAAAATCAGCCTTGACTATTCAGCTCATCCAGGGCACAGATCTGG
ATCACCAGGAGAAATGTCTCTCGCGACTGTACGACCACATGCCTGAGGGTCTGACCCCCCTTATGGGAGTG
TCGTCCTCTTCTGCGCTGGCCCGTCTCGGATTACCCATGGATAAACTCAATAAAATCACCGCCCCGGCGAGC
CAGAAGTTAAGACAACTGCAAAAGATGGAAACTCCTGAACTACTGCCCTGTGGGTATCTTGTAGAAGAAAA
TACCACGATCTCTGTGACAGTGAAGGGCCTGGAGGCTCAGAATAAGATCAAAGGGTGCACTGGGTCGGTG
AACATGACTTTACAGAGAGCCAGCGCAGCTCCTAAGACTGGTGGCGGGGGTGAAGCCGCTGCATACAACA
ACACTCTTGTGGCACGGCACGTGCCCCAGATACCAAAGCCCGATTCCTTGGTGGGGCTTAGTGATGAGTTG
GGGAAGCGGGACACTTTGCAGAGTCTCTGATTCGTAGGATGGCATCCGCGGGCTACCTGTTCCTGGACAT
CATCACATACGTGGTCTTTGCTGTAACCTTCGTGCTTGGTGTTTTAGGAGGGCTGAACACAGAAACCAATGA
GAAGGCTTTAGAAGCTGTGTTTGGCAAGTATGGAAGAATAGTGGAGGTGCTGGGGGGCCCGGTCATGCGAG
GAGCTGACGGCGGTACTTCCTCCACCTCAGCTTTTGGGCAGGAGATTTAACTTCTTCTCATACTCCTATGTG
GCCGCAGGAAGTTCCGGGAATAACTATGACCTCATGGCCCAACCCATCACGCCCGGGCCCGACACAACCCC
GTTACCAGTGACCGATACTAGTTCCGTGAGTACAGGCCACGCCACCAGCCTGCCTGTGACTGACGCTGGAC
TCAGGGTTACAGAGAGTAAGGGGCACAGCGATTCATGGCACCTGTCTTTGGATACGGCCATCAGGGTCAAC
ACCCCTAAACTGGTGTCCGAGGTTGAGGAACTCAACAAAAGCATTACAGCGCTACGAGAAAAGCTACTGC
AGATGGTGGAGGCCGACAGACCCGGAAACCTCTTCATTGGGGGCTTAAATACAGAGACTAATGAAGACAG

[0785]

[0786]


CCCGGTCAAGGATGAAGTAGTGGTGAATGATCAGTGGGGACAGAACTGCAGCTGCCACCACGGCGGTTAC
GAGTTTCCGGACCTGCACCGCACCATCGTGTCTGAGTGTGACGTGTACCTCACCTACATGCTGCGCCAGGCC
GCCCTTCAGCTGTTCTTTGATCTCTACCACTCCATTCCGTCAAGCTTCAGCCCCTTAGTCCTCAGCTGTTTAG
TGCAGCCCTTGGAAGATGTGGAGGTCATGGAGAAGGACGGCACCACATTCTCCTGTGAAGTTTCTCATGAC
GAGGTTCCTCGGACATATGGACCCGTGTTTATGTGTCTGGGAGGACTGCTGACCATGGTGGCTGGAGCTGTT
TGGCTGACAGTTGGACCCGGACCAGGCGCCAAATTTGTTGCTGCTTGGACACTGAAAGCTGCTGCTGGGCC
CGGACCAGGCCAGTACATCAAGGCCAACTCTAAGTTTATCGGCATCACCGAATTGGGACCTGGACCCGGCT
AGTAGTGAGTTTAAACTCCCATTTAAATGTGAGGGTTAATGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTGAT
GAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGC
TTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGT
TCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAAAATAACTATAACGG
TCCTAAGGTAGCGAGTGAGTAGTGTTCTGGGGCGGGGGAGGACCTGCATGAGGGCCAGAATAACTGAAAT
CTGTGCTTTTCTGTGTGTTGCAGCAGCATGAGCGGAAGCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTCAGCCCTTAT
CTGACGGGGCGTCTCCCCTCCTGGGCGGGAGTGCGTCAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCC
CGTGCAGCCCGCGAACTCTTCAACCCTGACCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTCGTTGGACGCAGCTGCCGC
CGCAGCTGCTGCATCTGCCGCCAGCGCCGTGCGCGGAATGGCCATGGGCGCCGGCTACTACGGCACTCTGG
TGGCCAACTCGAGTTCCACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTGTTGCTGCTGATGGCCCAG
CTCGAGGCCTTGACCCAGCGCCTGGGCGAGCTGACCCAGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGCAGACGCGGG
CCGCGGTTGCCACGGTGAAATCCAAATAAAAAATGAATCAATAAATAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAA
CACAGAGTCTGAATCTTTATTTGATTTTTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCA
CCCGGTGGATCTTTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCC
CGGGGGTGGAGGTAGCTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTTGTAAATCACCCAGTCATAGCA
GGGGCGCAGGGCATGGTGTTGCACAATATCTTTGAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAGCCCTTTGGTGT
AGGTGTTTACAAATCTGTTGAGCTGGGAGGGATGCATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCTTGGCCTGGATC
TTGAGATTGGCGATGTTACCGCCCAGATCCCGCCTGGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTA
TCCGGTGCACTTGGGGAATTTATCATGCAACTTGGAAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCTTTGT
GCCCGCCCAGGTTTTCCATGCACTCATCCATGATGATGGCGATGGGCCCGTGGGCGGCGGCCTGGGCAAAG
ACGTTTCGGGGGTCGGACACATCATAGTTGTGGTCCTGGGTGAGGTCATCATAGGCCATTTTAATGAATTTG
GGGCGGAGGGTGCCGGACTGGGGGACAAAGGTACCCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCCTCACAGATCT
GCATCTCCCAGGCTTTGAGCTCGGAGGGGGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAACACGGTTTCC
GGGGCGGGGGAGATGAGCTGGGCCGAAAGCAAGTTCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAGCCGGTGGGGC
CGTAGATGACCCCGATGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCTCCCGGAGGAG
GGGGGCCACCTCGTTCATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCAGTTCCGCCAGGAGGCGCTCTCC
CCCCAGGGATAGGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTCGGCCATGGGCATTT
TGGAGAGGGTTTGTTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCC
AGCAGACCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGACGGCTGCGGGAGTAGGGCACCAGACGATGGGCGTCCAGCGC
AGCCAGGGTCCGGTCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGCG
CGCCGGGCTGGGCGCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGGCTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTCCCGATCGGCG
CCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGC
GCGGAGCTTACCTTTGGAAGTCTGCCCGCAGGCGGGACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGG
GCGAGGAAGACGGACTCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGCAGTGGGCGCAGACGGTCTCGCACTCCACGA
GCCAGGTGAGGTCGGGCTGGTCGGGGTCAAAAACCAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTT
TGGTCTCCATGAGCTCGTGTCCCCGCTGGGTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACCGACTTTATGG
GCCGGTCCTCGAGCGGTGTGCCGCGGTCCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCCACTCCGAGACGAAAGCCCGG
GTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTCGTTGTCCACCAGCGGGTCCACCTTTTC
CAGGGTATGCAAACACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGT
GACCGGGGGTCCCGGCCGGGGGGGGTATAAAAGGGTGCGGGTCCCTGCTCGTCCTCACTGTCTTCCGGATCG
CTGTCCAGGAGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTT
GTCAGTTTCTAGAAACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCGGCGGAGATGCCTTTCAAGAGCCCCTCGT
CCATCTGGTCAGAAAAGACGATCTTTTTGTTGTCGAGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTGGAG
AGGAGCTTGGCGATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTTCCTTGTCGGCGCGCTCCTTGGCGGCGATGTTGAGC
TGCACGTACTCGCGCGCCACGCACTTCCATTCGGGGAAGACGGTGGTCAGCTCGTCGGGCACGATTCTGAC
CTGCCAGCCCCGATTATGCAGGGTGATGAGGTCCACACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCATTAG
TCCAGCAGAGGCGTCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCCAGCATGACCTCGTCGGGGGGG
GTCGGCATCGATGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGGTCGGGGTCAAAGTAGCTGATGGAAGTGGCCAGATCG
TCCAGGGCAGCTTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTGCCCCAGGGCAT
GGGATGGGTAAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGAGGATGCCG
ATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGG
CGAGGAGCCCCGGGCCCAGGTTGGTGCGACTGGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGGAAAATGGC
ATGCGAGTTGGAGGAGATGGTGGGCCTTTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGTCCGACCGAGTCG
CGGATGAAGTGGGCGTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACTAGGACGTCCAGAGCGC
AGTAGTCGAGGGTCTCCTGGATGATGTCATACTTGAGCTGTCCCTTTTGTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGAA
GGAACTCTTCGCGGTCCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGGAACCCGTCCTGATCTGCACGGTAAGAGCCTAGC
ATGTAGAACTGGTTGACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGAGGGCGTAGGCCTGGGCGGC
CTTGCGCAGGGAGGTGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTCCCTGACCATGACCTTGAGGAACTGGTGCTTGAAGT
CGATATCGTCGCAGCCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAA
GCGAAAGTAACATCGTTGAAGAGGATCTTGCCCGCGCGGGGCATAAAGTTGCGAGTGATGCGGAAAGGTT

GGGGCACCTCGGCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGG
CCCACGATGTAGAGTTCCACGAATCGCGGACGGCCCTTGACGTGGGGCAGTTTCTTGAGCTCCTCGTAGGT
GAGCTCGTCGGGGTCGCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGCGCCCAGTCGGCGAGATGGGGGTTGGCGCGGAGG
AAGGAAGTCCAGAGATCCACGGCCAGGGCGGTTTGCAGACGGTCCCGGTACTGACGGAACTGCTGCCCGA
CGGCCATTTTTTCGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCCGTGCCAGCGATCCCATTTGAGCTGG
AGGGCGAGATCGAGGGCGAGCTCGACGAGCCGGTCGTCCCCGGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGA
CGAGCTGCTTGCCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGGAAGAGCCTTTCGGTG
CGAGGATGCGAGCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAATTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATG
GAAGTAGAAATGCCGACGGCGCGCCGAACACTCGTGCTTGTGTTTATACAAGCGGCCACAGTGCTCGCAAC
GCTGCACGGGATGCACGTGCTGCACGAGCTGTACCTGAGTTCCTTTGACGAGGAATTTCAGTGGGAAGTGG
AGTCGTGGCGCCTGCATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGGTGGTCGGCCTGGCCCTCTTCTGCCTCGATGGTG
GTCATGCTGACGAGCCCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGACCTCGGCGCGAGCGGGTCGGAGAGCGAGGACGA
GGGCGCGCAGGCCGGAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGCTGCGGAGTCAGGTCAGTGGGCAGCGGCGGCGC
GCGGTTGACTTGCAGGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGAGGTCCAGATGGTACTTGATCTCCACCGCGCCAT
TGGTGGCGACGTCGATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCTGGGGTGTGACCACCGTCCCCCGTTTCTTCTTGG
GCGGCTGGGGCGACGGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTAGAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGCCGGGCGGC
AGGGGCGGCTCGGGGCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGGCACGTCGGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGT
ACTGCGCCCGGAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTG
AAGGCCACGGGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGC
GGCCTGCCGCAGGATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTCCTGGTAGGCGATCTCGGTCATGAACTGCTCGAT
CTCCTCCTCTTGAAGGTCTCCGCGGCCGGCGCGCTCCACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGGCCCA
TGAGCTGCGAGAAGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGACGCCCTCGGGATCG
CGGGCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGAGGC
GCTGGTAGAGGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCAGCGGCGGAG
CGGCATCTCGCTGACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTCCATGGCCTCGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGA
AAAACTGGGAGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGC
GCGCACCTCGCGCTCGAAGGCCCCCGGGAGTTCCTCCACTTCCTCTTCTTCCTCCTCCACTAACATCTCTTCT
ACTTCCTCCTCAGGCGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCTGCGTCGCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGT
CGATGAAGCGCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGCCCGTCCTCGCGG
GGCCGCAGCGTGAAGACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCCGGGGGGGTCCCCGTTGGGCAGGGAGAGGG
CGCTGACGATGCATCTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCGCGCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACG
GGATCTGAAAACCGCTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACGGTTTCTTC
TGGCGGGTCATGTTGGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGATGAAGTTGAAATAGGCGGTTCTGA
GACGGCGGATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCCGGCTTGCTGGATGCGCAGACGGTCGGCCAT
GCCCCAGGCGTGGTCCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGTAGTCCTGCATGAGCCGCTCCACGGGCACCT
CCTCCTCGCCCGCGCGGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAGCCGCGCTGGGGCTGGACGAGCGCCAGGTCG
GCGACGACGCGCTCGGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGGTGAGGGTGGTCTGGAAGTCATCAAAGTCGAC
GAAGCGGTGGTAGGCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGT
GGCCCGGACGCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGTAGGCGCGCGTGTCGAAGATGTAGTCGTTGCAG
GTGCGCACCAGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCTCGG
TGGCGGGGGCGCCGGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTGCGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCA
GGTGATGCCGGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGC
AGGAAGTAGTTCATGGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGGCGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTATACGGGCAA
AAACGAAAGCGGTCAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTAC
CCCGGTTCGAATCTCGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAAGC
CTGCACCAACCCTCCAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTGCAACTTTTTTTTGGAGGCCGGATGAGACTAGT
AAGCGCGGAAAGCGGCCGACCGCGATGGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAGAATCGCCAGGGTTGCGTTG
CGGTGTGCCCCGGTTCGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTAACGAGGGCGTGGCTGCCCCGTCGTTTCCAAG
ACCCCATAGCCAGCCGACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCCCCTCTTTTGTTTTGTTTGTTTTTGCCAGATGCA
TCCCGTACTGCGGCAGATGCGCCCCCACCACCCTCCACCGCAACAACAGCCCCCTCCACAGCCGGCGCTTC
TGCCCCCGCCCCAGCAGCAACTTCCAGCCACGACCGCCGCGGCCGCCGTGAGCGGGGCTGGACAGAGTTAT
GATCACCAGCTGGCCTTGGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGCCTGGGGGCGTCGTCGCCGGAGCGGCACC
CGCGCGTGCAGATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACGTGCCCAAGCAGAACCTGTTCAGAGACAGGAG
CGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGCGCGGCCCGGTTCCACGCGGGGCGGGAGCTGCGGCGCGGCCTGGAC
CGAAAGAGGGTGCTGAGGGACGAGGATTTCGAGGCGGACGAGCTGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCGC
ACGTGGCCGCGGCCAACCTGGTCACGGCGTACGAGCAGACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTCCAAAAATC
CTTCAACAACCACGTGCGCACCCTGATCGCGCGCGAGGAGGTGACCCTGGGCCTGATGCACCTGTGGGACC
TGCTGGAGGCCATCGTGCAGAACCCCACCAGCAAGCCGCTGACGGCGCAGCTGTTCCTGGTGGTGCAGCAT
AGTCGGGACAACGAAGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTCCTGG
ACCTGGTGAACATTCTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGCGCGGGCTGCCGCTGTCCGAGAAGCTGGCGGCC
ATCAACTTCTCGGTGCTGAGTTTGGGCAAGTACTACGCTAGGAAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCCCAT
AGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGGTTTTACATGCGCATGACCCTGAAAGTGCTGACCCTGAGCGACGAT
CTGGGGGTGTACCGCAACGACAGGATGCACCGTGCGGTGAGCGCCAGCAGGCGGCGCGAGCTGAGCGACC
AGGAGCTGATGCATAGTCTGCAGCGGGCCCTGACCGGGGCCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACAT
GGGCGCGGACCTGCACTGGCAGCCCAGCCGCCGGGCCTTGGAGGCGGCGGCAGGACCCTACGTAGAAGAG
GTGGACGATGAGGTGGACGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGATGGCGCGACCGTATTTTTGCTAGAT
GCAACAACAACAGCCACCTCCTGATCCCGCGATGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACT

[0787]

[0788]



[0789]


ACCAGCACCATGGAGGTGCAGACGGATCCCTGGATGCCATCGGCTCCTAGTCGAAGACCCCGGCGCAAGT
ACGGCGCGGCCAGCCTGCTGATGCCCAACTACGCGCTGCATCCTTCCATCATCCCCACGCCGGGCTACCGC
GGCACGCGCTTCTACCGCGGTCATACCAGCAGCCGCCGCCGCAAGACCACCACTCGCCGCCGCCGTCGCCG
CACCGCCGCTGCAACCACCCCTGCCGCCCTGGTGCGGAGAGTGTACCGCCGCGGCCGCGCACCTCTGACCC
TGCCGCGCGCGCGCTACCACCCGAGCATCGCCATTTAAACTTTCGCCTGCTTTGCAGATCAATGGCCCTCAC
ATGCCGCCTTCGCGTTCCCATTACGGGCTACCGAGGAAGAAAACCGCGCCGTAGAAGGCTGGCGGGGAAC
GGGATGCGTCGCCACCACCACCGGCGGCGGCGCGCCATCAGCAAGCGGTTGGGGGGAGGCTTCCTGCCCG
CGCTGATCCCCATCATCGCCGCGGCGATCGGGGCGATCCCCGGCATTGCTTCCGTGGCGGTGCAGGCCTCT
CAGCGCCACTGAGACACACTTGGAAACATCTTGTAATAAACCAATGGACTCTGACGCTCCTGGTCCTGTGA
TGTGTTTTCGTAGACAGATGGAAGACATCAATTTTTCGTCCCTGGCTCCGCGACACGGCACGCGGCCGTTCA
TGGGCACCTGGAGCGACATCGGCACCAGCCAACTGAACGGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTCTCTGGAG
CGGGCTTAAGAATTTCGGGTCCACGCTTAAAACCTATGGCAGCAAGGCGTGGAACAGCACCACAGGGCAG
GCGCTGAGGGATAAGCTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTCGATGGGCTCGCCTCGGGCATCA
ACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGCGGCAGATCAACAGCCGCCTGGACCCGGTGCCGCC
CGCCGGCTCCGTGGAGATGCCGCAGGTGGAGGAGGAGCTGCCTCCCCTGGACAAGCGGGGCGAGAAGCGA
CCCCGCCCCGATGCGGAGGAGACGCTGCTGACGCACACGGACGAGCCGCCCCCGTACGAGGAGGCGGTGA
AACTGGGTCTGCCCACCACGCGGCCCATCGCGCCCCTGGCCACCGGGGTGCTGAAACCCGAAAAGCCCGCG
ACCCTGGACTTGCCTCCTCCCCAGCCTTCCCGCCCCTCTACAGTGGCTAAGCCCCTGCCGCCGGTGGCCGTG
GCCCGCGCGCGACCCGGGGGCACCGCCCGCCCTCATGCGAACTGGCAGAGCACTCTGAACAGCATCGTGG
GTCTGGGAGTGCAGAGTGTGAAGCGCCGCCGCTGCTATTAAACCTACCGTAGCGCTTAACTTGCTTGTCTGT
GTGTGTATGTATTATGTCGCCGCCGCCGCTGTCCACCAGAAGGAGGAGTGAAGAGGCGCGTCGCCGAGTTG
CAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCCAGTGGGCGTACATGCACATCGCCGGACAGGACGCTTCGGAGT
ACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTTGCCCGCGCCACAGACACCTACTTCAGTCTGGGGAACAAGTTTAGG
AACCCCACGGTGGCGCCCACGCACGATGTGACCACCGACCGCAGCCAGCGGCTGACGCTGCGCTTCGTGCC
CGTGGACCGCGAGGACAACACCTACTCGTACAAAGTGCGCTACACGCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTG
CTGGACATGGCCAGCACCTACTTTGACATCCGCGGCGTGCTGGATCGGGGCCCTAGCTTCAAACCCTACTC
CGGCACCGCCTACAACAGTCTGGCCCCCAAGGGAGCACCCAACACTTGTCAGTGGACATATAAAGCCGATG
GTGAAACTGCCACAGAAAAAACCTATACATATGGAAATGCACCCGTGCAGGGCATTAACATCACAAAAGA
TGGTATTCAACTTGGAACTGACACCGATGATCAGCCAATCTACGCAGATAAAACCTATCAGCCTGAACCTC
AAGTGGGTGATGCTGAATGGCATGACATCACTGGTACTGATGAAAAGTATGGAGGCAGAGCTCTTAAGCCT
GATACCAAAATGAAGCCTTGTTATGGTTCTTTTGCCAAGCCTACTAATAAAGAAGGAGGTCAGGCAAATGT
GAAAACAGGAACAGGCACTACTAAAGAATATGACATAGACATGGCTTTCTTTGACAACAGAAGTGCGGCT
GCTGCTGGCCTAGCTCCAGAAATTGTTTTGTATACTGAAAATGTGGATTTGGAAACTCCAGATACCCATATT
GTATACAAAGCAGGCACAGATGACAGCAGCTCTTCTATTAATTTGGGTCAGCAAGCCATGCCCAACAGACC
TAACTACATTGGTTTCAGAGACAACTTTATCGGGCTCATGTACTACAACAGCACTGGCAATATGGGGGTGC
TGGCCGGTCAGGCTTCTCAGCTGAATGCTGTGGTTGACTTGCAAGACAGAAACACCGAGCTGTCCTACCAG
CTCTTGCTTGACTCTCTGGGTGACAGAACCCGGTATTTCAGTATGTGGAATCAGGCGGTGGACAGCTATGAT
CCTGATGTGCGCATTATTGAAAATCATGGTGTGGAGGATGAACTTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGATGCT
GTTGGCAGAACAGATACTTATCAGGGAATTAAGGCTAATGGAACTGATCAAACCACATGGACCAAAGATG
ACAGTGTCAATGATGCTAATGAGATAGGCAAGGGTAATCCATTCGCCATGGAAATCAACATCCAAGCCAAC
CTGTGGAGGAACTTCCTCTACGCCAACGTGGCCCTGTACCTGCCCGACTCTTACAAGTACACGCCGGCCAA
TGTTACCCTGCCCACCAACACCAACACCTACGATTACATGAACGGCCGGGTGGTGGCGCCCTCGCTGGTGG
ACTCCTACATCAACATCGGGGCGCGCTGGTCGCTGGATCCCATGGACAACGTGAACCCCTTCAACCACCAC
CGCAATGCGGGGCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGT
GCCCCAGAAATTTTCGCCATCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCGGGTCCTACACCTACGAGTGGAACTTCCG
CAAGGACGTCAACATGATCCTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACCTGCGCACGGACGGGGCCTCCATCTCCT
TCACCAGCATCAACCTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGC
TGCGCAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAACGACTACCTCTCGGCGGCCAACATGCTCTACCCCATCCCG
GCCAACGCCACCAACGTGCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCCTTCCGCGGCTGGTCCTTCACG
CGTCTCAAGACCAAGGAGACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCGACCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATC
CCCTACCTCGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTC
AGCTGGCCCGGCAACGACCGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACGGCGAGG
GCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATC
GGCTACCAGGGCTTCTACGTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCCAGCCC
ATGAGCCGCCAGGTGGTGGACGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTCACCCTGGCCTACCAGCACA
ACAACTCGGGCTTCGTCGGCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCC
TACCCGCTCATCGGCAAGAGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGACAGGGTCATGTG
GCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTCACCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTATGC
CAACTCCGCCCACGCGCTAGACATGAATTTCGAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCCTTCTCTATGTTGT
CTTCGAAGTCTTCGACGTCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCGCGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTGCGCA
CCCCCTTCTCGGCCGGTAACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTCTTGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCCGGCGA
GCAGGAGCTCAGGGCCATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCCTGGGCACCTTCGATAAGCGCT
TCCCGGGATTCATGGCCCCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGC
GAGCACTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACCTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTTCTCG
GACGAGCGCCTCAAGCAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGCCACCGA
GGACCGCTGCGTCACCCTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCGGGCTCT
TCTGCTGCATGTTCCTGCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACCGCCCCATGGACAAGAACCCCACCATGAACT

TGCTGACGGGGGTGCCCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAGGTGGAACCCACCCTGCGCCGCAACCAGGA
GGCGCTCTACCGCTTCCTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCGCTCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAGGCCAC
CGCCTTCGACCGCATGAATCAAGACATGTAAACCGTGTGTGTATGTTAAATGTCTTTAATAAACAGCACTTT
CATGTTACACATGCATCTGAGATGATTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATGGCCCGC
GGGCAGGGACACGTTGCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACTTGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGGGCAGCG
GGGTGTCGGGGAAGGAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAGTTGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGGCGCGGA
GATCTTGAAATCGCAGTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGGAGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGA
ACACCATCAGGGCCGGGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTCGCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAGGTCC
TCGGCGTTGGCCATCCCGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGGGCTT
GTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGTACATGG
CCTTCATGAAAGCCTCCAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCTTGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAG
GACTTGCTAGAGAACTGGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGCACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTTGGCCAG
CTGCACCACGCTGCGCCCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGCCCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGCGCGCTG
CCCGTTCTCGCTCGCCACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCG
CAGCTTGCCCTCGGCCTCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGCGCACCCGGTGCACTCCCAGTTCTTGTGGG
CGATCTGGGAATGCGCGTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTGGTCAGGGTCTTGTTGCTA
GTGAAGGTCAGCGGAATGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACAGGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTCGCC
CTGCTCGGGCATCAGCTGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCCACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAGTCAT
GATTTCCATACCCTTCTCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCTCATAGGGTTCTTCACCATCATCTTAGCGCT
AGCAGCCGCGGCCAGGGGGTCGCTCTCGTCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTGCCGTCCTTCTCGGTGATCC
GCACCGGGGGGTAGCTGAAGCCCACGGCCGCCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGTCCTGGC
TGACGTCCTGCAGGACCACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTTCTTGGGCGGCAGCGGCGGCGGAGATGTT
GGAGATGGCGAGGGGGAGCGCGAGTTCTCGCTCACCACTACTATCTCTTCCTCTTCTTGGTCCGAGGCCAC
GCGGCGGTAGGTATGTCTCTTCGGGGGCAGAGGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCCGCCGCGACTTGGCGGA
TGGCTGGCAGAGCCCCTTCCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCCGGCGGCGCTCTGACTGACTTCCTCCGCGGCC
GGCCATTGTGTTCTCCTAGGGAGGAACAACAAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACCTCGCCATCTGCCC
CCACCGCCGACGAGAAGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCCGCCCAGCCCCGCCACCTC
CGACGCGGCCGTCCCAGACATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTATGTGACGCCC
GCGGAGCACGAGGAGGAGCTGGCAGTGCGCTTTTCACAAGAAGAGATACCAAGAACAGCCAGAGCAG
GAAGCAGAGAATGAGCAGAGTCAGGCTGGGCTCGAGCATGACGGCGACTACCTCCACCTGAGCGGGGGGG
AGGACGCGCTCATCAAGCATCTGGCCCGGCAGGCCACCATCGTCAAGGATGCGCTGCTCGACCGCACCGAG
GTGCCCCTCAGCGTGGAGGAGCTCAGCCGCGCCTACGAGTTGAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCCCAA
GCGCCAGCCCAATGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCGAGG
CCCTGGCCACCTACCACATCTTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCCGTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCG
CCGACGCCCTTTTCAACCTGGGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCCAAGA
TCTTCGAGGGTCTGGGCAGCGACGAGACTCGGGCCGCGAACGCTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGAGCATGA
GCACCACAGCGCCCTGGTCGAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGGCTGGCGGTGCTCAAACGCACGGTCGAG
CTGACCCATTTCGCCTACCCGGCTCTGAACCTGCCCCCCAAAGTCATGAGCGCGGTCATGGACCAGGTGCT
CATCAAGCGCGCGTCGCCCATCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGTGGTC
AGCGACGAGCAGCTGGCCCGGTGGCTGGGTCCTAATGCTAGTCCCCAGAGTTTGGAAGAGCGGCGCAAAC
TCATGATGGCCGTGGTCCTGGTGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGACC
CTGCGCAAGGTCGAGGAGAACCTGCACTACCTCTTCAGGCACGGGTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTC
CAACGTGGAGCTGACCAACCTGGTCTCCTACATGGGCATCTTGCACGAGAACCGCCTGGGGCAGAACGTGC
TGCACACCACCCTGCGCGGGGAGGCCCGGCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTCTACCTCTGCCAC
ACCTGGCAGACGGGCATGGGCGTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAGC
TCCTGCAGAAGAACCTCAAGGGTCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGCACCACCGCCTCGGACCTGGCCGAC
CTCATTTTCCCCGAGCGCCTCAGGCTGACGCTGCGCAACGGCCTGCCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTG
CAAAACTTTCGCTCTTTCATCCTCGAACGCTCCGGAATCCTGCCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGAC
TTCGTGCCGCTGACCTTCCGCGAGTGCCCCCCGCCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGGCCAAC
TACCTGGCCTACCACTCGGACGTGATCGAGGACGTCAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTG
CAACCTCTGCACGCCGCACCGCTCCCTGGCCTGCAACCCCCAGCTGCTGAGCGAGACCCAGATCATCGGCA
CCTTCGAGTTGCAAGGGCCCAGCGAAGGCGAGGGTTCAGCCGCCAAGGGGGGTCTGAAACTCACCCCGGG
GCTGTGGACCTCGGCCTACTTGCGCAAGTTCGTGCCCGAGGACTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGA
GGACCAATCCCATCCGCCCAAGGCCGAGCTGTCGGCCTGCGTCATCACCCAGGGGGCGATCCTGGCCCAAT
TGCAAGCCATCCAGAAATCCCGCCAAGAATTCTTGCTGAAAAAGGGCCGCGGGGTCTACCTCGACCCCCAG
ACCGGTGAGGAGCTCAACCCCGGCTTCCCCCAGGATGCCCCGAGGAAACAAGAAGCTGAAAGTGGAGCTG
CCGCCCGTGGAGGATTTGGAGGAAGACTGGGAGAACAGCAGTCAGGCAGAGGAGGAGGAGATGGAGGAA
GACTGGGACAGCACTCAGGCAGAGGAGGACAGCCTGCAAGACAGTCTGGAGGAAGACGAGGAGGAGGCA
GAGGAGGAGGTGGAAGAAGCAGCCGCCGCCAGACCGTCGTCCTCGGCGGGGGAGAAAGCAAGCAGCACG
GATACCATCTCCGCTCCGGGTCGGGGTCCCGCTCGACCACACAGTAGATGGGACGAGACCGGACGATTCCC
GAACCCCACCACCCAGACCGGTAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCCTGGCGGGGGCACAAAAACGC
CATCGTCTCCTGCTTGCAGGCCTGCGGGGGCAACATCTCCTTCACCCGGCGCTACCTGCTCTTCCACCGCGG
GGTGAACTTTCCCCGCAACATCTTGCATTACTACCGTCACCTCCACAGCCCCTACTACTTCCAAGAAGAGGC
AGCAGCAGCAGAAAAAGACCAGCAGAAAACCAGCAGCTAGAAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGGTGGAC
TGAGGATCGCGGCGAACGAGCCGGCGCAAACCCGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTTCCCACCCTCTATGCC
ATCTTCCAGCAGAGTCGGGGGCAGGAGCAGGAACTGAAAGTCAAGAACCGTTCTCTGCGCTCGCTCACCCG
CAGTTGTCTGTATCACAAGAGCGAAGACCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACA

[0790]

[0791]



AGTACTGCGCGCTCACTCTTAAAGAGTAGCCCGCGCCCGCCCAGTCGCAGAAAAAGGCGGGAATTACGTCA
CCTGTGCCCTTCGCCCTAGCCGCCTCCACCCATCATCATGAGCAAAGAGATTCCCACGCCTTACATGTGGAG
CTACCAGCCCCAGATGGGCCTGGCCCGCCGGTGCCGCCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCG
CCGGGCCCGCGATGATCTCACGGGTGAATGACATCCGCGCCCACCGAAACCAGATACTCCTAGAACAGTCA
GCGCTCACCGCCACGCCCCGCAATCACCTCAATCCGCGTAATTGGCCCGCCGCCCTGGTGTACCAGGAAAT
TCCCCAGCCCACGACCGTACTACTTCCGCGAGACGCCCAGGCCGAAGTCCAGCTGACTAACTCAGGTGTCC
AGCTGGCGGGCGGCGCCACCCTGTGTCGTCACCGCCCCGCTCAGGGTATAAAGCGGCTGGTGATCCGGGGC
AGAGGCACACAGCTCAACGACGAGGTGGTGAGCTCTTCGCTGGGTCTGCGACCTGACGGAGTCTTCCAACT
CGCCGGATCGGGGAGATCTTCCTTCACGCCTCGTCAGGCCGTCCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCTCGCAGCC
CCGCTCGGGTGGCATCGGCACTCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCACTCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTC
CGGCTCCCCCGGCCACTACCCGGACGAGTTCATCCCGAACTTCGACGCCATCAGCGAGTCGGTGGACGGCT
ACGATTGAAACTAATCACCCCCTTATCCAGTGAAATAAAGATCATATTGATGATGATTTTACAGAAATAAA
AAATAATCATTTGATTTGAAATAAAGATACAATCATATTGATGATTTGAGTTTAACAAAAAAATAAAGAAT
CACTTACTTGAAATCTGATACCAGGTCTCTGTCCATGTTTTCTGCCAACACCACTTCACTCCCCTCTTCCCAG
CTCTGGTACTGCAGGCCCCGGCGGGCTGCAAACTTCCTCCACACGCTGAAGGGGATGTCAAATTCCTCCTG
TCCCTCAATCTTCATTTTATCTTCTATCAGATGTCCAAAAAGCGCGTCCGGGTGGATGATGACTTCGACCCC
GTCTACCCCTACGATGCAGACAACGCACCGACCGTGCCCTTCATCAACCCCCCCTTCGTCTCTTCAGATGGA
TTCCAAGAGAAGCCCCTGGGGGTGTTGTCCCTGCGACTGGCCGACCCCGTCACCACCAAGAACGGGGAAAT
CACCCTCAAGCTGGGAGAGGGGGTGGACCTCGATTCCTCGGGAAAACTCATCTCCAACACGGCCACCAAG
GCCGCCGCCCCTCTCAGTTTTTCCAACAACACCATTTCCCTTAACATGGATCACCCCTTTTACACTAAAGAT
GGAAAATTATCCTTACAAGTTTCTCCACCATTAAATATACTGAGAACAAGCATTCTAAACACACTAGCTTTA
GGTTTTGGATCAGGTTTAGGACTCCGTGGCTCTGCCTTGGCAGTACAGTTAGTCTCTCCACTTACATTTGAT
ACTGATGGAAACATAAAGCTTACCTTAGACAGAGGTTTGCATGTTACAACAGGAGATGCAATTGAAAGCAA
CATAAGCTGGGCTAAAGGTTTAAAATTTGAAGATGGAGCCATAGCAACCAACATTGGAAATGGGTTAGAGT
TTGGAAGCAGTAGTACAGAAACAGGTGTTGATGATGCTTACCCAATCCAAGTTAAACTTGGATCTGGCCTT
AGCTTTGACAGTACAGGAGCCATAATGGCTGGTAACAAAGAAGACGATAAACTCACTTTGTGGACAACACC
TGATCCATCACCAAACTGTCAAATACTCGCAGAAAATGATGCAAAACTAACACTTTGCTTGACTAAATGTG
GTAGTCAAATACTGGCCACTGTGTCAGTCTTAGTTGTAGGAAGTGGAAACCTAAACCCCATTACTGGCACC
GTAAGCAGTGCTCAGGTGTTTCTACGTTTTGATGCAAACGGTGTTCTTTTAACAGAACATTCTACACTAAAA
AAATACTGGGGGTATAGGCAGGGAGATAGCATAGATGGCACTCCATATACCAATGCTGTAGGATTCATGCC
CAATTTAAAAGCTTATCCAAAGTCACAAAGTTCTACTACTAAAAATAATATAGTAGGGCAAGTATACATGA
ATGGAGATGTTTCAAAACCTATGCTTCTCACTATAACCCTCAATGGTACTGATGACAGCAACAGTACATATT
CAATGTCATTTTCATACACCTGGACTAATGGAAGCTATGTTGGAGCAACATTTGGGGCTAACTCTTATACCT
TCTCATACATCGCCCAAGAATGAACACTGTATCCCACCCTGCATGCCAACCCTTCCCACCCCACTCTGTGGA
ACAAACTCTGAAACACAAAATAAAATAAAGTTCAAGTGTTTTATTGATTCAACAGTTTTACAGGATTCGAG
CAGTTATTTTTCCTCCACCCTCCCAGGACATGGAATACACCACCCTCTCCCCCCGCACAGCCTTGAACATCT
GAATGCCATTGGTGATGGACATGCTTTTGGTCTCCACGTTCCACACAGTTTCAGAGCGAGCCAGTCTCGGGT
CGGTCAGGGAGATGAAACCCTCCGGGCACTCCCGCATCTGCACCTCACAGCTCAACAGCTGAGGATTGTCC
TCGGTGGTCGGGATCACGGTTATCTGGAAGAAGCAGAAGAGCGGCGGTGGGAATCATAGTCCGCGAACGG
GATCGGCCGGTGGTGTCGCATCAGGCCCCGCAGCAGTCGCTGCCGCCGCCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCA
GGGGGTCCGGGTCCAGGGACTCCCTCAGCATGATGCCCACGGCCCTCAGCATCAGTCGTCTGGTGCGGCGG
GCGCAGCAGCGCATGCGGATCTCGCTCAGGTCGCTGCAGTACGTGCAACACAGAACCACCAGGTTGTTCAA
CAGTCCATAGTTCAACACGCTCCAGCCGAAACTCATCGCGGGAAGGATGCTACCCACGTGGCCGTCGTACC
AGATCCTCAGGTAAATCAAGTGGTGCCCCCTCCAGAACACGCTGCCCACGTACATGATCTCCTTGGGCATG
TGGCGGTTCACCACCTCCCGGTACCACATCACCCTCTGGTTGAACATGCAGCCCCGGATGATCCTGCGGAA
CCACAGGGCCAGCACCGCCCCGCCCGCCATGCAGCGAAGAGACCCCGGGTCCCGGCAATGGCAATGGAGG
ACCCACCGCTCGTACCCGTGGATCATCTGGGAGCTGAACAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGGCATATGCT
CATGCATCTCTTCAGCACTCTCAACTCCTCGGGGGTCAAAACCATATCCCAGGGCACGGGGAACTCTTGCA
GGACAGCGAACCCCGCAGAACAGGGCAATCCTCGCACAGAACTTACATTGTGCATGGACAGGGTATCGCA
ATCAGGCAGCACCGGGTGATCCTCCACCAGAGAAGCGCGGGTCTCGGTCTCCTCACAGCGTGGTAAGGGG
GCCGGCCGATACGGGTGATGGCGGGACGCGGCTGATCGTGTTCGCGACCGTGTCATGATGCAGTTGCTTTC
GGACATTTTCGTACTTGCTGTAGCAGAACCTGGTCCGGGCGCTGCACACCGATCGCCGGCGGCGGTCTCGG
CGCTTGGAACGCTCGGTGTTGAAATTGTAAAACAGCCACTCTCTCAGACCGTGCAGCAGATCTAGGGCCTC
AGGAGTGATGAAGATCCCATCATGCCTGATGGCTCTGATCACATCGACCACCGTGGAATGGGCCAGACCCA
GCCAGATGATGCAATTTTGTTGGGTTTCGGTGACGGCGGGGGAGGGAAGAACAGGAAGAACCATGATTAA
CTTTTAATCCAAACGGTCTCGGAGTACTTCAAAATGAAGATCGCGGAGATGGCACCTCTCGCCCCCGCTGT
GTTGGTGGAAAATAACAGCCAGGTCAAAGGTGATACGGTTCTCGAGATGTTCCACGGTGGCTTCCAGCAAA
GCCTCCACGCGCACATCCAGAAACAAGACAATAGCGAAAGCGGGAGGGTTCTCTAATTCCTCAATCATCAT
GTTACACTCCTGCACCATCCCCAGATAATTTTCATTTTTCCAGCCTTGAATGATTCGAACTAGTTCCTGAGGT
AAATCCAAGCCAGCCATGATAAAGAGCTCGCGCAGAGCGCCCTCCACCGGCATTCTTAAGCACACCCTCAT
AATTCCAAGATATTCTGCTCCTGGTTCACCTGCAGCAGATTGACAAGCGGAATATCAAAATCTCTGCCGCG
ATCCCTGAGCTCCTCCCTCAGCAATAACTGTAAGTACTCTTTCATATCCTCTCCGAAATTTTTAGCCATAGG
ACCACCAGGAATAAGATTAGGGCAAGCCACAGTACAGATAAACCGAAGTCCTCCCCAGTGAGCATTGCCA
AATGCAAGACTGCTATAAGCATGCTGGCTAGACCCGGTGATATCTTCCAGATAACTGGACAGAAAATCGCC
CAGGCAATTTTTAAGAAAATCAACAAAAGAAAAATCCTCCAGGTGGACGTTTAGAGCCTCGGGAACAACG
ATGAAGTAAATGCAAGCGGTGCGTTCCAGCATGGTTAGTTAGCTGATCTGTAGAAAAAACAAAAATGAAC
ATTAAACCATGCTAGCCTGGCGAACAGGTGGGTAAATCGTTCTCTCCAGCACCAGGCAGGCCACGGGGTCT

CCGGCGCGACCCTCGTAAAAATTGTCGCTATGATTGAAAACCATCACAGAGAGACGTTCCCGGTGGCCGGC
GTGAATGATTCGACAAGATGAATACACCCCCGGAACATTGGCGTCCGCGAGTGAAAAAAAGCGCCCGAGG
AAGCAATAAGGCACTACAATGCTCAGTCTCAAGTCCAGCAAAGCGATGCCATGCGGATGAAGCACAAAAT
TCTCAGGTGCGTACAAAATGTAATTACTCCCCTCCTGCACAGGCAGCAAAGCCCCCGATCCCTCCAGGTAC
ACATACAAAGCCTCAGCGTCCATAGCTTACCGAGCAGCAGCACACAACAGGCGCAAGAGTCAGAGAAAGG
CTGAGCTCTAACCTGTCCACCCGCTCTCTGCTCAATATATAGCCCAGATCTACACTGACGTAAAGGCCAAA
GTCTAAAAATACCCGCCAAATAATCACACACGCCCAGCACACGCCCAGAAACCGGTGACACACTCAAAAA
AATACGCGCACTTCCTCAAACGCCCAAAACTGCCGTCATTTCCGGGTTCCCACGCTACGTCATCAAAACAC
GACTTTCAAATTCCGTCGACCGTTAAAAACGTCACCCGCCCCGCCCCTAACGGTCGCCCGTCTCTCAGCCAA
TCAGCGCCCCGCATCCCCAAATTCAAACACCTCATTTGCATATTAACGCGCACAAAAAGTTTGAGGTATATT
ATTGATGATG

ChAdV68-TETo-TSNA (서열번호 : 67)

CCATCTTCAATAATATACCTCAAACTTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAGG
AAGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGTT
GCGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGA
AATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGCC
ATTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTATT
TGCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCCG
CGTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTC
CAGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACT
TTGAAAGTAGGGATAACAGGGTAATCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAAAGTACTTCCCTATC
AGTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTT
ACCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGT
GAAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGT
GATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGTTTACCACTCCCTATCAGTGATAGAGAAAAGTGAAAGTCGAGCTCGG
TACCCGGGTCGAGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGCCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGAT
CGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGATCGCGCCACCATGGCTGGCATG
ACCGAGTACAAGCTAGTCGTTGTGGGAGCTGGAGATGTGGGCAAATCTGCTCTGACCATTCAGCTGATTCA
GGGCACAGATCTGGATCACCAGGAGAAGTGTCTGAGCAGGCTGTACGACCACATGCCAGAAGGATTAACC
CCTCTTATGGGAGTGAGCTCTTCTTCTGCTCTGGCCAGACTGGGACTGCCTATGGATAAGCTGAACAAGATC
ACAGCTCCTGCCTCTCAGAAACTGAGACAGCTGCAGAAGATGGAGACCCCTGAACTGCTGCCTTGTGGATA
TCTGGTGGAGGAGAATACCACAATCAGCGTGACCGTGAAAGGCCTGGAAGCCCAGAACAAGATCAAAGGC
TGTACCGGCTCTGTGAATATGACACTGCAGAGAGCTTCTGCCGCCCCTAAGACAGGAGGAGGAGGAGAAG
CTGCTGCCTACAATAATACATTAGTGGCCAGACATGTGCCCCAGATCCCTAAGCCTGACAGCCTGGTTGGC
CTGAGCGATGAATTAGGAAAAAGAGACACATTTGCCGAGAGCCTGATCCGGAGAATGGCCTCTGCCGGCT
ACCTGTTCCTGGATATCATCACATATGTTGTGTTTGCCGTGACCTTCGTGCTGGGAGTTCTGGGCGGCCTGA
ATACCGAGACCAATGAAAAAGCTCTTGAAGCCGTGTTTGGCAAGTACGGCAGAATCGTGGAGGTGCTGGG
CGGCAGATCTTGTGAAGAATTAACAGCTGTGTTACCACCTCCTCAGCTGCTTGGCAGACGGTTCAACTTCTT
CAGCTACAGCTACGTTGCTGCTGGCTCTTCTGGCAACAACTACGACCTGATGGCCCAGCCTATTACACCTGG
ACCTGATACAACACCTCTGCCTGTGACCGATACATCTTCTGTGTCTACCGGACACGCCACATCTCTGCCAGT
GACAGATGCTGGACTGAGAGTGACAGAGTCTAAAGGACACAGCGATTCTTGGCACCTGAGCCTGGATACA
GCCATCAGGGTGAATACCCCTAAGCTGGTTTCTGAAGTGGAAGAGCTGAACAAGAGCATCACCGCCCTGAG
GGAGAAGTTACTGCAGATGGTGGAAGCCGATAGACCTGGAAACCTGTTTATTGGAGGCCTGAACACCGAG
ACCAATGAGGACTCTCCCGTGAAGGATGAAGTGGTGGTGAACGATCAATGGGGCCAGAATTGTAGCTGCC
ATCATGGAGGCTACGAGTTCCCTGATCTGCACAGGACAATCGTGTCTGAGTGCGATGTGTATCTGACCTAC
ATGCTGAGACAGGCTGCTCTGCAGCTGTTCTTCGACCTGTATCACAGCATCCCTAGCAGCTTTTCTCCTCTG
GTTCTGAGCTGTCTGGTGCAGCCTCTGGAAGATGTGGAAGTGATGGAGAAGGATGGCACAACCTTTAGCTG
TGAGGTGAGCCACGATGAGGTGCCTCGGACATATGGACCCGTGTTTATGTGTCTGGGAGGACTGCTGACCA
TGGTGGCTGGAGCTGTTTGGCTGACAGTTGGACCCGGACCAGGCGCCAAATTTGTTGCTGCTTGGACACTG
AAAGCTGCTGCTGGGCCCGGACCAGGCCAGTACATCAAGGCCAACTCTAAGTTTATCGGCATCACCGAATT
GGGACCTGGACCCGGCTAGTAGTGAGTTTAAACTCCCATTTAAATGTGAGGGTTAATGCTTCGAGCAGACA
TGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAA
ATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATT
CATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGT
AAAATAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGAGTGAGTAGTGTTCTGGGGCGGGGGAGGACCTGCATGAGGG
CCAGAATAACTGAAATCTGTGCTTTTCTGTGTGTTGCAGCAGCATGAGCGGAAGCGGCTCCTTTGAGGGAG
GGGTATTCAGCCCTTATCTGACGGGGCGTCTCCCCTCCTGGGCGGGAGTGCGTCAGAATGTGATGGGATCC
ACGGTGGACGGCCGGCCCGTGCAGCCCGCGAACTCTTCAACCCTGACCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTC
GTTGGACGCAGCTGCCGCCGCAGCTGCTGCATCTGCCGCCAGCGCCGTGCGCGGAATGGCCATGGGCGCCG
GCTACTACGGCACTCTGGTGGCCAACTCGAGTTCCACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTG
TTGCTGCTGATGGCCCAGCTCGAGGCCTTGACCCAGCGCCTGGGCGAGCTGACCCAGCAGGTGGCTCAGCT
GCAGGAGCAGACGCGGGCCGCGGTTGCCACGGTGAAATCCAAATAAAAAATGAATCAATAAATAAACGGA
GACGGTTGTTGATTTTAACACAGAGTCTGAATCTTTATTTGATTTTTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACC
GGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTGGATCTTTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTAC
ATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTTGTA
AATCACCCAGTCATAGCAGGGGCGCAGGGCATGGTGTTGCACAATATCTTTGAGGAGGAGACTGATGGCCA
CGGGCAGCCCTTTGGTGTAGGTGTTTACAAATCTGTTGAGCTGGGAGGGATGCATGCGGGGGGAGATGAGG

[0792]

[0793]

TGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGCGATGTTACCGCCCAGATCCCGCCTGGGGTTCATGTTGTGCAGG
ACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGCACTTGGGGAATTTATCATGCAACTTGGAAGGGAAGGCGTGAAAGA
ATTTGGCGACGCCTTTGTGCCCGCCCAGGTTTTCCATGCACTCATCCATGATGATGGCGATGGGCCCGTGGG
CGGCGGCCTGGGCAAAGACGTTTCGGGGGTCGGACACATCATAGTTGTGGTCCTGGGTGAGGTCATCATAG
GCCATTTTAATGAATTTGGGGCGGAGGGTGCCGGACTGGGGGACAAAGGTACCCTCGATCCCGGGGGCGTA
GTTCCCCTCACAGATCTGCATCTCCCAGGCTTTGAGCTCGGAGGGGGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGA
TAAAGAACACGGTTTCCGGGGCGGGGGAGATGAGCTGGGCCGAAAGCAAGTTCCGGAGCAGCTGGGACTT
GCCGCAGCCGGTGGGGCCGTAGATGACCCCGATGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTG
CCGTCCTCCCGGAGGAGGGGGGCCACCTCGTTCATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCAGTTCC
GCCAGGAGGCGCTCTCCCCCCAGGGATAGGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGTCC
GTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAGGGTTTGTTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCT
CTACGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGACGGCTGCGGGAGTAGGGCACCAGAC
GATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGGGTCCGGTCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTC
ACGGTGAAGGGGTGCGCGCCGGGCTGGGCGCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGGCTCATCCGGCTGGTCGAAA
ACCGCTCCCGATCGGCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCG
GCCGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTTGGAAGTCTGCCCGCAGGCGGGACAGAGGAGGGACTTGAG
GGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACGGACTCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGCAGTGGGCGCAGACG
GTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTGAGGTCGGGCTGGTCGGGGTCAAAAACCAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTG
ATGCGTTTCTTACCTTTGGTCTCCATGAGCTCGTGTCCCCGCTGGGTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCG
TAGACCGACTTTATGGGCCGGTCCTCGAGCGGTGTGCCGCGGTCCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCCACTC
CGAGACGAAAGCCCGGGTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTCGTTGTCCACC
AGCGGGTCCACCTTTTCCAGGGTATGCAAACACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTT
GTAAGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTCCCGGCCGGGGGGGTATAAAAGGGTGCGGGTCCCTGCTCGTCCT
CACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCAGGAGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATG
ACCTCGGCACTCAGGTTGTCAGTTTCTAGAAACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCGGCGGAGATGCC
TTTCAAGAGCCCCTCGTCCATCTGGTCAGAAAAGACGATCTTTTTGTTGTCGAGCTTGGTGGCGAAGGAGCC
GTAGAGGGCGTTGGAGAGGAGCTTGGCGATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTTCCTTGTCGGCGCGCTCCTT
GGCGGCGATGTTGAGCTGCACGTACTCGCGCGCCACGCACTTCCATTCGGGGAAGACGGTGGTCAGCTCGT
CGGGCACGATTCTGACCTGCCAGCCCCGATTATGCAGGGTGATGAGGTCCACACTGGTGGCCACCTCGCCG
CGCAGGGGCTCATTAGTCCAGCAGAGGCGTCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCCAGCA
TGACCTCGTCGGGGGGGTCGGCATCGATGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGGTCGGGGTCAAAGTAGCTGAT
GGAAGTGGCCAGATCGTCCAGGGCAGCTTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGACTGAGG
GGCGTGCCCCAGGGCATGGGATGGGTAAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCGTAGACGTAGAGGG
GCTCCTCGAGGATGCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATAC
AGCTCGTGCGAGGGGGCGAGGAGCCCCGGGCCCAGGTTGGTGCGACTGGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGA
TCTGGCGGAAAATGGCATGCGAGTTGGAGGAGATGGTGGGCCTTTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGG
CAGTCCGACCGAGTCGCGGATGAAGTGGGCGTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACTA
GGACGTCCAGAGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCCTGGATGATGTCATACTTGAGCTGTCCCTTTTGTTTCCACA
GCTCGCGGTTGAGAAGGAACTCTTCGCGGTCCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGGAACCCGTCCTGATCTGCA
CGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGC
GTAGGCCTGGGCGGCCTTGCGCAGGGAGGTGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTCCCTGACCATGACCTTGAGG
AACTGGTGCTTGAAGTCGATATCGTCGCAGCCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAG
GCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAACATCGTTGAAGAGGATCTTGCCCGCGCGGGGCATAAAGTTGCGAG
TGATGCGGAAAGGTTGGGGCACCTCGGCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAAG
CCGTTGATGTTGTGGCCCACGATGTAGAGTTCCACGAATCGCGGACGGCCCTTGACGTGGGGCAGTTTCTTG
AGCTCCTCGTAGGTGAGCTCGTCGGGGTCGCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGCGCCCAGTCGGCGAGATGGGG
GTTGGCGCGGAGGAAGGAAGTCCAGAGATCCACGGCCAGGGCGGTTTGCAGACGGTCCCGGTACTGACGG
AACTGCTGCCCGACGGCCATTTTTTCGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCCGTGCCAGCGATC
CCATTTGAGCTGGAGGGCGAGATCGAGGGCGAGCTCGACGAGCCGGTCGTCCCCGGAGAGTTTCATGACC
AGCATGAAGGGGACGAGCTGCTTGCCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGGA
AGAGCCTTTCGGTGCGAGGATGCGAGCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAATTGGAGGAATG
GCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAATGCCGACGGCGCGCCGAACACTCGTGCTTGTGTTTATACAAGCGGC
CACAGTGCTCGCAACGCTGCACGGGATGCACGTGCTGCACGAGCTGTACCTGAGTTCCTTTGACGAGGAAT
TTCAGTGGGAAGTGGAGTCGTGGCGCCTGCATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGGTGGTCGGCCTGGCCCTCT
TCTGCCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGCCCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGACCTCGGCGCGAGCGGGTCG
GAGAGCGAGGACGAGGGCGCGCAGGCCGGAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGCTGCGGAGTCAGGTCAGTG
GGCAGCGGCGGCGCGCGGTTGACTTGCAGGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGAGGTCCAGATGGTACTTGAT
CTCCACCGCGCCATTGGTGGCGACGTCGATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCTGGGGTGTGACCACCGTCC
CCCGTTTCTTCTTGGGCGGCTGGGGCGACGGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTAGAAGCGGCGGCGAGGAC
GCGCGCCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGGGCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGGCACGTCGGCGCCGCGCG
CGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCGGAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCCTGGATC
TGACGCCTCTGGGTGAAGGCCACGGGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTC
GGTATCGTTGACGGCGGCCTGCCGCAGGATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTCCTGGTAGGCGATCTCGGT
CATGAACTGCTCGATCTCCTCCTCTTGAAGGTCTCCGCGGCCGGCGCTCCACGGTGGCCGCGAGGTCGTT
GGAGATGCGGCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGA
CGCCCTCGGGATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGCGTGAAGACCGC
GTAGTTGCAGAGGCGCTGGTAGAGGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATG

[0794]


ATCCAGCGGCGGAGCGGCATCTCGCTGACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTCCATGGCCTCGTAAAAGTC
CACGGCGAAGTTGAAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGC
TCGGCGATGGTGGCGCGCACCTCGCGCTCGAAGGCCCCCGGGAGTTCCTCCACTTCCTCTTCTTCCTCCTCC
ACTAACATCTCTTCTACTTCCTCCTCAGGCGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCTGCGTCGCCGGCGGCG
CACGGGCAGACGGTCGATGAAGCGCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCATGGTCTCGGTGACGGCGC
GCCCGTCCTCGCGGGGCCGCAGCGTGAAGACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCCGGGGGGGTCCCCGTTG
GGCAGGGAGAGGGCGCTGACGATGCATCTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCGCGCAAGGACCTGAGCG
TCTCGAGATCCACGGGATCTGAAAACCGCTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCT
GAGCACGGTTTCTTCTGGCGGGTCATGTTGGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGATGAAGTTGA
AATAGGCGGTTCTGAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCCGGCTTGCTGGATGCGC
AGACGGTCGGCCATGCCCCAGGCGTGGTCCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGTAGTCCTGCATGAGCCG
CTCCACGGGCACCTCCTCCTCGCCCGCGCGGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAGCCGCGCTGGGGCTGGA
CGAGCGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTCGGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGGTGAGGGTGGTCTGGAA
GTCATCAAAGTCGACGAAGCGGTGGTAGGCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACC
AGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGACGCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGTAGGCGCGCGTGTCGAAG
ATGTAGTCGTTGCAGGTGCGCACCAGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGA
GCGGCCATCGCTCGGTGGCGGGGGCGCCGGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTGCGGTGGTAGCCGTAGAT
GTACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACTCGCGGACGCGGTTCCAG
ATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGTTCATGGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGGCGCGCGCAGTCGTGGAT
GCTCTATACGGGCAAAAACGAAAGCGGTCAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTT
GGGCTGCGCGTGTACCCCGGTTCGAATCTCGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAACGTGGTATTGGCACTCC
CGTCTCGACCCAAGCCTGCACCAACCCTCCAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTGCAACTTTTTTTGGAGGC
CGGATGAGACTAGTAAGCGCGGAAAGCGGCCGACCGCGATGGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAGAATCG
CCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGCCCCGGTTCGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTAACGAGGGCGTGGCTGCC
CCGTCGTTTCCAAGACCCCATAGCCAGCCGACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCCCCTCTTTTGTTTTGTTTGT
TTTTGCCAGATGCATCCCGTACTGCGGCAGATGCGCCCCCACCACCCTCCACCGCAACAACAGCCCCCTCC
ACAGCCGGCGCTTCTGCCCCCGCCCCAGCAGCAACTTCCAGCCACGACCGCCGCGGCCGCCGTGAGCGGGG
CTGGACAGAGTTATGATCACCAGCTGGCCTTGGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGCCTGGGGGCGTCGTC
GCCGGAGCGGCACCCGCGCGTGCAGATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACGTGCCCAAGCAGAACCTG
TTCAGAGACAGGAGCGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGCGCGGCCCGGTTCCACGCGGGGCGGGAGCTGC
GGCGCGGCCTGGACCGAAAGAGGGTGCTGAGGGACGAGGATTTCGAGGCGGACGAGCTGACGGGGATCAG
CCCCGCGCGCGCGCACGTGGCCGCGGCCAACCTGGTCACGGCGTACGAGCAGACCGTGAAGGAGGAGAGC
AACTTCCAAAAATCCTTCAACAACCACGTGCGCACCCTGATCGCGCGCGAGGAGGTGACCCTGGGCCTGAT
GCACCTGTGGGACCTGCTGGAGGCCATCGTGCAGAACCCCACCAGCAAGCCGCTGACGGCGCAGCTGTTCC
TGGTGGTGCAGCATAGTCGGGACAACGAAGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGG
CCGCTGGCTCCTGGACCTGGTGAACATTCTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGCGCGGGCTGCCGCTGTCCG
AGAAGCTGGCGGCCATCAACTTCTCGGTGCTGAGTTTGGGCAAGTACTACGCTAGGAAGATCTACAAGACC
CCGTACGTGCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGGTTTTACATGCGCATGACCCTGAAAGTGCTGAC
CCTGAGCGACGATCTGGGGGTGTACCGCAACGACAGGATGCACCGTGCGGTGAGCGCCAGCAGGCGGCGC
GAGCTGAGCGACCAGGAGCTGATGCATAGTCTGCAGCGGGCCCTGACCGGGGCCGGGACCGAGGGGGAGA
GCTACTTTGACATGGGCGCGGACCTGCACTGGCAGCCCAGCCGCCGGGCCTTGGAGGCGGCGGCAGGACC
CTACGTAGAAGAGGTGGACGATGAGGTGGACGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGATGGCGCGACCGT
ATTTTTGCTAGATGCAACAACAACAGCCACCTCCTGATCCCGCGATGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCG
TCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACGCATCATGGCGCTGACGACCCGCAACCC
CGAAGCCTTTAGACAGCAGCCCCAGGCCAACCGGCTCTCGGCCATCCTGGAGGCCGTGGTGCCCTCGCGCT
CCAACCCCACGCACGAGAAGGTCCTGGCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGAACAAGGCCATCCGCGGCGA
CGAGGCCGGCCTGGTGTACAACGCGCTGCTGGAGCGCGTGGCCCGCTACAACAGCACCAACGTGCAGACC
AACCTGGACCGCATGGTGACCGACGTGCGCGAGGCCGTGGCCCAGCGCGAGCGGTTCCACCGCGAGTCCA
ACCTGGGATCCATGGTGGCGCTGAACGCCTTCCTCAGCACCCAGCCCGCCAACGTGCCCCGGGGCCAGGAG
GACTACACCAACTTCATCAGCGCCCTGCGCCTGATGGTGACCGAGGTGCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTC
CGGGCCGGACTACTTCTTCCAGACCAGTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGA
ACTTGCAGGGCCTGTGGGGCGTGCAGGCCCCGGTCGGGGACCGCGCGACGGTGTCGAGCCTGCTGACGCC
GAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGCTGGTGGCCCCCTTCACGGACAGCGGCAGCATCAACCGCAACTCGTACC
TGGGCTACCTGATTAACCTGTACCGCGAGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGACGAGCAGACCTACCAGGA
GATCACCCACGTGAGCCGCGCCCTGGGCCAGGACGACCCGGGCAACCTGGAAGCCACCCTGAACTTTTTGC
TGACCAACCGGTCGCAGAAGATCCCGCCCCAGTACGCGCTCAGCACCGAGGAGGAGCGCATCCTGCGTTAC
GTGCAGCAGAGCGTGGGCCTGTTCCTGATGCAGGAGGGGGCCACCCCCAGCGCCGCGCTCGACATGACCG
CGCGCAACATGGAGCCCAGCATGTACGCCAGCAACCGCCCGTTCATCAATAAACTGATGGACTACTTGCAT
CGGGCGGCCGCCATGAACTCTGACTATTTCACCAACGCCATCCTGAATCCCCACTGGCTCCCGCCGCCGGG
GTTCTACACGGGCGAGTACGACATGCCCGACCCCAATGACGGGTTCCTGTGGGACGATGTGGACAGCAGCG
TGTTCTCCCCCCGACCGGGTGCTAACGAGCGCCCCTTGTGGAAGAAGGAAGGCAGCGACCGACGCCCGTCC
TCGGCGCTGTCCGGCCGCGAGGGTGCTGCCGCGGCGGTGCCCGAGGCCGCCAGTCCTTTCCCGAGCTTGCC
CTTCTCGCTGAACAGTATCCGCAGCAGCGAGCTGGGCAGGATCACGCGCCCGCGCTTGCTGGGCGAAGAGG
AGTACTTGAATGACTCGCTGTTGAGACCCGAGCGGGAGAAGAACTTCCCCAATAACGGGATAGAAAGCCT
GGTGGACAAGATGAGCCGCTGGAAGACGTATGCGCAGGAGCACAGGGACGATCCCCGGGCGTCGCAGGGG
GCCACGAGCCGGGGCAGCGCCGCCCGTAAACGCCGGTGGCACGACAGGCAGCGGGGACAGATGTGGGAC
GATGAGGACTCCGCCGACGACAGCAGCGTGTTGGACTTGGGTGGGAGTGGTAACCCGTTCGCTCACCTGCG

[0795]


CCCCCGTATCGGGCGCATGATGTAAGAGAAACCGAAAATAAATGATACTCACCAAGGCCATGGCGACCAG
CGTGCGTTCGTTTCTTCTCTGTTGTTGTTGTATCTAGTATGATGAGGCGTGCGTACCCGGAGGGTCCTCCTCC
CTCGTACGAGAGCGTGATGCAGCAGGCGATGGCGGCGGCGATGCAGCCCCCCGCTGGAGGCTCCTTAC
GTGCCCCCGCGGTACCTGGCGCCTACGGAGGGGCGGAACAGCATTCGTTACTCGGAGCTGGCACCCTTGTA
CGATACCACCCGGTTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATCGCCTCGCTGAACTACCAGAACGACC
ACAGCAACTTCCTGACCACCGTGGTGCAGAACAATGACTTCACCCCCACGGAGGCCAGCACCCAGACCATC
AACTTTGACGAGCGCTCGCGGTGGGGCGGCCAGCTGAAAACCATCATGCACACCAACATGCCCAACGTGA
ACGAGTTCATGTACAGCAACAAGTTCAAGGCGCGGGTGATGGTCTCCCGCAAGACCCCCAATGGGGTGAC
AGTGACAGAGGATTATGATGGTAGTCAGGATGAGCTGAAGTATGAATGGGTGGAATTTGAGCTGCCCGAA
GGCAACTTCTCGGTGACCATGACCATCGACCTGATGAACAACGCCATCATCGACAATTACTTGGCGGTGGG
GCGGCAGAACGGGGTGCTGGAGAGCGACATCGGCGTGAAGTTCGACACTAGGAACTTCAGGCTGGGCTGG
GACCCCGTGACCGAGCTGGTCATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCTTTCCATCCCGATATTGTCTTGCTG
CCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACCGAGAGCCGCCTCAGCAACCTGCTGGGCATTCGCAAGAGGCAGCCCTT
CCAGGAAGGCTTCCAGATCATGTACGAGGATCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTGGATGTCGACG
CCTATGAGAAAAGCAAGGAGGATGCAGCAGCTGAAGCAACTGCAGCCGTAGCTACCGCCTCTACCGAGGT
CAGGGGCGATAATTTTGCAAGCGCCGCAGCAGTGGCAGCGGCCGAGGCGGCTGAAACCGAAAGTAAGATA
GTCATTCAGCCGGTGGAGAAGGATAGCAAGAACAGGAGCTACAACGTACTACCGGACAAGATAAACACCG
CCTACCGCAGCTGGTACCTAGCCTACAACTATGGCGACCCCGAGAAGGGCGTGCGCTCCTGGACGCTGCTC
ACCACCTCGGACGTCACCTGCGGCGTGGAGCAAGTCTACTGGTCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCGGT
CACCTTCCGCTCCACGCGTCAAGTTAGCAACTACCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTCCTGCCCGTCTACTCCAA
GAGCTTCTTCAACGAGCAGGCCGTCTACTCGCAGCAGCTGCGCGCCTTCACCTCGCTTACGCACGTCTTCAA
CCGCTTCCCCGAGAACCAGATCCTCGTCCGCCCGCCCGCGCCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTC
CTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTGCCGCTGCGCAGCAGTATCCGGGGAGTCCAGCGCGTGACCGTTACT
GACGCCAGACGCCGCACCTGCCCCTACGTCTACAAGGCCCTGGGCATAGTCGCGCCGCGCGTCCTCTCGAG
CCGCACCTTCTAAATGTCCATTCTCATCTCGCCCAGTAATAACACCGGTTGGGGCCTGCGCGCGCCCAGCAA
GATGTACGGAGGCGCTCGCCAACGCTCCACGCAACACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCTCCCT
GGGGCGCCCTCAAGGGCCGCGTGCGGTCGCGCACCACCGTCGACGACGTGATCGACCAGGTGGTGGCCGA
CGCGCGCAACTACACCCCCGCCGCCGCGCCCGTCTCCACCGTGGACGCCGTCATCGACAGCGTGGTGGCCG
ACGCGCGCCGGTACGCCCGCGCCAAGAGCCGGCGGCGGCGCATCGCCCGGCGGCACCGGAGCACCCCCGC
CATGCGCGCGGCGCGAGCCTTGCTGCGCAGGGCCAGGCGCACGGGACGCAGGGCCATGCTCAGGGCGGCC
AGACGCGCGGCTTCAGGCGCCAGCGCCGGCAGGACCCGGAGACGCGCGGCCACGGCGGCGGCAGCGGCCA
TCGCCAGCATGTCCCGCCCGCGGCGAGGGAACGTGTACTGGGTGCGCGACGCCGCCACCGGTGTGCGCGTG
CCCGTGCGCACCCGCCCCCCTCGCACTTGAAGATGTTCACTTCGCGATGTTGATGTGTCCCAGCGGCGAGG
AGGATGTCCAAGCGCAAATTCAAGGAAGAGATGCTCCAGGTCATCGCGCCTGAGATCTACGGCCCTGCGGT
GGTGAAGGAGGAAAGAAAGCCCCGCAAAATCAAGCGGGTCAAAAAGGACAAAAAGGAAGAAGAAAGTGA
TGTGGACGGATTGGTGGAGTTTGTGCGCGAGTTCGCCCCCCGGCGGCGCGTGCAGTGGCGCGGGCGGAAGG
TGCAACCGGTGCTGAGACCCGGCACCACCGTGGTCTTCACGCCCGGCGAGCGCTCCGGCACCGCTTCCAAG
CGCTCCTACGACGAGGTGTACGGGGATGATGATATTCTGGAGCAGGCGGCCGAGCGCCTGGGCGAGTTTGC
TTACGGCAAGCGCAGCCGTTCCGCACCGAAGGAAGAGGCGGTGTCCATCCCGCTGGACCACGGCAACCCC
ACGCCGAGCCTCAAGCCCGTGACCTTGCAGCAGGTGCTGCCGACCGCGGCGCCGCGCCGGGGGTTCAAGC
GCGAGGGCGAGGATCTGTACCCCACCATGCAGCTGATGGTGCCCAAGCGCCAGAAGCTGGAAGACGTGCT
GGAGACCATGAAGGTGGACCCGGACGTGCAGCCCGAGGTCAAGGTGCGGCCCATCAAGCAGGTGGCCCCG
GGCCTGGGCGTGCAGACCGTGGACATCAAGATTCCCACGGAGCCCATGGAAACGCAGACCGAGCCCATGA
TCAAGCCCAGCACCAGCACCATGGAGGTGCAGACGGATCCCTGGATGCCATCGGCTCCTAGTCGAAGACCC
CGGCGCAAGTACGGCGCGGCCAGCCTGCTGATGCCCAACTACGCGCTGCATCCTTCCATCATCCCCACGCC
GGGCTACCGCGGCACGCGCTTCTACCGCGGTCATACCAGCAGCCGCCGCCGCAAGACCACCACTCGCCGCC
GCCGTCGCCGCACCGCCGCTGCAACCACCCCTGCCGCCCTGGTGCGGAGAGTGTACCGCCGCGGCCGCGCA
CCTCTGACCCTGCCGCGCGCGCGCTACCACCCGAGCATCGCCATTTAAACTTTCGCCTGCTTTGCAGATCAA
TGGCCCTCACATGCCGCCTTCGCGTTCCCATTACGGGCTACCGAGGAAGAAAACCGCGCCGTAGAAGGCTG
GCGGGGAACGGGATGCGTCGCCACCACCACCGGCGGCGGCGCGCCATCAGCAAGCGGTTGGGGGGAGGCT
TCCTGCCCGCGCTGATCCCCATCATCGCCGCGGCGATCGGGGCGATCCCCGGCATTGCTTCCGTGGCGGTGC
AGGCCTCTCAGCGCCACTGAGACACACTTGGAAACATCTTGTAATAAACCAATGGACTCTGACGCTCCTGG
TCCTGTGATGTGTTTTCGTAGACAGATGGAAGACATCAATTTTTCGTCCCTGGCTCCGCGACACGGCACGCG
GCCGTTCATGGGCACCTGGAGCGACATCGGCACCAGCCAACTGAACGGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTC
TCTGGAGCGGGCTTAAGAATTTCGGGTCCACGCTTAAAACCTATGGCAGCAAGGCGTGGAACAGCACCACA
GGGCAGGCGCTGAGGGATAAGCTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTCGATGGGCTCGCCTCGG
GCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGCGGCAGATCAACAGCCGCCTGGACCCGGT
GCCGCCCGCCGGCTCCGTGGAGATGCCGCAGGTGGAGGAGGAGCTGCCTCCCCTGGACAAGCGGGGCGAG
AAGCGACCCCGCCCCGATGCGGAGGAGACGCTGCTGACGCACACGGACGAGCCGCCCCCGTACGAGGAGG
CGGTGAAACTGGGTCTGCCCACCACGCGGCCCATCGCGCCCCTGGCCACCGGGGTGCTGAAACCCGAAAA
GCCCGCGACCCTGGACTTGCCTCCTCCCCAGCCTTCCCGCCCCTCTACAGTGGCTAAGCCCCTGCCGCCGGT
GGCCGTGGCCCGCGCGCGACCCGGGGGCACCGCCCGCCCTCATGCGAACTGGCAGAGCACTCTGAACAGC
ATCGTGGGTCTGGGAGTGCAGAGTGTGAAGCGCCGCCGCTGCTATTAAACCTACCGTAGCGCTTAACTTGC
TTGTCTGTGTGTGTATGTATTATGTCGCCGCCGCCGCTGTCCACCAGAAGGAGGAGTGAAGAGGCGCGTCG
CCGAGTTGCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCCAGTGGGCGTACATGCACATCGCCGGACAGGACGC
TTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTTGCCCGCGCCACAGACACCTACTTCAGTCTGGGGAACA
AGTTTAGGAACCCCACGGTGGCGCCCACGCACGATGTGACCACCGACCGCAGCCAGCGGCTGACGCTGCG

[0796]


CTTCGTGCCCGTGGACCGCGAGGACAACACCTACTCGTACAAAGTGCGCTACACGCTGGCCGTGGGCGACA
ACCGCGTGCTGGACATGGCCAGCACCTACTTTGACATCCGCGGCGTGCTGGATCGGGGCCCTAGCTTCAAA
CCCTACTCCGGCACCGCCTACAACAGTCTGGCCCCCAAGGGAGCACCCAACACTTGTCAGTGGACATATAA
AGCCGATGGTGAAACTGCCACAGAAAAAACCTATACATATGGAAATGCACCCGTGCAGGGCATTAACATC
ACAAAAGATGGTATTCAACTTGGAACTGACACCGATGATCAGCCAATCTACGCAGATAAAACCTATCAGCC
TGAACCTCAAGTGGGTGATGCTGAATGGCATGACATCACTGGTACTGATGAAAAGTATGGAGGCAGAGCTC
TTAAGCCTGATACCAAAATGAAGCCTTGTTATGGTTCTTTTGCCAAGCCTACTAATAAAGAAGGAGGTCAG
GCAAATGTGAAAACAGGAACAGGCACTACTAAAGAATATGACATAGACATGGCTTTCTTTGACAACAGAA
GTGCGGCTGCTGCTGGCCTAGCTCCAGAAATTGTTTTGTATACTGAAAATGTGGATTTGGAAACTCCAGATA
CCCATATTGTATACAAAGCAGGCACAGATGACAGCAGCTCTTCTATTAATTTGGGTCAGCAAGCCATGCCC
AACAGACCTAACTACATTGGTTTCAGAGACAACTTTATCGGGCTCATGTACTACAACAGCACTGGCAATAT
GGGGGTGCTGGCCGGTCAGGCTTCTCAGCTGAATGCTGTGGTTGACTTGCAAGACAGAAACACCGAGCTGT
CCTACCAGCTCTTGCTTGACTCTCTGGGTGACAGAACCCGGTATTTCAGTATGTGGAATCAGGCGGTGGACA
GCTATGATCCTGATGTGCGCATTATTGAAAATCATGGTGTGGAGGATGAACTTCCCAACTATTGTTTCCCTC
TGGATGCTGTTGGCAGAACAGATACTTATCAGGGAATTAAGGCTAATGGAACTGATCAAACCACATGGACC
AAAGATGACAGTGTCAATGATGCTAATGAGATAGGCAAGGGTAATCCATTCGCCATGGAAATCAACATCCA
AGCCAACCTGTGGAGGAACTTCCTCTACGCCAACGTGGCCCTGTACCTGCCCGACTCTTACAAGTACACGC
CGGCCAATGTTACCCTGCCCACCAACACCAACACCTACGATTACATGAACGGCCGGGTGGTGGCGCCCTCG
CTGGTGGACTCCTACATCAACATCGGGGCGCGCTGGTCGCTGGATCCCATGGACAACGTGAACCCCTTCAA
CCACCACCGCAATGCGGGGCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACA
TCCAGGTGCCCCAGAAATTTTTCGCCATCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCGGGTCCTACACCTACGAGTGGA
ACTTCCGCAAGGACGTCAACATGATCCTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACCTGCGCACGGACGGGGCCTCC
ATCTCCTTCACCAGCATCAACCTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACAACACGGCCTCCACGCTCGAG
GCCATGCTGCGCAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAACGACTACCTCTCGGCGGCCAACATGCTCTACCC
CATCCCGGCCAACGCCACCAACGTGCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCCTTCCGCGGCTGGTC
CTTCACGCGTCTCAAGACCAAGGAGACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCGACCCCTACTTCGTCTACTCGGG
CTCCATCCCCTACCTCGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTCTCCATCACCTTCGACTC
CTCCGTCAGCTGGCCCGGCAACGACCGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACG
GCGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCCACTAC
AACATCGGCTACCAGGGCTTCTACGTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTC
CAGCCCATGAGCCGCCAGGTGGTGGACGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTCACCCTGGCCTACC
AGCACAACAACTCGGGCTTCGTCGGCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAAC
TACCCCTACCCGCTCATCGGCAAGAGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGACAGGGT
CATGTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTCACCGACCTCGGCCAGAACATGCT
CTATGCCAACTCCGCCCACGCGCTAGACATGAATTTCGAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCCTTCTCTA
TGTTGTCTTCGAAGTCTTCGACGTCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCGCGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCT
GCGCACCCCCTTCTCGGCCGGTAACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTCTTGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCC
GGCGAGCAGGAGCTCAGGGCCATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCCTGGGCACCTTCGATAA
GCGCTTCCCGGGATTCATGGCCCCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCG
GGGGCGAGCACTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACCTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGG
TTCTCGGACGAGCGCCTCAAGCAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGC
CACCGAGGACCGCTGCGTCACCCTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCG
GGCTCTTCTGCTGCATGTTCCTGCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACCGCCCCATGGACAAGAACCCCACCA
TGAACTTGCTGACGGGGGTGCCCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAGGTGGAACCCACCCTGCGCCGCAAC
CAGGAGGCGCTCTACCGCTTCCTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCGCTCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAG
GCCACCGCCTTCGACCGCATGAATCAAGACATGTAAACCGTGTGTGTATGTTAAATGTCTTTAATAAACAG
CACTTTCATGTTACACATGCATCTGAGATGATTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATG
GCCCGCGGGCAGGGACACGTTGCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACTTGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGG
GCAGCGGGGTGTCGGGGAAGGAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAGTTGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGG
CGCGGAGATCTTGAAATCGCAGTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGGAGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGC
ACTGGAACACCATCAGGGCCGGGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTCGCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCG
AGGTCCTCGGCGTTGGCCATCCCGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCC
GGGCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGT
ACATGGCCTTCATGAAAGCCTCCAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCTTGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACC
CCGCAGGACTTGCTAGAGAACTGGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGCACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTT
GGCCAGCTGCACCACGCTGCGCCCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGCCCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGC
GCGCTGCCCGTTCTCGCTCGCCACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAG
GCACCGCAGCTTGCCCTCGGCCTCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGCGCACCCGGTGCACTCCCAGTTCT
TGTGGGCGATCTGGGAATGCGCGTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTGGTCAGGGTCTTG
TTGCTAGTGAAGGTCAGCGGAATGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACAGGTGGCAGATGCGGCGGTACAC
CTCGCCCTGCTCGGGCATCAGCTGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCCACGCGGTAGCGGTCCATCAGCAT
AGTCATGATTTCCATACCCTTCTCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCTCATAGGGTTCTTCACCATCATCTT
AGCGCTAGCAGCCGCGGCCAGGGGGTCGCTCTCGTCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTGCCGTCCTTCTCGG
TGATCCGCACCGGGGGGTAGCTGAAGCCCACGGCCGCCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGT
CCTGGCTGACGTCCTGCAGGACCACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTTCTTGGGCGGCAGCGGCGGCGGA
GATGTTGGAGATGGCGAGGGGGAGCGCGAGTTCTCGCTCACCACTACTATCTCTTCCTCTTCTTGGTCCGAG
GCCACGCGGCGGTAGGTATGTCTCTTCGGGGGCAGAGGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCCGCCGCGACTTG

[0797]


GCGGATGGCTGGCAGAGCCCCTTCCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCCGGCGGCGCTCTGACTGACTTCCTCCG
CGGCCGGCCATTGTGTTCTCCTAGGGAGGAACAACAAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACCTCGCCATC
TGCCCCCACCGCCGACGAGAAGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCCGCCCAGCCCCGCC
ACCTCCGACGCGGCCGTCCCAGACATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTATGTGAC
GCCCGCGGAGCACGAGGAGGAGCTGGCAGTGCGCTTTTCACAAGAAGAGATACACCAAGAACAGCCAGAG
CAGGAAGCAGAGAATGAGCAGAGTCAGGCTGGGCTCGAGCATGACGGCGACTACCTCCACCTGAGCGGGG
GGGAGGACGCGCTCATCAAGCATCTGGCCCGGCAGGCCACCATCGTCAAGGATGCGCTGCTCGACCGCACC
GAGGTGCCCCTCAGCGTGGAGGAGCTCAGCCGCGCCTACGAGTTGAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCC
CAAGCGCCAGCCCAATGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCG
AGGCCCTGGCCACCTACCACATCTTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCCGTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACC
CGCGCCGACGCCCTTTTCAACCTGGGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCC
AAGATCTTCGAGGGTCTGGGCAGCGACGAGACTCGGGCCGCGAACGCTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGAGC
ATGAGCACCACAGCGCCCTGGTCGAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGGCTGGCGGTGCTCAAACGCACGGT
CGAGCTGACCCATTTCGCCTACCCGGCTCTGAACCTGCCCCCCAAAGTCATGAGCGCGGTCATGGACCAGG
TGCTCATCAAGCGCGCGTCGCCCATCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGT
GGTCAGCGACGAGCAGCTGGCCCGGTGGCTGGGTCCTAATGCTAGTCCCCAGAGTTTGGAAGAGCGGCGC
AAACTCATGATGGCCGTGGTCCTGGTGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGA
GACCCTGCGCAAGGTCGAGGAGAACCTGCACTACCTCTTCAGGCACGGGTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGA
TCTCCAACGTGGAGCTGACCAACCTGGTCTCCTACATGGGCATCTTGCACGAGAACCGCCTGGGGCAGAAC
GTGCTGCACACCACCCTGCGCGGGGAGGCCCGGCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTCTACCTCTG
CCACACCTGGCAGACGGGCATGGGCGTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGC
AAGCTCCTGCAGAAGAACCTCAAGGGTCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGCACCACCGCCTCGGACCTGGC
CGACCTCATTTTCCCCGAGCGCCTCAGGCTGACGCTGCGCAACGGCCTGCCCGACTTTATGAGCCAAAGCA
TGTTGCAAAACTTTCGCTCTTTCATCCTCGAACGCTCCGGAATCCTGCCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCT
CGGACTTCGTGCCGCTGACCTTCCGCGAGTGCCCCCCGCCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGG
CCAACTACCTGGCCTACCACTCGGACGTGATCGAGGACGTCAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGC
CGCTGCAACCTCTGCACGCCGCACCGCTCCCTGGCCTGCAACCCCCAGCTGCTGAGCGAGACCCAGATCAT
CGGCACCTTCGAGTTGCAAGGGCCCAGCGAAGGCGAGGGTTCAGCCGCCAAGGGGGGTCTGAAACTCACC
CCGGGGCTGTGGACCTCGGCCTACTTGCGCAAGTTCGTGCCCGAGGACTACCATCCCTTCGAGATCAGGTT
CTACGAGGACCAATCCCATCCGCCCAAGGCCGAGCTGTCGGCCTGCGTCATCACCCAGGGGGCGATCCTGG
CCCAATTGCAAGCCATCCAGAAATCCCGCCAAGAATTCTTGCTGAAAAAGGGCCGCGGGGTCTACCTCGAC
CCCCAGACCGGTGAGGAGCTCAACCCCGGCTTCCCCCAGGATGCCCCGAGGAAACAAGAAGCTGAAAGTG
GAGCTGCCGCCCGTGGAGGATTTGGAGGAAGACTGGGAGAACAGCAGTCAGGCAGAGGAGGAGGAGATG
GAGGAAGACTGGGACAGCACTCAGGCAGAGGAGGACAGCCTGCAAGACAGTCTGGAGGAAGACGAGGAG
GAGGCAGAGGAGGAGGTGGAAGAAGCAGCCGCCGCCAGACCGTCGTCCTCGGCGGGGGAGAAAGCAAGC
AGCACGGATACCATCTCCGCTCCGGGTCGGGGTCCCGCTCGACCACACAGTAGATGGGACGAGACCGGAC
GATTCCCGAACCCCACCACCCAGACCGGTAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCCTGGCGGGGGCACAA
AAACGCCATCGTCTCCTGCTTGCAGGCCTGCGGGGGCAACATCTCCTTCACCCGGCGCTACCTGCTCTTCCA
CCGCGGGGTGAACTTTCCCCGCAACATCTTGCATTACTACCGTCACCTCCACAGCCCCTACTACTTCCAAGA
AGAGGCAGCAGCAGCAGAAAAAGACCAGCAGAAAACCAGCAGCTAGAAAATCCACAGCGGCGGCAGCAG
GTGGACTGAGGATCGCGGCGAACGAGCCGGCGCAAACCCGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTTCCCACCCT
CTATGCCATCTTCCAGCAGAGTCGGGGGCAGGAGCAGGAACTGAAAGTCAAGAACCGTTCTCTGCGCTCGC
TCACCCGCAGTTGTCTGTATCACAAGAGCGAAGACCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTC
TTCAACAAGTACTGCGCGCTCACTCTTAAAGAGTAGCCCGCGCCCGCCCAGTCGCAGAAAAAGGCGGGAAT
TACGTCACCTGTGCCCTTCGCCCTAGCCGCCTCCACCCATCATCATGAGCAAAGAGATTCCCACGCCTTACA
TGTGGAGCTACCAGCCCCAGATGGGCCTGGCCGCCGGTGCCGCCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGG
CTCAGCGCCGGGCCCGCGATGATCTCACGGGTGAATGACATCCGCGCCCACCGAAACCAGATACTCCTAGA
ACAGTCAGCGCTCACCGCCACGCCCCGCAATCACCTCAATCCGCGTAATTGGCCCGCCGCCCTGGTGTACC
AGGAAATTCCCCAGCCCACGACCGTACTACTTCCGCGAGACGCCCAGGCCGAAGTCCAGCTGACTAACTCA
GGTGTCCAGCTGGCGGGCGGCGCCACCCTGTGTCGTCACCGCCCCGCTCAGGGTATAAAGCGGCTGGTGAT
CCGGGGCAGAGGCACACAGCTCAACGACGAGGTGGTGAGCTCTTCGCTGGGTCTGCGACCTGACGGAGTCT
TCCAACTCGCCGGATCGGGGAGATCTTCCTTCACGCCTCGTCAGGCCGTCCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCT
CGCAGCCCCGCTCGGGTGGCATCGGCACTCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCACTCCCTCGGTCTACTTCAACC
CCTTCTCCGGCTCCCCCGGCCACTACCCGGACGAGTTCATCCCGAACTTCGACGCCATCAGCGAGTCGGTG
GACGGCTACGATTGAAACTAATCACCCCCTTATCCAGTGAAATAAAGATCATATTGATGATGATTTTACAG
AAATAAAAAATAATCATTTGATTTGAAATAAAGATACAATCATATTGATGATTTGAGTTTAACAAAAAAAT
AAAGAATCACTTACTTGAAATCTGATACCAGGTCTCTGTCCATGTTTTCTGCCAACACCACTTCACTCCCCT
CTTCCCAGCTCTGGTACTGCAGGCCCCGGCGGGCTGCAAACTTCCTCCACACGCTGAAGGGGATGTCAAAT
TCCTCCTGTCCCTCAATCTTCATTTTATCTTCTATCAGATGTCCAAAAAGCGCGTCCGGGTGGATGATGACTT
CGACCCCGTCTACCCCTACGATGCAGACAACGCACCGACCGTGCCCTTCATCAACCCCCCCTTCGTCTCTTC
AGATGGATTCCAAGAGAAGCCCCTGGGGGTGTTGTCCCTGCGACTGGCCGACCCCGTCACCACCAAGAACG
GGGAAATCACCCTCAAGCTGGGAGAGGGGGTGGACCTCGATTCCTCGGGAAAACTCATCTCCAACACGGC
CACCAAGGCCGCCGCCCCTCTCAGTTTTTCCAACAACACCATTTCCCTTAACATGGATCACCCCTTTTACAC
TAAAGATGGAAAATTATCCTTACAAGTTTCTCCACCATTAAATATACTGAGAACAAGCATTCTAAACACAC
TAGCTTTAGGTTTTGGATCAGGTTTAGGACTCCGTGGCTCTGCCTTGGCAGTACAGTTAGTCTCTCCACTTAC
ATTTGATACTGATGGAAACATAAAGCTTACCTTAGACAGAGGTTTGCATGTTACAACAGGAGATGCAATTG
AAAGCAACATAAGCTGGGCTAAAGGTTTAAAATTTGAAGATGGAGCCATAGCAACCAACATTGGAAATGG

GTTAGAGTTTGGAAGCAGTAGTACAGAAACAGGTGTTGATGATGCTTACCCAATCCAAGTTAAACTTGGAT
CTGGCCTTAGCTTTGACAGTACAGGAGCCATAATGGCTGGTAACAAAGAAGACGATAAACTCACTTTGTGG
ACAACACCTGATCCATCACCAAACTGTCAAATACTCGCAGAAAATGATGCAAAACTAACACTTTGCTTGAC
TAAATGTGGTAGTCAAATACTGGCCACTGTGTCAGTCTTAGTTGTAGGAAGTGGAAACCTAAACCCCATTA
CTGGCACCGTAAGCAGTGCTCAGGTGTTTCTACGTTTTGATGCAAACGGTGTTCTTTTAACAGAACATTCTA
CACTAAAAAAATACTGGGGGTATAGGCAGGGAGATAGCATAGATGGCACTCCATATACCAATGCTGTAGG
ATTCATGCCCAATTTAAAAGCTTATCCAAAGTCACAAAGTTCTACTACTAAAAATAATATAGTAGGGCAAG
TATACATGAATGGAGATGTTTCAAAACCTATGCTTCTCACTATAACCCTCAATGGTACTGATGACAGCAACA
GTACATATTCAATGTCATTTTCATACACCTGGACTAATGGAAGCTATGTTGGAGCAACATTTGGGGCTAACT
CTTATACCTTCTCATACATCGCCCAAGAATGAACACTGTATCCCACCCTGCATGCCAACCCTTCCCACCCCA
CTCTGTGGAACAAACTCTGAAACACAAAATAAAATAAAGTTCAAGTGTTTTATTGATTCAACAGTTTTACA
GGATTCGAGCAGTTATTTTTCCTCCACCCTCCCAGGACATGGAATACACCACCCTCTCCCCCCGCACAGCCT
TGAACATCTGAATGCCATTGGTGATGGACATGCTTTTGGTCTCCACGTTCCACACAGTTTCAGAGCGAGCCA
GTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAAACCCTCCGGGCACTCCCGCATCTGCACCTCACAGCTCAACAGCTGA
GGATTGTCCTCGGTGGTCGGGATCACGGTTATCTGGAAGAAGCAGAAGAGCGGCGGTGGGAATCATAGTCC
GCGAACGGGATCGGCCGGTGGTGTCGCATCAGGCCCCGCAGCAGTCGCTGCCGCCGCCGCTCCGTCAAGCT
GCTGCTCAGGGGGTCCGGGTCCAGGGACTCCCTCAGCATGATGCCCACGGCCCTCAGCATCAGTCGTCTGG
TGCGGCGGGCGCAGCAGCGCATGCGGATCTCGCTCAGGTCGCTGCAGTACGTGCAACACAGAACCACCAG
GTTGTTCAACAGTCCATAGTTCAACACGCTCCAGCCGAAACTCATCGCGGGAAGGATGCTACCCACGTGGC
CGTCGTACCAGATCCTCAGGTAAATCAAGTGGTGCCCCCTCCAGAACACGCTGCCCACGTACATGATCTCC
TTGGGCATGTGGCGGTTCACCACCTCCCGGTACCACATCACCCTCTGGTTGAACATGCAGCCCCGGATGATC
CTGCGGAACCACAGGGCCAGCACCGCCCCGCCCGCCATGCAGCGAAGAGACCCCGGGTCCCGGCAATGGC
AATGGAGGACCCACCGCTCGTACCCGTGGATCATCTGGGAGCTGAACAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGG
CATATGCTCATGCATCTCTTCAGCACTCTCAACTCCTCGGGGGTCAAAACCATATCCCAGGGCACGGGGAA
CTCTTGCAGGACAGCGAACCCCGCAGAACAGGGCAATCCTCGCACAGAACTTACATTGTGCATGGACAGG
GTATCGCAATCAGGCAGCACCGGGTGATCCTCCACCAGAGAAGCGCGGGTCTCGGTCTCCTCACAGCGTGG
TAAGGGGGCCGGCCGATACGGGTGATGGCGGGACGCGGCTGATCGTGTTCGCGACCGTGTCATGATGCAGT
TGCTTTCGGACATTTTCGTACTTGCTGTAGCAGAACCTGGTCCGGGCGCTGCACACCGATCGCCGGCGGCG
GTCTCGGCGCTTGGAACGCTCGGTGTTGAAATTGTAAAACAGCCACTCTCTCAGACCGTGCAGCAGATCTA
GGGCCTCAGGAGTGATGAAGATCCCATCATGCCTGATGGCTCTGATCACATCGACCACCGTGGAATGGGCC
AGACCCAGCCAGATGATGCAATTTTGTTGGGTTTCGGTGACGGCGGGGGAGGGAAGAACAGGAAGAACCA
TGATTAACTTTTAATCCAAACGGTCTCGGAGTACTTCAAAATGAAGATCGCGGAGATGGCACCTCTCGCCC
CCGCTGTGTTGGTGGAAAATAACAGCCAGGTCAAAGGTGATACGGTTCTCGAGATGTTCCACGGTGGCTTC
CAGCAAAGCCTCCACGCGCACATCCAGAAACAAGACAATAGCGAAAGCGGGAGGGTTCTCTAATTCCTCA
ATCATCATGTTACACTCCTGCACCATCCCCAGATAATTTTCATTTTTCCAGCCTTGAATGATTCGAACTAGTT
CCTGAGGTAAATCCAAGCCAGCCATGATAAAGAGCTCGCGCAGAGCGCCCTCCACCGGCATTCTTAAGCAC
ACCCTCATAATTCCAAGATATTCTGCTCCTGGTTCACCTGCAGCAGATTGACAAGCGGAATATCAAAATCTC
TGCCGCGATCCCTGAGCTCCTCCCTCAGCAATAACTGTAAGTACTCTTTCATATCCTCTCCGAAATTTTTAGC
CATAGGACCACCAGGAATAAGATTAGGGCAAGCCACAGTACAGATAAACCGAAGTCCTCCCCAGTGAGCA
TTGCCAAATGCAAGACTGCTATAAGCATGCTGGCTAGACCCGGTGATATCTTCCAGATAACTGGACAGAAA
ATCGCCCAGGCAATTTTTAAGAAAATCAACAAAAGAAAAATCCTCCAGGTGGACGTTTAGAGCCTCGGGAA
CAACGATGAAGTAAATGCAAGCGGTGCGTTCCAGCATGGTTAGTTAGCTGATCTGTAGAAAAAACAAAAAT
GAACATTAAACCATGCTAGCCTGGCGAACAGGTGGGTAAATCGTTCTCTCCAGCACCAGGCAGGCCACGGG
GTCTCCGGCCGCGACCCTCGTAAAAATTGTCGCTATGATTGAAAACCATCACAGAGAGACGTTCCCGGTGGC
CGGCGTGAATGATTCGACAAGATGAATACACCCCCGGAACATTGGCGTCCGCGAGTGAAAAAAAGCGCCC
GAGGAAGCAATAAGGCACTACAATGCTCAGTCTCAAGTCCAGCAAAGCGATGCCATGCGGATGAAGCACA
AAATTCTCAGGTGCGTACAAAATGTAATTACTCCCCTCCTGCACAGGCAGCAAAGCCCCCGATCCCTCCAG
GTACACATACAAAGCCTCAGCGTCCATAGCTTACCGAGCAGCAGCACACAACAGGCGCAAGAGTCAGAGA
AAGGCTGAGCTCTAACCTGTCCACCCGCTCTCTGCTCAATATATAGCCCAGATCTACACTGACGTAAAGGC
CAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAATAATCACACACGCCCAGCACACGCCCAGAAACCGGTGACACACTCA
AAAAAATACGCGCACTTCCTCAAACGCCCAAAACTGCCGTCATTTCCGGGTTCCCACGCTACGTCATCAAA
ACACGACTTTCAAATTCCGTCGACCGTTAAAAACGTCACCCGCCCCGCCCCTAACGGTCGCCCGTCTCTCAG
CCAATCAGCGCCCCGCATCCCCAAATTCAAACACCTCATTTGCATATTAACGCGCACAAAAAGTTTGAGGT
ATATTATTGATGATGG

ChAdV68-CMT-TSNA (서열번호 : 68)

CATCATCAATAATATACCTCAAACTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAGGA
AGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGCGCGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGTTG
CGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGAA
ATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGCCA
TTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTATTT
GCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCCGC
GTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTCC
AGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACTT
TGAAAGTAGGGATAACAGGGTAATGACATTGATTATTGACTAGTTGTTAATAGTAATCAATTACGGGGTCA
TTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCC
AACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTG
ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTC

[0798]

[0799]


CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGAC
TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACC
AATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTT
GTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCG
GTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGT
GATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAACGCCATCCACGCTGTTTTGAC
CTCCATAGAAGACAGCGATCGCGCCACCATGGCTGGCATGACCGAGTACAAGCTAGTCGTTGTGGGAGCTG
GAGATGTGGGCAAATCTGCTCTGACCATTCAGCTGATTCAGGGCACAGATCTGGATCACCAGGAGAAGTGT
CTGAGCAGGCTGTACGACCACATGCCAGAAGGATTAACCCCTCTTATGGGAGTGAGCTCTTCTTCTGCTCTG
GCCAGACTGGGACTGCCTATGGATAAGCTGAACAAGATCACAGCTCCTGCCTCTCAGAAACTGAGACAGCT
GCAGAAGATGGAGACCCCTGAACTGCTGCCTTGTGGATATCTGGTGGAGGAGAATACCACAATCAGCGTGA
CCGTGAAAGGCCTGGAAGCCCAGAACAAGATCAAAGGCTGTACCGGCTCTGTGAATATGACACTGCAGAG
AGCTTCTGCCGCCCCTAAGACAGGAGGAGGAGGAGAAGCTGCTGCCTACAATAATACATTAGTGGCCAGA
CATGTGCCCCAGATCCCTAAGCCTGACAGCCTGGTTGGCCTGAGCGATGAATTAGGAAAAAGAGACACATT
TGCCGAGAGCCTGATCCGGAGAATGGCCTCTGCCGGCTACCTGTTCCTGGATATCATCACATATGTTGTGTT
TGCCGTGACCTTCGTGCTGGGAGTTCTGGGCGGCCTGAATACCGAGACCAATGAAAAAGCTCTTGAAGCCG
TGTTTGGCAAGTACGGCAGAATCGTGGAGGTGCTGGGCGGCAGATCTTGTGAAGAATTAACAGCTGTGTTA
CCACCTCCTCAGCTGCTTGGCAGACGGTTCAACTTCTTCAGCTACAGCTACGTTGCTGCTGGCTCTTCTGGC
AACAACTACGACCTGATGGCCCAGCCTATTACACCTGGACCTGATACAACACCTCTGCCTGTGACCGATAC
ATCTTCTGTGTCTACCGGACACGCCACATCTCTGCCAGTGACAGATGCTGGACTGAGAGTGACAGAGTCTA
AAGGACACAGCGATTCTTGGCACCTGAGCCTGGATACAGCCATCAGGGTGAATACCCCTAAGCTGGTTTCT
GAAGTGGAAGAGCTGAACAAGAGCATCACCGCCCTGAGGGAGAAGTTACTGCAGATGGTGGAAGCCGATA
GACCTGGAAACCTGTTTATTGGAGGCCTGAACACCGAGACCAATGAGGACTCTCCCGTGAAGGATGAAGTG
GTGGTGAACGATCAATGGGGCCAGAATTGTAGCTGCCATCATGGAGGCTACGAGTTCCCTGATCTGCACAG
GACAATCGTGTCTGAGTGCGATGTGTATCTGACCTACATGCTGAGACAGGCTGCTCTGCAGCTGTTCTTCGA
CCTGTATCACAGCATCCCTAGCAGCTTTTCTCCTCTGGTTCTGAGCTGTCTGGTGCAGCCTCTGGAAGATGT
GGAAGTGATGGAGAAGGATGGCACAACCTTTAGCTGTGAGGTGAGCCACGATGAGGTGCCTCGGACATAT
GGACCCGTGTTTATGTGTCTGGGAGGACTGCTGACCATGGTGGCTGGAGCTGTTTGGCTGACAGTTGGACC
CGGACCAGGCGCCAAATTTGTTGCTGCTTGGACACTGAAAGCTGCTGCTGGGCCCGGACCAGGCCAGTACA
TCAAGGCCAACTCTAAGTTTATCGGCATCACCGAATTGGGACCTGGACCCGGCTAGTAGTGAGTTTAAACT
CCCATTTAAATGTGAGGGTTAATGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCAC
AACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAT
AAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGG
AGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAAAATAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGAGTG
AGTAGTGTTCTGGGGCGGGGGAGGACCTGCATGAGGGCCAGAATAACTGAAATCTGTGCTTTTCTGTGTGT
TGCAGCAGCATGAGCGGAAGCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTCAGCCCTTATCTGACGGGGCGTCTCCC
CTCCTGGGCGGGAGTGCGTCAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCCCGTGCAGCCCGCGAAC
TCTTCAACCCTGACCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTCGTTGGACGCAGCTGCCGCCGCAGCTGCTGCATCT
GCCGCCAGCGCCGTGCGCGGAATGGCCATGGGCGCCGGCTACTACGGCACTCTGGTGGCCAACTCGAGTTC
CACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTGTTGCTGCTGATGGCCCAGCTCGAGGCCTTGACCC
AGCGCCTGGGCGAGCTGACCCAGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGCAGACGCGGGCCGCGGTTGCCACGGT
GAAATCCAAATAAAAAATGAATCAATAAATAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAACACAGAGTCTGAATCT
TTATTTGATTTTTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTGGATCTTTTC
CAGGACCCGGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAG
CTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTTGTAAATCACCCAGTCATAGCAGGGGCGCAGGGCATG
GTGTTGCACAATATCTTTGAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAGCCCTTTGGTGTAGGTGTTTACAAATC
TGTTGAGCTGGGAGGGATGCATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGCGATG
TTACCGCCCAGATCCCGCCTGGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGCACTTGGG
GAATTTATCATGCAACTTGGAAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCTTTGTGCCCGCCCAGGTTTT
CCATGCACTCATCCATGATGATGGCGATGGGCCCGTGGGCGGCGGCCTGGGCAAAGACGTTTCGGGGGTCG
GACACATCATAGTTGTGGTCCTGGGTGAGGTCATCATAGGCCATTTTAATGAATTTGGGGCGGAGGGTGCC
GGACTGGGGGACAAAGGTTCCCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCCTCACAGATCTGCATCTCCCAGGCTT
TGAGCTCGGAGGGGGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAACACGGTTTCCGGGGCGGGGGAGAT
GAGCTGGGCCGAAAGCAAGTTCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAGCCGGTGGGGCCGTAGATGACCCCG
ATGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCTCCCGGAGGAGGGGGGCCACCTCGT
TCATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCAGTTCCGCCAGGAGGCGCTCTCCCCCCAGGGATAGG
AGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAGGGTTTG
TTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTC
GTTTCGCGGGTTGGGACGGCTGCGGGAGTAGGGCACCAGACGATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGGGTCCGG
TCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGCGCGCCGGGCTGGGC
GCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGGCTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTCCCGATCGGCGCCCTGCGCGTCGG
CCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTT
TGGAAGTCTGCCCGCAGGCGGGACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACGG
ACTCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGCAGTGGGCGCAGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTGAGGTC
GGGCTGGTCGGGGTCAAAAACCAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTTTGGTCTCCATGAGC
TCGTGTCCCCGCTGGGTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACCGACTTTATGGGCCGGTCCTCGAG
CGGTGTGCCGCGGTCCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCCACTCCGAGACGAAAGCCCGGGTCCAGGCCAGCA

[0800]


CGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTCGTTGTCCACCAGCGGGTCCACCTTTTCCAGGGTATGCAAA
CACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTCCC
GGCCGGGGGGGTATAAAAGGGTGCGGGTCCCTGCTCGTCCTCACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCAGGAGCG
CCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGTCAGTTTCTAGAA
ACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCGGCGGAGATGCCTTTCAAGAGCCCCTCGTCCATCTGGTCAGAA
AAGACGATCTTTTTGTTGTCGAGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGGAGCTTGGCGAT
GGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTTCCTTGTCGGCGCGCTCCTTGGCGGCGATGTTGAGCTGCACGTACTCGCG
CGCCACGCACTTCCATTCGGGGAAGACGGTGGTCAGCTCGTCGGGCACGATTCTGACCTGCCAGCCCCGAT
TATGCAGGGTGATGAGGTCCACACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCATTAGTCCAGCAGAGGCGT
CCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCCAGCATGACCTCGTCGGGGGGGTCGGCATCGATGG
TGAAGATGCCGGGCAGGAGGTCGGGGTCAAAGTAGCTGATGGAAGTGGCCAGATCGTCCAGGGCAGCTTG
CCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTGCCCCAGGGCATGGGATGGGTAAGC
GCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGAGGATGCCGATGTAGGTGGGGT
AGCAGCGCCCCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGGCGAGGAGCCCCGG
GCCCAGGTTGGTGCGACTGGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGGAAAATGGCATGCGAGTTGGAGG
AGATGGTGGGCCTTTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGTCCGACCGAGTCGCGGATGAAGTGGGC
GTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACTAGGACGTCCAGAGCGCAGTAGTCGAGGGTCT
CCTGGATGATGTCATACTTGAGCTGTCCCTTTTGTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGAAGGAACTCTTCGCGGT
CCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGGAACCCGTCCTGATCTGCACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTG
ACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGGGCGGCCTTGCGCAGGGAGG
TGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTCCCTGACCATGACCTTGAGGAACTGGTGCTTGAAGTCGATATCGTCGCAG
CCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAACATC
GTTGAAGAGGATCTTGCCCGCGCGGGGCATAAAGTTGCGAGTGATGCGGAAAGGTTGGGGCACCTCGGCC
CGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCCACGATGTAGAG
TTCCACGAATCGCGGACGGCCCTTGACGTGGGGCAGTTTCTTGAGCTCCTCGTAGGTGAGCTCGTCGGGGTC
GCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGCGCCCAGTCGGCGAGATGGGGGTTGGCGCGGAGGAAGGAAGTCCAGAGA
TCCACGGCCAGGGCGGTTTGCAGACGGTCCCGGTACTGACGGAACTGCTGCCCGACGGCCATTTTTTCGGG
GGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCCGTGCCAGCGATCCCATTTGAGCTGGAGGGCGAGATCGAGG
GCGAGCTCGACGAGCCGGTCGTCCCCGGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGACGAGCTGCTTGCCGA
AGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGGAAGAGCCTTTCGGTGCGAGGATGCGAGCCG
ATGGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAATTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAATGCCG
ACGGCGCGCCGAACACTCGTGCTTGTGTTTATACAAGCGGCCACAGTGCTCGCAACGCTGCACGGGATGCA
CGTGCTGCACGAGCTGTACCTGAGTTCCTTTGACGAGGAATTTCAGTGGGAAGTGGAGTCGTGGCGCCTGC
ATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGGTGGTCGGCCTGGCCCTCTTCTGCCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGC
CCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGACCTCGGCGCGAGCGGGTCGGAGAGCGAGGACGAGGGCGCGCAGGCCG
GAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGCTGCGGAGTCAGGTCAGTGGGCAGCGGCGGCGCGCGGTTGACTTGCA
GGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGAGGTCCAGATGGTACTTGATCTCCACCGCGCCATTGGTGGCGACGTCG
ATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCTGGGGTGTGACCACCGTCCCCCGTTTCTTCTTGGGCGGCTGGGGCGAC
GGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTAGAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGCCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGG
GCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGGCACGTCGGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCGGAGA
AGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAGGCCACGGGAC
CCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCCTGCCGCAGG
ATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTCCTGGTAGGCGATCTCGGTCATGAACTGCTCGATCTCCTCCTCTTGA
AGGTCTCCGCGGCCGGCGCGCTCCACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGGCCCATGAGCTGCGAGA
AGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGACGCCCTCGGGATCGCGGGCGCGCATG
ACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGAGGCGCTGGTAGAGGT
AGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCAGCGGCGGAGCGGCATCTCGCTG
ACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTCCATGGCCTCGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAAACTGGGAGTT
GCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGCGCGCACCTCGCGCT
CGAAGGCCCCCGGGAGTTCCTCCACTTCCTCTTCTTCCTCCTCCACTAACATCTCTTCTACTTCCTCCTCAGG
CGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCTGCGTCGCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCGATGAAGCGCTCG
ATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGCCCGTCCTCGCGGGGCCGCAGCGTGAA
GACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCCGGGGGGGTCCCCGTTGGGCAGGGAGAGGGCGCTGACGATGCAT
CTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCGCGCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATCTGAAAACCG
CTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACGGTTTCTTCTGGCGGGTCATGTT
GGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGATGAAGTTGAAATAGGCGGTTCTGAGACGGCGGATGGT
GGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCCGGCTTGCTGGATGCGCAGACGGTCGGCCATGCCCCAGGCGTGGT
CCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGTAGTCCTGCATGAGCCGCTCCACGGGCACCTCCTCCTCGCCCGCGC
GGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAGCCGCGCTGGGGCTGGACGAGCGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTC
GGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGGTGAGGGTGGTCTGGAAGTCATCAAAGTCGACGAAGCGGTGGTAG
GCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGACGCAC
GAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGTAGGCGCGCGTGTCGAAGATGTAGTCGTTGCAGGTGCGCACCAGGT
ACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCTCGGTGGCGGGGGCGCC
GGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTGCGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGCGG
CGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGTTCAT
GGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGGCGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTATACGGGCAAAAACGAAAGCGGT
CAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTACCCCGGTTCGAATCT

[0801]


CGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAAGCCTGCACCAACCCTC
CAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTGCAACTTTTTTTTGGAGGCCGGATGAGACTAGTAAGCGCGGAAAGCG
GCCGACCGCGATGGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAGAATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGCCCCGGTT
CGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTAACGAGGGCGTGGCTGCCCCGTCGTTTCCAAGACCCCATAGCCAGCC
GACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCCCCTCTTTTGTTTTGTTTGTTTTTGCCAGATGCATCCCGTACTGCGGCA
GATGCGCCCCCACCACCCTCCACCGCAACAACAGCCCCCTCCACAGCCGGCGCTTCTGCCCCCGCCCCAGC
AGCAACTTCCAGCCACGACCGCCGCGGCCGCCGTGAGCGGGGCTGGACAGAGTTATGATCACCAGCTGGC
CTTGGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGCCTGGGGGCGTCGTCGCCGGAGCGGCACCCGCGCGTGCAGATG
AAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACGTGCCCAAGCAGAACCTGTTCAGAGACAGGAGCGGCGAGGAGCCCG
AGGAGATGCGCGCGGCCCGGTTCCACGCGGGGCGGGAGCTGCGGCGCGGCCTGGACCGAAAGAGGGTGCT
GAGGGACGAGGATTTCGAGGCGGACGAGCTGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCGCACGTGGCCGCGGCC
AACCTGGTCACGGCGTACGAGCAGACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTCCAAAAATCCTTCAACAACCACG
TGCGCACCCTGATCGCGCGCGAGGAGGTGACCCTGGGCCTGATGCACCTGTGGGACCTGCTGGAGGCCATC
GTGCAGAACCCCACCAGCAAGCCGCTGACGGCGCAGCTGTTCCTGGTGGTGCAGCATAGTCGGGACAACG
AAGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTCCTGGACCTGGTGAACATT
CTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGCGCGGGCTGCCGCTGTCCGAGAAGCTGGCGGCCATCAACTTCTCGGT
GCTGAGTTTGGGCAAGTACTACGCTAGGAAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCCCATAGACAAGGAGGTG
AAGATCGACGGGTTTTACATGCGCATGACCCTGAAAGTGCTGACCCTGAGCGACGATCTGGGGGTGTACCG
CAACGACAGGATGCACCGTGCGGTGAGCGCCAGCAGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCAGGAGCTGATGCAT
AGTCTGCAGCGGGCCCTGACCGGGGCCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACATGGGCGCGGACCTGC
ACTGGCAGCCCAGCCGCCGGGCCTTGGAGGCGGCGGCAGGACCCTACGTAGAAGAGGTGGACGATGAGGT
GGACGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGATGGCGCGACCGTATTTTTGCTAGATGCAACAACAACAGC
CACCTCCTGATCCCGCGATGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGG
ACCCAGGCCATGCAACGCATCATGGCGCTGACGACCCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAGCCCCAGG
CCAACCGGCTCTCGGCCATCCTGGAGGCCGTGGTGCCCTCGCGCTCCAACCCCACGCACGAGAAGGTCCTG
GCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGAACAAGGCCATCCGCGGCGACGAGGCCGGCCTGGTGTACAACGCGC
TGCTGGAGCGCGTGGCCCGCTACAACAGCACCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGCATGGTGACCGACGT
GCGCGAGGCCGTGGCCCAGCGCGAGCGGTTCCACCGCGAGTCCAACCTGGGATCCATGGTGGCGCTGAAC
GCCTTCCTCAGCACCCAGCCCGCCAACGTGCCCCGGGGCCAGGAGGACTACACCAACTTCATCAGCGCCCT
GCGCCTGATGGTGACCGAGGTGCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCCGGGCCGGACTACTTCTTCCAGACCA
GTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACTTGCAGGGCCTGTGGGGCGTGCAG
GCCCCGGTCGGGGACCGCGCGACGGTGTCGAGCCTGCTGACGCCGAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGCTGGT
GGCCCCCTTCACGGACAGCGGCAGCATCAACCGCAACTCGTACCTGGGCTACCTGATTAACCTGTACCGCG
AGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGACGAGCAGACCTACCAGGAGATCACCCACGTGAGCCGCGCCCTGGG
CCAGGACGACCCGGGCAACCTGGAAGCCACCCTGAACTTTTTGCTGACCAACCGGTCGCAGAAGATCCCGC
CCCAGTACGCGCTCAGCACCGAGGAGGAGCGCATCCTGCGTTACGTGCAGCAGAGCGTGGGCCTGTTCCTG
ATGCAGGAGGGGGCCACCCCCAGCGCCGCGCTCGACATGACCGCGCGCGCAACATGGAGCCCAGCATGTACG
CCAGCAACCGCCCGTTCATCAATAAACTGATGGACTACTTGCATCGGGCGGCCGCCATGAACTCTGACTAT
TTCACCAACGCCATCCTGAATCCCCACTGGCTCCCGCCGCCGGGGTTCTACACGGGCGAGTACGACATGCC
CGACCCCAATGACGGGTTCCTGTGGGACGATGTGGACAGCAGCGTGTTCTCCCCCCGACCGGGTGCTAACG
AGCGCCCCTTGTGGAAGAAGGAAGGCAGCGACCGACGCCCGTCCTCGGCGCTGTCCGGCCGCGAGGGTGC
TGCCGCGGCGGTGCCCGAGGCCGCCAGTCCTTTCCCGAGCTTGCCCTTCTCGCTGAACAGTATCCGCAGCA
GCGAGCTGGGCAGGATCACGCGCCCGCGCTTGCTGGGCGAAGAGGAGTACTTGAATGACTCGCTGTTGAGA
CCCGAGCGGGAGAAGAACTTCCCCAATAACGGGATAGAAAGCCTGGTGGACAAGATGAGCCGCTGGAAGA
CGTATGCGCAGGAGCACAGGGACGATCCCCGGGCGTCGCAGGGGGCCACGAGCCGGGGCAGCGCCGCCCG
TAAACGCCGGTGGCACGACAGGCAGCGGGGACAGATGTGGGACGATGAGGACTCCGCCGACGACAGCAGC
GTGTTGGACTTGGGTGGGAGTGGTAACCCGTTCGCTCACCTGCGCCCCCGTATCGGGCGCATGATGTAAGA
GAAACCGAAAATAAATGATACTCACCAAGGCCATGGCGACCAGCGTGCGTTCGTTTCTTCTCTGTTGTTGTT
GTATCTAGTATGATGAGGCGTGCGTACCCGGAGGGTCCTCCTCCCTCGTACGAGAGCGTGATGCAGCAGGC
GATGGCGGCGGCGGCGATGCAGCCCCCGCTGGAGGCTCCTTACGTGCCCCCGCGGTACCTGGCGCCTACGG
AGGGGCGGAACAGCATTCGTTACTCGGAGCTGGCACCCTTGTACGATACCACCCGGTTGTACCTGGTGGAC
AACAAGTCGGCGGACATCGCCTCGCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAACTTCCTGACCACCGTGGTGCA
GAACAATGACTTCACCCCCACGGAGGCCAGCACCCAGACCATCAACTTTGACGAGCGCTCGCGGTGGGGC
GGCCAGCTGAAAACCATCATGCACACCAACATGCCCAACGTGAACGAGTTCATGTACAGCAACAAGTTCA
AGGCGCGGGTGATGGTCTCCCGCAAGACCCCCAATGGGGTGACAGTGACAGAGGATTATGATGGTAGTCA
GGATGAGCTGAAGTATGAATGGGTGGAATTTGAGCTGCCCGAAGGCAACTTCTCGGTGACCATGACCATCG
ACCTGATGAACAACGCCATCATCGACAATTACTTGGCGGTGGGGCGGCAGAACGGGGTGCTGGAGAGCGA
CATCGGCGTGAAGTTCGACACTAGGAACTTCAGGCTGGGCTGGGACCCCGTGACCGAGCTGGTCATGCCCG
GGGTGTACACCAACGAGGCTTTCCATCCCGATATTGTCTTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACCGAG
AGCCGCCTCAGCAACCTGCTGGGCATTCGCAAGAGGCAGCCCTTCCAGGAAGGCTTCCAGATCATGTACGA
GGATCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTGGATGTCGACGCCTATGAGAAAAGCAAGGAGGATGCA
GCAGCTGAAGCAACTGCAGCCGTAGCTACCGCCTCTACCGAGGTCAGGGGCGATAATTTTGCAAGCGCCGC
AGCAGTGGCAGCGGCCGAGGCGGCTGAAACCGAAAGTAAGATAGTCATTCAGCCGGTGGAGAAGGATAGC
AAGAACAGGAGCTACAACGTACTACCGGACAAGATAAACACCGCCTACCGCAGCTGGTACCTAGCCTACA
ACTATGGCGACCCCGAGAAGGGCGTGCGCTCCTGGACGCTGCTCACCACCTCGGACGTCACCTGCGGCGTG
GAGCAAGTCTACTGGTCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCGGTCACCTTCCGCTCCACGCGTCAAGTTAG
CAACTACCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTCCTGCCCGTCTACTCCAAGAGCTTCTTCAACGAGCAGGCCGTCT

[0802]


ACTCGCAGCAGCTGCGCGCCTTCACCTCGCTTACGCACGTCTTCAACCGCTTCCCCGAGAACCAGATCCTCG
TCCGCCCGCCCGCGCCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTCCTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTG
CCGCTGCGCAGCAGTATCCGGGGAGTCCAGCGCGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGCCCCTA
CGTCTACAAGGCCCTGGGCATAGTCGCGCCGCGCGTCCTCTCGAGCCGCACCTTCTAAATGTCCATTCTCAT
CTCGCCCAGTAATAACACCGGTTGGGGCCTGCGCGCGCCCAGCAAGATGTACGGAGGCGCTCGCCAACGCT
CCACGCAACACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCTCCCTGGGGCGCCCTCAAGGGCCGCGTGCGG
TCGCGCACCACCGTCGACGACGTGATCGACCAGGTGGTGGCCGACGCGCGCAACTACACCCCCGCCGCCGC
GCCCGTCTCCACCGTGGACGCCGTCATCGACAGCGTGGTGGCCGACGCGCGCCGGTACGCCCGCGCCAAGA
GCCGGCGGCGGCGCATCGCCCGGCGGCACCGGAGCACCCCCGCCATGCGCGCGGCGCGAGCCTTGCTGCG
CAGGGCCAGGCGCACGGGACGCAGGGCCATGCTCAGGGCGGCCAGACGCGCGGCTTCAGGCGCCAGCGCC
GGCAGGACCCGGAGACGCGCGGCCACGGCGGCGGCAGCGGCCATCGCCAGCATGTCCCGCCCGCGGCGAG
GGAACGTGTACTGGGTGCGCGACGCCGCCACCGGTGTGCGCGTGCCCGTGCGCACCCGCCCCCCTCGCACT
TGAAGATGTTCACTTCGCGATGTTGATGTGTCCCAGCGGCGAGGAGGATGTCCAAGCGCAAATTCAAGGAA
GAGATGCTCCAGGTCATCGCGCCTGAGATCTACGGCCCTGCGGTGGTGAAGGAGGAAAGAAAGCCCCGCA
AAATCAAGCGGGTCAAAAAGGACAAAAAGGAAGAAGAAAGTGATGTGGACGGATTGGTGGAGTTTGTGCG
CGAGTTCGCCCCCCCGGCGGCGCGTGCAGTGGCGCGGGCGGAAGGTGCAACCGGTGCTGAGACCCGGCACC
ACCGTGGTCTTCACGCCCGGCGAGCGCTCCGGCACCGCTTCCAAGCGCTCCTACGACGAGGTGTACGGGGA
TGATGATATTCTGGAGCAGGCGGCCGAGCGCCTGGGCGAGTTTGCTTACGGCAAGCGCAGCCGTTCCGCAC
CGAAGGAAGAGGCGGTGTCCATCCCGCTGGACCACGGCAACCCCACGCCGAGCCTCAAGCCCGTGACCTT
GCAGCAGGTGCTGCCGACCGCGGCGCCGCGCCGGGGGTTCAAGCGCGAGGGCGAGGATCTGTACCCCACC
ATGCAGCTGATGGTGCCCAAGCGCCAGAAGCTGGAAGACGTGCTGGAGACCATGAAGGTGGACCCGGACG
TGCAGCCCGAGGTCAAGGTGCGGCCCATCAAGCAGGTGGCCCCGGGCCTGGGCGTGCAGACCGTGGACAT
CAAGATTCCCACGGAGCCCATGGAAACGCAGACCGAGCCCATGATCAAGCCCAGCACCAGCACCATGGAG
GTGCAGACGGATCCCTGGATGCCATCGGCTCCTAGTCGAAGACCCCGGCGCAAGTACGGCGCGGCCAGCCT
GCTGATGCCCAACTACGCGCTGCATCCTTCCATCATCCCCACGCCGGGCTACCGCGGCACGCGCTTCTACCG
CGGTCATACCAGCAGCCGCCGCCGCAAGACCACCACTCGCCGCCGCCGTCGCCGCACCGCCGCTGCAACCA
CCCCTGCCGCCCTGGTGCGGAGAGTGTACCGCCGCGGCCGCGCACCTCTGACCCTGCCGCGCGCGCGCTAC
CACCCGAGCATCGCCATTTAAACTTTCGCCTGCTTTGCAGATCAATGGCCCTCACATGCCGCCTTCGCGTTC
CCATTACGGGCTACCGAGGAAGAAAACCGCGCCGTAGAAGGCTGGCGGGGAACGGGATGCGTCGCCACCA
CCACCGGCGGCGGCGCCATCAGCAAGCGGTTGGGGGGAGGCTTCCTGCCCGCGCTGATCCCCATCATCG
CCGCGGCGATCGGGGCGATCCCCGGCATTGCTTCCGTGGCGGTGCAGGCCTCTCAGCGCCACTGAGACACA
CTTGGAAACATCTTGTAATAAACCAATGGACTCTGACGCTCCTGGTCCTGTGATGTGTTTTCGTAGACAGAT
GGAAGACATCAATTTTTCGTCCCTGGCTCCGCGACACGGCACGCGGCCGTTCATGGGCACCTGGAGCGACA
TCGGCACCAGCCAACTGAACGGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTCTCTGGAGCGGGCTTAAGAATTTCGGG
TCCACGCTTAAAACCTATGGCAGCAAGGCGTGGAACAGCACCACAGGGCAGGCGCTGAGGGATAAGCTGA
AAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTCGATGGGCTCGCCTCGGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGC
CAACCAGGCCGTGCAGCGGCAGATCAACAGCCGCCTGGACCCGGTGCCGCCCGCCGGCTCCGTGGAGATG
CCGCAGGTGGAGGAGGAGCTGCCTCCCCTGGACAAGCGGGGCGAGAAGCGACCCCGCCCCGATGCGGAGG
AGACGCTGCTGACGCACACGGACGAGCCGCCCCCGTACGAGGAGGCGGTGAAACTGGGTCTGCCCACCAC
GCGGCCCATCGCGCCCCTGGCCACCGGGGTGCTGAAACCCGAAAAGCCCGCGACCCTGGACTTGCCTCCTC
CCCAGCCTTCCCGCCCCTCTACAGTGGCTAAGCCCCTGCCGCCGGTGGCCGTGGCCCGCGCGCGACCCGGG
GGCACCGCCCGCCCTCATGCGAACTGGCAGAGCACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGAGTGCAGAGTGT
GAAGCGCCGCCGCTGCTATTAAACCTACCGTAGCGCTTAACTTGCTTGTCTGTGTGTGTATGTATTATGTCG
CCGCCGCCGCTGTCCACCAGAAGGAGGAGTGAAGAGGCGCGTCGCCGAGTTGCAAGATGGCCACCCCATC
GATGCTGCCCCAGTGGGCGTACATGCACATCGCCGGACAGGACGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGG
TGCAGTTTGCCCGCGCCACAGACACCTACTTCAGTCTGGGGAACAAGTTTAGGAACCCCACGGTGGCGCCC
ACGCACGATGTGACCACCGACCGCAGCCAGCGGCTGACGCTGCGCTTCGTGCCCGTGGACCGCGAGGACA
ACACCTACTCGTACAAAGTGCGCTACACGCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCAGCACC
TACTTTGACATCCGCGGCGTGCTGGATCGGGGCCCTAGCTTCAAACCCTACTCCGGCACCGCCTACAACAG
TCTGGCCCCCAAGGGAGCACCCAACACTTGTCAGTGGACATATAAAGCCGATGGTGAAACTGCCACAGAA
AAAACCTATACATATGGAAATGCACCCGTGCAGGGCATTAACATCACAAAAGATGGTATTCAACTTGGAAC
TGACACCGATGATCAGCCAATCTACGCAGATAAAACCTATCAGCCTGAACCTCAAGTGGGTGATGCTGAAT
GGCATGACATCACTGGTACTGATGAAAAGTATGGAGGCAGAGCTCTTAAGCCTGATACCAAAATGAAGCCT
TGTTATGGTTCTTTTGCCAAGCCTACTAATAAAGAAGGAGGTCAGGCAAATGTGAAAACAGGAACAGGCAC
TACTAAAGAATATGACATAGACATGGCTTTCTTTGACAACAGAAGTGCGGCTGCTGCTGGCCTAGCTCCAG
AAATTGTTTTGTATACTGAAAATGTGGATTTGGAAACTCCAGATACCCATATTGTATACAAAGCAGGCACA
GATGACAGCAGCTCTTCTATTAATTTGGGTCAGCAAGCCATGCCCAACAGACCTAACTACATTGGTTTCAGA
GACAACTTTATCGGGCTCATGTACTACAACAGCACTGGCAATATGGGGGTGCTGGCCGGTCAGGCTTCTCA
GCTGAATGCTGTGGTTGACTTGCAAGACAGAAACACCGAGCTGTCCTACCAGCTCTTGCTTGACTCTCTGGG
TGACAGAACCCGGTATTTCAGTATGTGGAATCAGGCGGTGGACAGCTATGATCCTGATGTGCGCATTATTG
AAAATCATGGTGTGGAGGATGAACTTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGATGCTGTTGGCAGAACAGATACTT
ATCAGGGAATTAAGGCTAATGGAACTGATCAAACCACATGGACCAAAGATGACAGTGTCAATGATGCTAA
TGAGATAGGCAAGGGTAATCCATTCGCCATGGAAATCAACATCCAAGCCAACCTGTGGAGGAACTTCCTCT
ACGCCAACGTGGCCCTGTACCTGCCCGACTCTTACAAGTACACGCCGGCCAATGTTACCCTGCCCACCAAC
ACCAACACCTACGATTACATGAACGGCCGGGTGGTGGCGCCCTCGCTGGTGGACTCCTACATCAACATCGG
GGCGCGCTGGTCGCTGGATCCCATGGACAACGTGAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGGCTGCGCT
ACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAATTTTTCGCCA

[0803]



TCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCGGGTCCTACACCTACGAGTGGAACTTCCGCAAGGACGTCAACATGATC
CTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACCTGCGCACGGACGGGGCCTCCATCTCCTTCACCAGCATCAACCTCTA
CGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACACCAACG
ACCAGTCCTTCAACGACTACCTCTCGGCGGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAACGCCACCAACGTG
CCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCCTTCCGCGGCTGGTCCTTCACGCGTCTCAAGACCAAGGAG
ACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCGACCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATCCCCTACCTCGACGGCACC
TTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTCAGCTGGCCCGGCAACGAC
CGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACGGCGAGGGCTACAACGTGGCCCAGT
GCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTAC
GTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCCAGCCCATGAGCCGCCAGGTGGT
GGACGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTCACCCTGGCCTACCAGCACAACAACTCGGGCTTCGTCG
GCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCCTACCCGCTCATCGGCAAG
AGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGACAGGGTCATGTGGCGCATCCCCTTCTCCAG
CAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTCACCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTATGCCAACTCCGCCCACGCGC
TAGACATGAATTTCGAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCCTTCTCTATGTTGTCTTCGAAGTCTTCGACG
TCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCGCGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTGCGCACCCCCTTCTCGGCCGGT
AACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTCTTGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCCGGCGAGCAGGAGCTCAGGGCC
ATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCCTGGGCACCTTCGATAAGCGCTTCCCGGGATTCATGGCC
CCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCCT
TCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACCTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTTCTCGGACGAGCGCCTCAAGC
AGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGCCACCGAGGACCGCTGCGTCACC
CTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCGGGCTCTTCTGCTGCATGTTCCT
GCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACCGCCCCATGGACAAGAACCCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGC
CCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAGGTGGAACCCACCCTGCGCCGCAACCAGGAGGCGCTCTACCGCTTC
CTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCGCTCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAGGCCACCGCCTTCGACCGCATG
AATCAAGACATGTAAACCGTGTGTGTATGTTAAATGTCTTTAATAAACAGCACTTTCATGTTACACATGCAT
CTGAGATGATTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATGGCCCGCGGGCAGGGACACGTT
GCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACTTGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGGGCAGCGGGGTGTCGGGGAAG
GAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAGTTGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGGCGCGGAGATCTTGAAATCGCA
GTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGGAGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCG
GGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTCGCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAGGTCCTCGGCGTTGGCCATCC
CGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGGGCTTGTGGTTGCAATCGCAG
TGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGTACATGGCCTTCATGAAAGCCTC
CAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCTTGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAGGACTTGCTAGAGAACT
GGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGCACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGC
CCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGCCCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTCGCC
ACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCGCAGCTTGCCCTCGGCC
TCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGCGCACCCGGTGCACTCCCAGTTCTTGTGGGCGATCTGGGAATGCGC
GTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTGGTCAGGGTCTTGTTGCTAGTGAAGGTCAGCGGAA
TGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACAGGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGC
TGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCCACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAGTCATGATTTCCATACCCTTC
TCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCTCATAGGGTTCTTCACCATCATCTTAGCGCTAGCAGCCGCGGCCAG
GGGGTCGCTCTCGTCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTGCCGTCCTTCTCGGTGATCCGCACCGGGGGGGTAGCT
GAAGCCCACGGCCGCCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGTCCTGGCTGACGTCCTGCAGGAC
CACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTTCTTGGGCGGCAGCGGCGGCGGAGATGTTGGAGATGGCGAGGGGG
AGCGCGAGTTCTCGCTCACCACTACTATCTCTTCCTCTTCTTGGTCCGAGGCCACGCGGCGGTAGGTATGTC
TCTTCGGGGGCAGAGGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCCGCCGCGACTTGGCGGATGGCTGGCAGAGCCCCTT
CCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCCGGCGGCGCTCTGACTGACTTCCTCCGCGGCCGGCCATTGTGTTCTCCTAG
GGAGGAACAACAAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACCTCGCCATCTGCCCCCACCGCCGACGAGAAGC
AGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCCGCCCAGCCCCGCCACCTCCGACGCGGCCGTCCCAGA
CATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTATGTGACGCCCGCGGAGCACGAGGAGGAG
CTGGCAGTGCGCTTTTCACAAGAAGAGATACACCAAGAACAGCCAGAGCAGGAAGCAGAGAATGAGCAGA
GTCAGGCTGGGCTCGAGCATGACGGCGACTACCTCCACCTGAGCGGGGGGGAGGACGCGCTCATCAAGCA
TCTGGCCCGGCAGGCCACCATCGTCAAGGATGCGCTGCTCGACCGCACCGAGGTGCCCCCTCAGCGTGGAGG
AGCTCAGCCGCGCCTACGAGTTGAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCCCAAGCGCCAGCCCAATGGCACC
TGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCGAGGCCCTGGCCACCTACCACATC
TTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCCGTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGACGCCCTTTTCAACCTG
GGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCCAAGATCTTCGAGGGTCTGGGCAG
CGACGAGACTCGGGCCGCGAACGCTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGAGCATGAGCACCACAGCGCCCTGGTC
GAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGGCTGGCGGTGCTCAAACGCACGGTCGAGCTGACCCATTTCGCCTACCC
GGCTCTGAACCTGCCCCCCAAAGTCATGAGCGCGGTCATGGACCAGGTGCTCATCAAGCGCGCGTCGCCCA
TCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGTGGTCAGCGACGAGCAGCTGGCCCG
GTGGCTGGGTCCTAATGCTAGTCCCCAGAGTTTGGAAGAGCGGCGCAAACTCATGATGGCCGTGGTCCTGG
TGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGACCCTGCGCAAGGTCGAGGAGAAC
CTGCACTACCTCTTCAGGCACGGGTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTGACCAACCT
GGTCTCCTACATGGGCATCTTGCACGAGAACCGCCTGGGGCAGAACGTGCTGCACACCACCCTGCGCGGGG
AGGCCCGGCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTCTACCTCTGCCACACCTGGCAGACGGGCATGGGC

[0804]

GTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAGCTCCTGCAGAAGAACCTCAAGG
GTCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGCACCACCGCCTCGGACCTGGCCGACCTCATTTTCCCCGAGCGCCTC
AGGCTGACGCTGCGCAACGGCCTGCCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTGCAAAACTTTCGCTCTTTCATC
CTCGAACGCTCCGGAATCCTGCCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGACTTCGTGCCGCTGACCTTCCGC
GAGTGCCCCCCGCCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGGCCAACTACCTGGCCTACCACTCGGA
CGTGATCGAGGACGTCAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCGCACC
GCTCCCTGGCCTGCAACCCCCAGCTGCTGAGCGAGACCCAGATCATCGGCACCTTCGAGTTGCAAGGGCCC
AGCGAAGGCGAGGGTTCAGCCGCCAAGGGGGGTCTGAAACTCACCCCGGGGCTGTGGACCTCGGCCTACT
TGCGCAAGTTCGTGCCCGAGGACTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGAGGACCAATCCCATCCGCCC
AAGGCCGAGCTGTCGGCCTGCGTCATCACCCAGGGGGCGATCCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAGAAATC
CCGCCAAGAATTCTTGCTGAAAAAGGGCCGCGGGGTCTACCTCGACCCCCAGACCGGTGAGGAGCTCAACC
CCGGCTTCCCCCAGGATGCCCCGAGGAAACAAGAAGCTGAAAGTGGAGCTGCCGCCCGTGGAGGATTTGG
AGGAAGACTGGGAGAACAGCAGTCAGGCAGAGGAGGAGGAGATGGAGGAAGACTGGGACAGCACTCAGG
CAGAGGAGGACAGCCTGCAAGACAGTCTGGAGGAAGACGAGGAGGAGGCAGAGGAGGAGGTGGAAGAAG
CAGCCGCCGCCAGACCGTCGTCCTCGGCGGGGGAGAAAGCAAGCAGCACGGATACCATCTCCGCTCCGGG
TCGGGGTCCCGCTCGACCACACAGTAGATGGGACGAGACCGGACGATTCCCGAACCCCACCACCCAGACC
GGTAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCCTGGCGGGGGCACAAAAACGCCATCGTCTCCTGCTTGCAGG
CCTGCGGGGGCAACATCTCCTTCACCCGGCGCTACCTGCTCTTCCACCGCGGGGTGAACTTTCCCCGCAACA
TCTTGCATTACTACCGTCACCTCCACAGCCCCTACTACTTCCAAGAAGAGGCAGCAGCAGCAGAAAAAGAC
CAGCAGAAAACCAGCAGCTAGAAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGGTGGACTGAGGATCGCGGCGAACGA
GCCGGCGCAAACCCGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTTCCCACCCTCTATGCCATCTTCCAGCAGAGTCGGG
GGCAGGAGCAGGAACTGAAAGTCAAGAACCGTTCTCTGCGCTCGCTCACCCGCAGTTGTCTGTATCACAAG
AGCGAAGACCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTACTGCGCGCTCACTCT
TAAAGAGTAGCCCGCGCCCGCCCAGTCGCAGAAAAAGGCGGGAATTACGTCACCTGTGCCCTTCGCCCTAG
CCGCCTCCACCCATCATCATGAGCAAAGAGATTCCCACGCCTTACATGTGGAGCTACCAGCCCCAGATGGG
CCTGGCCGCCGGTGCCGCCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCCCGCGATGATCT
CACGGGTGAATGACATCCGCGCCCACCGAAACCAGATACTCCTAGAACAGTCAGCGCTCACCGCCACGCCC
CGCAATCACCTCAATCCGCGTAATTGGCCCGCCGCCCTGGTGTACCAGGAAATTCCCCAGCCCACGACCGT
ACTACTTCCGCGAGACGCCCAGGCCGAAGTCCAGCTGACTAACTCAGGTGTCCAGCTGGCGGGCGGCGCCA
CCCTGTGTCGTCACCGCCCCGCTCAGGGTATAAAGCGGCTGGTGATCCGGGGCAGAGGCACACAGCTCAAC
GACGAGGTGGTGAGCTCTTCGCTGGGTCTGCGACCTGACGGAGTCTTCCAACTCGCCGGATCGGGGAGATC
TTCCTTCACGCCTCGTCAGGCCGTCCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCTCGCAGCCCCGCTCGGGTGGCATCGG
CACTCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCACTCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGCTCCCCCGGCCACTA
CCCGGACGAGTTCATCCCGAACTTCGACGCCATCAGCGAGTCGGTGGACGGCTACGATTGAAACTAATCAC
CCCCTTATCCAGTGAAATAAAGATCATATTGATGATGATTTTACAGAAATAAAAAATAATCATTTGATTTGA
AATAAAGATACAATCATATTGATGATTTGAGTTTAACAAAAAAATAAAGAATCACTTACTTGAAATCTGAT
ACCAGGTCTCTGTCCATGTTTTCTGCCAACACCACTTCACTCCCCTCTTCCCAGCTCTGGTACTGCAGGCCCC
GGCGGGCTGCAAACTTCCTCCACACGCTGAAGGGGATGTCAAATTCCTCCTGTCCCTCAATCTTCATTTTAT
CTTCTATCAGATGTCCAAAAAGCGCGTCCGGGTGGATGATGACTTCGACCCCGTCTACCCCTACGATGCAG
ACAACGCACCGACCGTGCCCTTCATCAACCCCCCCTTCGTCTCTTCAGATGGATTCCAAGAGAAGCCCCTGG
GGGTGTTGTCCCTGCGACTGGCCGACCCCGTCACCACCAAGAACGGGGAAATCACCCTCAAGCTGGGAGA
GGGGGTGGACCTCGATTCCTCGGGAAAACTCATCTCCAACACGGCCACCAAGGCCGCCGCCCCTCTCAGTT
TTTCCAACAACACCATTTCCCTTAACATGGATCACCCCTTTTACACTAAAGATGGAAAATTATCCTTACAAG
TTTCTCCACCATTAAATATACTGAGAACAAGCATTCTAAACACACTAGCTTTAGGTTTTGGATCAGGTTTAG
GACTCCGTGGCTCTGCCTTGGCAGTACAGTTAGTCTCTCCACTTACATTTGATACTGATGGAAACATAAAGC
TTACCTTAGACAGAGGTTTGCATGTTACAACAGGAGATGCAATTGAAAGCAACATAAGCTGGGCTAAAGGT
TTAAAATTTGAAGATGGAGCCATAGCAACCAACATTGGAAATGGGTTAGAGTTTGGAAGCAGTAGTACAG
AAACAGGTGTTGATGATGCTTACCCAATCCAAGTTAAACTTGGATCTGGCCTTAGCTTTGACAGTACAGGA
GCCATAATGGCTGGTAACAAAGAAGACGATAAACTCACTTTGTGGACAACACCTGATCCATCACCAAACTG
TCAAATACTCGCAGAAAATGATGCAAAACTAACACTTTGCTTGACTAAATGTGGTAGTCAAATACTGGCCA
CTGTGTCAGTCTTAGTTGTAGGAAGTGGAAACCTAAACCCCATTACTGGCACCGTAAGCAGTGCTCAGGTG
TTTCTACGTTTTGATGCAAACGGTGTTCTTTTAACAGAACATTCTACACTAAAAAAATACTGGGGGTATAGG
CAGGGAGATAGCATAGATGGCACTCCATATACCAATGCTGTAGGATTCATGCCCAATTTAAAAGCTTATCC
AAAGTCACAAAGTTCTACTACTAAAAATAATATAGTAGGGCAAGTATACATGAATGGAGATGTTTCAAAAC
CTATGCTTCTCACTATAACCCTCAATGGTACTGATGACAGCAACAGTACATATTCAATGTCATTTTCATACA
CCTGGACTAATGGAAGCTATGTTGGAGCAACATTTGGGGCTAACTCTTATACCTTCTCATACATCGCCCAAG
AATGAACACTGTATCCCACCCTGCATGCCAACCCTTCCCACCCCACTCTGTGGAACAAACTCTGAAACACA
AAATAAAATAAAGTTCAAGTGTTTTATTGATTCAACAGTTTTACAGGATTCGAGCAGTTATTTTTCCTCCAC
CCTCCCAGGACATGGAATACACCACCCTCTCCCCCCGCACAGCCTTGAACATCTGAATGCCATTGGTGATG
GACATGCTTTTGGTCTCCACGTTCCACACAGTTTCAGAGCGAGCCAGTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAA
ACCCTCCGGGCACTCCCGCATCTGCACCTCACAGCTCAACAGCTGAGGATTGTCCTCGGTGGTCGGGATCA
CGGTTATCTGGAAGAAGCAGAAGAGCGGCGGTGGGAATCATAGTCCGCGAACGGGATCGGCCGGTGGTGT
CGCATCAGGCCCCGCAGCAGTCGCTGCCGCCGCCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCAGGGGGTCCGGGTCCAG
GGACTCCCTCAGCATGATGCCCACGGCCCTCAGCATCAGTCGTCTGGTGCGGCGGGCGCAGCAGCGCATGC
GGATCTCGCTCAGGTCGCTGCAGTACGTGCAACACAGAACCACCAGGTTGTTCAACAGTCCATAGTTCAAC
ACGCTCCAGCCGAAACTCATCGCGGGAAGGATGCTACCCACGTGGCCGTCGTACCAGATCCTCAGGTAAAT
CAAGTGGTGCCCCCTCCAGAACACGCTGCCCACGTACATGATCTCCTTGGGCATGTGGCGGTTCACCACCTC

CCGGTACCACATCACCCTCTGGTTGAACATGCAGCCCCGGATGATCCTGCGGAACCACAGGGCCAGCACCG
CCCCGCCCGCCATGCAGCGAAGAGACCCCGGGTCCCGGCAATGGCAATGGAGGACCCACCGCTCGTACCC
GTGGATCATCTGGGAGCTGAACAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGGCATATGCTCATGCATCTCTTCAGCA
CTCTCAACTCCTCGGGGGTCAAAACCATATCCCAGGGCACGGGGAACTCTTGCAGGACAGCGAACCCCGCA
GAACAGGGCAATCCTCGCACAGAACTTACATTGTGCATGGACAGGGTATCGCAATCAGGCAGCACCGGGT
GATCCTCCACCAGAGAAGCGCGGGTCTCGGTCTCCTCACAGCGTGGTAAGGGGGCCGGCCGATACGGGTG
ATGGCGGGACGCGGCTGATCGTGTTCGCGACCGTGTCATGATGCAGTTGCTTTCGGACATTTTCGTACTTGC
TGTAGCAGAACCTGGTCCGGGCGCTGCACACCGATCGCCGGCGGCGGTCTCGGCGCTTGGAACGCTCGGTG
TTGAAATTGTAAAACAGCCACTCTCTCAGACCGTGCAGCAGATCTAGGGCCTCAGGAGTGATGAAGATCCC
ATCATGCCTGATGGCTCTGATCACATCGACCACCGTGGAATGGGCCAGACCCAGCCAGATGATGCAATTTT
GTTGGGTTTCGGTGACGGCGGGGGAGGGAAGAACAGGAAGAACCATGATTAACTTTTAATCCAAACGGTCT
CGGAGTACTTCAAAATGAAGATCGCGGAGATGGCACCTCTCGCCCCCCGCTGTGTTGGTGGAAAATAACAGC
CAGGTCAAAGGTGATACGGTTCTCGAGATGTTCCACGGTGGCTTCCAGCAAAGCCTCCACGCGCACATCCA
GAAACAAGACAATAGCGAAAGCGGGAGGGTTCTCTAATTCCTCAATCATCATGTTACACTCCTGCACCATC
CCCAGATAATTTTCATTTTTCCAGCCTTGAATGATTCGAACTAGTTCCTGAGGTAAATCCAAGCCAGCCATG
ATAAAGAGCTCGCGCAGAGCGCCCTCCACCGGCATTCTTAAGCACACCCTCATAATTCCAAGATATTCTGC
TCCTGGTTCACCTGCAGCAGATTGACAAGCGGAATATCAAAATCTCTGCCGCGATCCCTGAGCTCCTCCCTC
AGCAATAACTGTAAGTACTCTTTCATATCCTCTCCGAAATTTTTAGCCATAGGACCACCAGGAATAAGATTA
GGGCAAGCCACAGTACAGATAAACCGAAGTCCTCCCCAGTGAGCATTGCCAAATGCAAGACTGCTATAAG
CATGCTGGCTAGACCCGGTGATATCTTCCAGATAACTGGACAGAAAATCGCCCAGGCAATTTTTAAGAAAA
TCAACAAAAGAAAAATCCTCCAGGTGGACGTTTAGAGCCTCGGGAACAACGATGAAGTAAATGCAAGCGG
TGCGTTCCAGCATGGTTAGTTAGCTGATCTGTAGAAAAAACAAAAATGAACATTAAACCATGCTAGCCTGG
CGAACAGGTGGGTAAATCGTTCTCTCCAGCACCAGGCAGGCCACGGGGTCTCCGGCGCGACCCTCGTAAAA
ATTGTCGCTATGATTGAAAACCATCACAGAGAGACGTTCCCGGTGGCCGGCGTGAATGATTCGACAAGATG
AATACACCCCCGGAACATTGGCGTCCGCGAGTGAAAAAAGCGCCCGAGGAAGCAATAAGGCACTACAAT
GCTCAGTCTCAAGTCCAGCAAAGCGATGCCATGCGGATGAAGCACAAAATTCTCAGGTGCGTACAAAATGT
AATTACTCCCCTCCTGCACAGGCAGCAAAGCCCCCGATCCCTCCAGGTACACATACAAGCCTCAGCGTCC
ATAGCTTACCGAGCAGCAGCACACAACAGGCGCAAGAGTCAGAGAAAGGCTGAGCTCTAACCTGTCCACC
CGCTCTCTGCTCAATATATAGCCCAGATCTACACTGACGTAAAGGCCAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAAT
AATCACACACGCCCAGCACACGCCCAGAAACCGGTGACACACTCAAAAAAATACGCGCACTTCCTCAAAC
GCCCAAAACTGCCGTCATTTCCGGGTTCCCACGCTACGTCATCAAAACACGACTTTCAAATTCCGTCGACCG
TTAAAAACGTCACCCGCCCCGCCCCTAACGGTCGCCCGTCTCTCAGCCAATCAGCGCCCCGCATCCCCAAA
TTCAAACACCTCATTTGCATATTAACGCGCACAAAAAGTTTGAGGTATATTATTGATGATG

ChAdV68-E4d-CMT-TSNA (서열번호:69)

CATCATCAATAATATACCTCAAACTTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAGGA
AGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGTTG
CGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGAA
ATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGCCA
TTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTATTT
GCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCCGC
GTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTCC
AGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACTT
TGAAAGTAGGGATAACAGGGTAATGACATTGATTATTGACTAGTTGTTAATAGTAATCAATTACGGGGTCA
TTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCC
AACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTG
ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTC
CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGAC
TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACC
AATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTT
GTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCG
GTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGT
GATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAACGCCATCCACGCTGTTTTGAC
CTCCATAGAAGACACCGATCGCGCCACCATGGCTGGCATGACCGAGTACAAGCTAGTCGTTGTGGGAGCTG
GAGATGTGGGCAAATCTGCTCTGACCATTCAGCTGATTCAGGGCACAGATCTGGATCACCAGGAGAAGTGT
CTGAGCAGGCTGTACGACCACATGCCAGAAGGATTAACCCCTCTTATGGGAGTGAGCTCTTCTTCTGCTCTG
GCCAGACTGGGACTGCCTATGGATAAGCTGAACAAGATCACAGCTCCTGCCTCTCAGAAACTGAGACAGCT
GCAGAAGATGGAGACCCCTGAACTGCTGCCTTGTGGATATCTGGTGGAGGAGAATACCACAATCAGCGTGA
CCGTGAAAGGCCTGGAAGCCCAGAACAAGATCAAAGGCTGTACCGGCTCTGTGAATATGACACTGCAGAG
AGCTTCTGCCGCCCCTAAGACAGGAGGAGGAGGAGAAGCTGCTGCCTACAATAATACATTAGTGGCCAGA
CATGTGCCCCAGATCCCTAAGCCTGACAGCCTGGTTGGCCTGAGCGATGAATTAGGAAAAAGAGACACATT
TGCCGAGAGCCTGATCCGGAGAATGGCCTCTGCCGGCTACCTGTTCCTGGATATCATCACATATGTTGTGTT
TGCCGTGACCTTCGTGCTGGGAGTTCTGGGCGGCCTGAATACCGAGACCAATGAAAAAGCTCTTGAAGCCG
TGTTTGGCAAGTACGGCAGAATCGTGGAGGTGCTGGGCGGCAGATCTTGTGAAGAATTAACAGCTGTGTTA
CCACCTCCTCAGCTGCTTGGCAGACGGTTCAACTTCTTCAGCTACAGCTACGTTGCTGCTGGCTCTTCTGGC
AACAACTACGACCTGATGGCCCAGCCTATTACACCTGGACCTGATACAACACCTCTGCCTGTGACCGATAC
ATCTTCTGTGTCTACCGGACACGCCACATCTCTGCCAGTGACAGATGCTGGACTGAGAGTGACAGAGTCTA
AAGGACACAGCGATTCTTGGCACCTGAGCCTGGATACAGCCATCAGGGTGAATACCCCTAAGCTGGTTTCT

[0805]

GAAGTGGAAGAGCTGAACAAGAGCATCACCGCCCTGAGGGAGAAGTTACTGCAGATGGTGGAAGCCGATA
GACCTGGAAACCTGTTTATTGGAGGCCTGAACACCGAGACCAATGAGGACTCTCCCGTGAAGGATGAAGTG
GTGGTGAACGATCAATGGGGCCAGAATTGTAGCTGCCATCATGGAGGCTACGAGTTCCCTGATCTGCACAG
GACAATCGTGTCTGAGTGCGATGTGTATCTGACCTACATGCTGAGACAGGCTGCTCTGCAGCTGTTCTTCGA
CCTGTATCACAGCATCCCTAGCAGCTTTTCTCCTCTGGTTCTGAGCTGTCTGGTGCAGCCTCTGGAAGATGT
GGAAGTGATGGAGAAGGATGGCACAACCTTTAGCTGTGAGGTGAGCCACGATGAGGTGCCTCGGACATAT
GGACCCGTGTTTATGTGTCTGGGAGGACTGCTGACCATGGTGGCTGGAGCTGTTTGGCTGACAGTTGGACC
CGGACCAGGCGCCAAATTTGTTGCTGCTTGGACACTGAAAGCTGCTGCTGGGCCCGGACCAGGCCAGTACA
TCAAGGCCAACTCTAAGTTTATCGGCATCACCGAATTGGGACCTGGACCCGGCTAGTAGTGAGTTTAAACT
CCCATTTAAATGTGAGGGTTAATGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCAC
AACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAT
AAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGG
AGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAAAATAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGAGTG
AGTAGTGTTCTGGGGCGGGGGAGGACCTGCATGAGGGCCAGAATAACTGAAATCTGTGCTTTTCTGTGTGT
TGCAGCAGCATGAGCGGAAGCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTCAGCCCTTATCTGACGGGGCGTCTCCC
CTCCTGGGCGGGAGTGCGTCAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCCCGTGCAGCCCGCGAAC
TCTTCAACCCTGACCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTCGTTGGACGCAGCTGCCGCCGCAGCTGCTGCATCT
GCCGCCAGCGCCGTGCGCGGAATGGCCATGGGCGCCGGCTACTACGGCACTCTGGTGGCCAACTCGAGTTC
CACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTGTTGCTGCTGATGGCCCAGCTCGAGGCCTTGACCC
AGCGCCTGGGCGAGCTGACCCAGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGCAGACGCGGGCCGCGGTTGCCACGGT
GAAATCCAAATAAAAAATGAATCAATAAATAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAACACAGAGTCTGAATCT
TTATTTGATTTTTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTGGATCTTTTC
CAGGACCCGGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAG
CTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTTGTAAATCACCCAGTCATAGCAGGGGCGCAGGGCATG
GTGTTGCACAATATCTTTGAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAGCCCTTTGGTGTAGGTGTTTACAAATC
TGTTGAGCTGGGAGGGATGCATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGCGATG
TTACCGCCCAGATCCCGCCTGGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGCACTTGGG
GAATTTATCATGCAACTTGGAAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCTTTGTGCCCGCCCAGGTTTT
CCATGCACTCATCCATGATGATGGCGATGGGCCCGTGGGCGGCGGCCTGGGCAAAGACGTTTCGGGGGTCG
GACACATCATAGTTGTGGTCCTGGGTGAGGTCATCATAGGCCATTTTAATGAATTTGGGGCGGAGGGTGCC
GGACTGGGGGACAAAGGTTCCCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCCTCACAGATCTGCATCTCCCAGGCTT
TGAGCTCGGAGGGGGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAACACGGTTTCCGGGGCGGGGGAGAT
GAGCTGGGCCGAAAGCAAGTTCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAGCCGGTGGGGCCGTAGATGACCCCG
ATGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCTCCCGGAGGAGGGGGGCCACCTCGT
TCATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCAGTTCCGCCAGGAGGCGCTCTCCCCCCAGGGATAGG
AGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAGGGTTTG
TTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTC
GTTTCGCGGGTTGGGACGGCTGCGGGAGTAGGGCACCAGACGATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGGGTCCGG
TCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGCGCGCCGGGCTGGGC
GCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGGCTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTCCCGATCGGCGCCCTGCGCGTCGG
CCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTT
TGGAAGTCTGCCCGCAGGCGGGACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACGG
ACTCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGCAGTGGGCGCAGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTGAGGTC
GGGCTGGTCGGGGTCAAAAACCAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTTTGGTCTCCATGAGC
TCGTGTCCCCGCTGGGTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACCGACTTTATGGGCCGGTCCTCGAG
CGGTGTGCCGCGGTCCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCCACTCCGAGACGAAAGCCCGGGTCCAGGCCAGCA
CGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTCGTTGTCCACCAGCGGGTCCACCTTTTCCAGGGTATGCAAA
CACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTCCC
GGCCGGGGGGGTATAAAAGGGTGCGGGTCCCTGCTCGTCCTCACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCAGGAGCG
CCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGTCAGTTTCTAGAA
ACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCGGCGGAGATGCCTTTCAAGAGCCCCTCGTCCATCTGGTCAGAA
AAGACGATCTTTTTGTTGTCGAGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGGAGCTTGGCGAT
GGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTTCCTTGTCGGCGCGCTCCTTGGCGGCGATGTTGAGCTGCACGTACTCGCG
CGCCACGCACTTCCATTCGGGGAAGACGGTGGTCAGCTCGTCGGGCACGATTCTGACCTGCCAGCCCCGAT
TATGCAGGGTGATGAGGTCCACACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCATTAGTCCAGCAGAGGCGT
CCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCCAGCATGACCTCGTCGGGGGGGTCGGCATCGATGG
TGAAGATGCCGGGCAGGAGGTCGGGGTCAAAGTAGCTGATGGAAGTGGCCAGATCGTCCAGGGCAGCTTG
CCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTGCCCCAGGGCATGGGATGGGTAAGC
GCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGAGGATGCCGATGTAGGTGGGGT
AGCAGCGCCCCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGGCGAGGAGCCCCGG
GCCCAGGTTGGTGCGACTGGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGGAAAATGGCATGCGAGTTGGAGG
AGATGGTGGGCCTTTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGTCCGACCGAGTCGCGGATGAAGTGGGC
GTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACTAGGACGTCCAGAGCGCAGTAGTCGAGGGTCT
CCTGGATGATGTCATACTTGAGCTGTCCCTTTTGTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGAAGGAACTCTTCGCGGT
CCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGGAACCCGTCCTGATCTGCACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTG
ACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGGGCGGCCTTGCGCAGGGAGG
TGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTCCCTGACCATGACCTTGAGGAACTGGTGCTTGAAGTCGATATCGTCGCAG

[0806]

[0807]



CCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAACATC
GTTGAAGAGGATCTTGCCCGCGCGGGGCATAAAGTTGCGAGTGATGCGGAAAGGTTGGGGCACCTCGGCC
CGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCCACGATGTAGAG
TTCCACGAATCGCGGACGGCCCTTGACGTGGGGCAGTTTCTTGAGCTCCTCGTAGGTGAGCTCGTCGGGGTC
GCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGCGCCCAGTCGGCGAGATGGGGGTTGGCGCGGAGGAAGGAAGTCCAGAGA
TCCACGGCCAGGGCGGTTTGCAGACGGTCCCGGTACTGACGGAACTGCTGCCCGACGGCCATTTTTTCGGG
GGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCCGTGCCAGCGATCCCATTTGAGCTGGAGGGCGAGATCGAGG
GCGAGCTCGACGAGCCGGTCGTCCCCGGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGACGAGCTGCTTGCCGA
AGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGGAAGAGCCTTTCGGTGCGAGGATGCGAGCCG
ATGGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAATTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAATGCCG
ACGGCGCGCCGAACACTCGTGCTTGTGTTTATACAAGCGGCCACAGTGCTCGCAACGCTGCACGGGATGCA
CGTGCTGCACGAGCTGTACCTGAGTTCCTTTGACGAGGAATTTCAGTGGGAAGTGGAGTCGTGGCGCCTGC
ATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGGTGGTCGGCCTGGCCCTCTTCTGCCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGC
CCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGACCTCGGCGCGAGCGGGTCGGAGAGCGAGGACGAGGGCGCGCAGGCCG
GAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGCTGCGGAGTCAGGTCAGTGGGCAGCGGCGGCGCGCGGTTGACTTGCA
GGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGAGGTCCAGATGGTACTTGATCTCCACCGCGCCATTGGTGGCGACGTCG
ATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCTGGGGTGTGACCACCGTCCCCCGTTTCTTCTTGGGCGGCTGGGGCGAC
GGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTAGAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGCCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGG
GCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGGCACGTCGGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCGGAGA
AGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAGGCCACGGGAC
CCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCCTGCCGCAGG
ATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTCCTGGTAGGCGATCTCGGTCATGAACTGCTCGATCTCCTCCTCTTGA
AGGTCTCCGCGGCCGGCGCGCTCCACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGGCCCATGAGCTGCGAGA
AGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGACGCCCTCGGGATCGCGGGCGCGCATG
ACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGAGGCGCTGGTAGAGGT
AGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCAGCGGCGGAGCGGCATCTCGCTG
ACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTCCATGGCCTCGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAAACTGGGAGTT
GCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGCGCGCACCTCGCGCT
CGAAGGCCCCCGGGAGTTCCTCCACTTCCTCTTCTTCCTCCTCCACTAACATCTCTTCTACTTCCTCCTCAGG
CGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCTGCGTCGCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCGATGAAGCGCTCG
ATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGCCCGTCCTCGCGGGGCCGCAGCGTGAA
GACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCCGGGGGGGTCCCCGTTGGGCAGGGAGAGGGCGCTGACGATGCAT
CTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCGCGCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATCTGAAAACCG
CTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACGGTTTCTTCTGGCGGGTCATGTT
GGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGATGAAGTTGAAATAGGCGGTTCTGAGACGGCGGATGGT
GGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCCGGCTTGCTGGATGCGCAGACGGTCGGCCATGCCCCAGGCGTGGT
CCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGTAGTCCTGCATGAGCCGCTCCACGGGCACCTCCTCCTCGCCCGCGC
GGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAGCCGCGCTGGGGCTGGACGAGCGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTC
GGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGGTGAGGGTGGTCTGGAAGTCATCAAAGTCGACGAAGCGGTGGTAG
GCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGACGCAC
GAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGTAGGCGCGCGTGTCGAAGATGTAGTCGTTGCAGGTGCGCACCAGGT
ACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCTCGGTGGCGGGGGCGCC
GGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTGCGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGCGG
CGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGTTCAT
GGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGGCGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTATACGGGCAAAAACGAAAGCGGT
CAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTACCCCGGTTCGAATCT
CGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAAGCCTGCACCAACCCTC
CAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTGCAACTTTTTTTTGGAGGCCGGATGAGACTAGTAAGCGCGGAAAGCG
GCCGACCGCGATGGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAGAATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGCCCCGGTT
CGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTAACGAGGGCGTGGCTGCCCCGTCGTTTCCAAGACCCCATAGCCAGCC
GACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCCCCTCTTTTGTTTTGTTTGTTTTTGCCAGATGCATCCCGTACTGCGGCA
GATGCGCCCCCACCACCCTCCACCGCAACAACAGCCCCCTCCACAGCCGGCGCTTCTGCCCCCGCCCCAGC
AGCAACTTCCAGCCACGACCGCCGCGGCCGCCGTGAGCGGGGCTGGACAGAGTTATGATCACCAGCTGGC
CTTGGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGCCTGGGGGCGTCGTCGCCGGAGCGGCACCCGCGCGTGCAGATG
AAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACGTGCCCAAGCAGAACCTGTTCAGAGACAGGAGCGGCGAGGAGCCCG
AGGAGATGCGCGCGGCCCGGTTCCACGCGGGGCGGGAGCTGCGGCGCGGCCTGGACCGAAAGAGGGTGCT
GAGGACGAGGATTTCGAGGCGGACGAGCTGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCGCACGTGGCCGCGGCC
AACCTGGTCACGGCGTACGAGCAGACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTCCAAAAATCCTTCAACAACCACG
TGCGCACCCTGATCGCGCGCGAGGAGGTGACCCTGGGCCTGATGCACCTGTGGGACCTGCTGGAGGCCATC
GTGCAGAACCCCACCAGCAAGCCGCTGACGGCGCAGCTGTTCCTGGTGGTGCAGCATAGTCGGGACAACG
AAGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTCCTGGACCTGGTGAACATT
CTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGCGCGGGCTGCCGCTGTCCGAGAAGCTGGCGGCCATCAACTTCTCGGT
GCTGAGTTTGGGCAAGTACTACGCTAGGAAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCCCATAGACAAGGAGGTG
AAGATCGACGGGTTTTACATGCGCATGACCCTGAAAGTGCTGACCCTGAGCGACGATCTGGGGGTGTACCG
CAACGACAGGATGCACCGTGCGGTGAGCGCCAGCAGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCAGGAGCTGATGCAT
AGTCTGCAGCGGGCCCTGACCGGGGCCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACATGGGCGCGGACCTGC
ACTGGCAGCCCAGCCGCCGGGCCTTGGAGGCGGCGGCAGGACCCTACGTAGAAGAGGTGGACGATGAGGT

[0808]

GGACGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGATGGCGCGACCGTATTTTTGCTAGATGCAACAACAACAGC
CACCTCCTGATCCCGCGATGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGG
ACCCAGGCCATGCAACGCATCATGGCGCTGACGACCCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAGCCCCAGG
CCAACCGGCTCTCGGCCATCCTGGAGGCCGTGGTGCCCTCGCGCTCCAACCCCACGCACGAGAAGGTCCTG
GCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGAACAAGGCCATCCGCGGCGACGAGGCCGGCCTGGTGTACAACGCGC
TGCTGGAGCGCGTGGCCCGCTACAACAGCACCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGCATGGTGACCGACGT
GCGCGAGGCCGTGGCCCAGCGCGAGCGGTTCCACCGCGAGTCCAACCTGGGATCCATGGTGGCGCTGAAC
GCCTTCCTCAGCACCCAGCCCGCCAACGTGCCCCGGGGCCAGGAGGACTACACCAACTTCATCAGCGCCCT
GCGCCTGATGGTGACCGAGGTGCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCCGGGCCGGACTACTTCTTCCAGACCA
GTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACTTGCAGGGCCTGTGGGGCGTGCAG
GCCCCGGTCGGGGACCGCGCGACGGTGTCGAGCCTGCTGACGCCGAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGCTGGT
GGCCCCCTTCACGGACAGCGGCAGCATCAACCGCAACTCGTACCTGGGCTACCTGATTAACCTGTACCGCG
AGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGACGAGCAGACCTACCAGGAGATCACCCACGTGAGCCGCGCCCTGGG
CCAGGACGACCCGGGCAACCTGGAAGCCACCCTGAACTTTTTGCTGACCAACCGGTCGCAGAAGATCCCGC
CCCAGTACGCGCTCAGCACCGAGGAGGAGCGCATCCTGCGTTACGTGCAGCAGAGCGTGGGCCTGTTCCTG
ATGCAGGAGGGGGCCACCCCCAGCGCCGCGCTCGACATGACCGCGCGCAACATGGAGCCCAGCATGTACG
CCAGCAACCGCCCGTTCATCAATAAACTGATGGACTACTTGCATCGGGCGGCCGCCATGAACTCTGACTAT
TTCACCAACGCCATCCTGAATCCCCACTGGCTCCCGCCGCCGGGGTTCTACACGGGCGAGTACGACATGCC
CGACCCCAATGACGGGTTCCTGTGGGACGATGTGGACAGCAGCGTGTTCTCCCCCCGACCGGGTGCTAACG
AGCGCCCCTTGTGGAAGAAGGAAGGCAGCGACCGACGCCCGTCCTCGGCGCTGTCCGGCCGCGAGGGTGC
TGCCGCGGCGGTGCCCGAGGCCGCCAGTCCTTTCCCGAGCTTGCCCTTCTCGCTGAACAGTATCCGCAGCA
GCGAGCTGGGCAGGATCACGCGCCCGCGCTTGCTGGGCGAAGAGGAGTACTTGAATGACTCGCTGTTGAGA
CCCGAGCGGGAGAAGAACTTCCCCAATAACGGGATAGAAAGCCTGGTGGACAAGATGAGCCGCTGGAAGA
CGTATGCGCAGGAGCACAGGGACGATCCCCGGGCGTCGCAGGGGGCCACGAGCCGGGGCAGCGCCGCCCG
TAAACGCCGGTGGCACGACAGGCAGCGGGGACAGATGTGGGACGATGAGGACTCCGCCGACGACAGCAGC
GTGTTGGACTTGGGTGGGAGTGGTAACCCGTTCGCTCACCTGCGCCCCCGTATCGGGCGCATGATGTAAGA
GAAACCGAAAATAAATGATACTCACCAAGGCCATGGCGACCAGCGTGCGTTCGTTTCTTCTCTGTTGTTGTT
GTATCTAGTATGATGAGGCGTGCGTACCCGGAGGGTCCTCCTCCCTCGTACGAGAGCGTGATGCAGCAGGC
GATGGCGGCGGCGGCGATGCAGCCCCCGCTGGAGGCTCCTTACGTGCCCCCGCGGTACCTGGCGCCTACGG
AGGGGCGGAACAGCATTCGTTACTCGGAGCTGGCACCCTTGTACGATACCACCCGGTTGTACCTGGTGGAC
AACAAGTCGGCGGACATCGCCTCGCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAACTTCCTGACCACCGTGGTGCA
GAACAATGACTTCACCCCCACGGAGGCCAGCACCCAGACCATCAACTTTGACGAGCGCTCGCGGTGGGGC
GGCCAGCTGAAAACCATCATGCACACCAACATGCCCAACGTGAACGAGTTCATGTACAGCAACAAGTTCA
AGGCGCGGGTGATGGTCTCCCGCAAGACCCCCAATGGGGTGACAGTGACAGAGGATTATGATGGTAGTCA
GGATGAGCTGAAGTATGAATGGGTGGAATTTGAGCTGCCCGAAGGCAACTTCTCGGTGACCATGACCATCG
ACCTGATGAACAACGCCATCATCGACAATTACTTGGCGGTGGGGCGGCAGAACGGGGTGCTGGAGAGCGA
CATCGGCGTGAAGTTCGACACTAGGAACTTCAGGCTGGGCTGGGACCCCGTGACCGAGCTGGTCATGCCCG
GGGTGTACACCAACGAGGCTTTCCATCCCGATATTGTCTTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACCGAG
AGCCGCCTCAGCAACCTGCTGGGCATTCGCAAGAGGCAGCCCTTCCAGGAAGGCTTCCAGATCATGTACGA
GGATCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTGGATGTCGACGCCTATGAGAAAAGCAAGGAGGATGCA
GCAGCTGAAGCAACTGCAGCCGTAGCTACCGCCTCTACCGAGGTCAGGGGCGATAATTTTGCAAGCGCCGC
AGCAGTGGCAGCGGCCGAGGCGGCTGAAACCGAAAGTAAGATAGTCATTCAGCCGGTGGAGAAGGATAGC
AAGAACAGGAGCTACAACGTACTACCGGACAAGATAAACACCGCCTACCGCAGCTGGTACCTAGCCTACA
ACTATGGCGACCCCGAGAAGGGCGTGCGCTCCTGGACGCTGCTCACCACCTCGGACGTCACCTGCGGCGTG
GAGCAAGTCTACTGGTCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCGGTCACCTTCCGCTCCACGCGTCAAGTTAG
CAACTACCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTCCTGCCCGTCTACTCCAAGAGCTTCTTCAACGAGCAGGCCGTCT
ACTCGCAGCAGCTGCGCGCCTTCACCTCGCTTACGCACGTCTTCAACCGCTTCCCCGAGAACCAGATCCTCG
TCCGCCCGCCCGCGCCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTCCTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTG
CCGCTGCGCAGCAGTATCCGGGGAGTCCAGCGCGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGCCCCTA
CGTCTACAAGGCCCTGGGCATAGTCGCGCCGCGCGTCCTCTCGAGCCGCACCTTCTAAATGTCCATTCTCAT
CTCGCCCAGTAATAACACCGGTTGGGGCCTGCGCGCGCCCAGCAAGATGTACGGAGGCGCTCGCCAACGCT
CCACGCAACACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCTCCCTGGGGCGCCCTCAAGGGCCGCGTGCGG
TCGCGCACCACCGTCGACGACGTGATCGACCAGGTGGTGGCCGACGCGCGCAACTACACCCCCGCCGCCGC
GCCCGTCTCCACCGTGGACGCCGTCATCGACAGCGTGGTGGCCGACGCGCGCCGGTACGCCCGCGCCAAGA
GCCGGCGGCGGCGCATCGCCCGGCGGCACCGGAGCACCCCCGCCATGCGCGCGGCGCGAGCCTTGCTGCG
CAGGGCCAGGCGCACGGGACGCAGGGCCATGCTCAGGGCGGCCAGACGCGCGGCTTCAGGCGCCAGCGCC
GGCAGGACCCGGAGACGCGCGGCCACGGCGGCGGCAGCGGCCATCGCCAGCATGTCCCGCCCGCGGCGAG
GGAACGTGTACTGGGTGCGCGACGCCGCCACCGGTGTGCGCGTGCCCGTGCGCACCCGCCCCCCTCGCACT
TGAAGATGTTCACTTCGCGATGTTGATGTGTCCCAGCGGCGAGGAGGATGTCCAAGCGCAAATTCAAGGAA
GAGATGCTCCAGGTCATCGCGCCTGAGATCTACGGCCCTGCGGTGGTGAAGGAGGAAAGAAAGCCCCGCA
AAATCAAGCGGGTCAAAAAGGACAAAAAGGAAGAAGAAAGTGATGTGGACGGATTGGTGGAGTTTGTGCG
CGAGTTCGCCCCCCCGGCGGCGCGTGCAGTGGCGCGGGCGGAAGGTGCAACCGGTGCTGAGACCCGGCACC
ACCGTGGTCTTCACGCCCGGCGAGCGCTCCGGCACCGCTTCCAAGCGCTCCTACGACGAGGTGTACGGGGA
TGATGATATTCTGGAGCAGGCGGCCGAGCGCCTGGGCGAGTTTGCTTACGGCAAGCGCAGCCGTTCCGCAC
CGAAGGAAGAGGCGGTGTCCATCCCGCTGGACCACGGCAACCCCACGCCGAGCCTCAAGCCCGTGACCTT
GCAGCAGGTGCTGCCGACCGCGGCGCCGCGCCGGGGGTTCAAGCGCGAGGGCGAGGATCTGTACCCCACC
ATGCAGCTGATGGTGCCCAAGCGCCAGAAGCTGGAAGACGTGCTGGAGACCATGAAGGTGGACCCGGACG

[0809]


TGCAGCCCGAGGTCAAGGTGCGGCCCATCAAGCAGGTGGCCCCGGGCCTGGGCGTGCAGACCGTGGACAT
CAAGATTCCCACGGAGCCCATGGAAACGCAGACCGAGCCCATGATCAAGCCCAGCACCAGCACCATGGAG
GTGCAGACGGATCCCTGGATGCCATCGGCTCCTAGTCGAAGACCCCGGCGCAAGTACGGCGCGGCCAGCCT
GCTGATGCCCAACTACGCGCTGCATCCTTCCATCATCCCCACGCCGGGCTACCGCGGCACGCGCTTCTACCG
CGGTCATACCAGCAGCCGCCGCCGCAAGACCACCACTCGCCGCCGCCGTCGCCGCACCGCCGCTGCAACCA
CCCCTGCCGCCCTGGTGCGGAGAGTGTACCGCCGCGGCCGCGCACCTCTGACCCTGCCGCGCGCGCGCTAC
CACCCGAGCATCGCCATTTAAACTTTCGCCTGCTTTGCAGATCAATGGCCCTCACATGCCGCCTTCGCGTTC
CCATTACGGGCTACCGAGGAAGAAAACCGCGCCGTAGAAGGCTGGCGGGGAACGGGATGCGTCGCCACCA
CCACCGGCGGCGGCGCCATCAGCAAGCGGTTGGGGGGAGGCTTCCTGCCCGCGCTGATCCCCATCATCG
CCGCGGCGATCGGGGCGATCCCCGGCATTGCTTCCGTGGCGGTGCAGGCCTCTCAGCGCCACTGAGACACA
CTTGGAAACATCTTGTAATAAACCAATGGACTCTGACGCTCCTGGTCCTGTGATGTGTTTTCGTAGACAGAT
GGAAGACATCAATTTTTCGTCCCTGGCTCCGCGACACGGCACGCGGCCGTTCATGGGCACCTGGAGCGACA
TCGGCACCAGCCAACTGAACGGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTCTCTGGAGCGGGCTTAAGAATTTCGGG
TCCACGCTTAAAACCTATGGCAGCAAGGCGTGGAACAGCACCACAGGGCAGGCGCTGAGGGATAAGCTGA
AAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTCGATGGGCTCGCCTCGGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGC
CAACCAGGCCGTGCAGCGGCAGATCAACAGCCGCCTGGACCCGGTGCCGCCCGCCGGCTCCGTGGAGATG
CCGCAGGTGGAGGAGGAGCTGCCTCCCCTGGACAAGCGGGGCGAGAAGCGACCCCGCCCCGATGCGGAGG
AGACGCTGCTGACGCACACGGACGAGCCGCCCCCGTACGAGGAGGCGGTGAAACTGGGTCTGCCCACCAC
GCGGCCCATCGCGCCCCTGGCCACCGGGGTGCTGAAACCCGAAAAGCCCGCGACCCTGGACTTGCCTCCTC
CCCAGCCTTCCCGCCCCTCTACAGTGGCTAAGCCCCTGCCGCCGGTGGCCGTGGCCCGCGCGCGACCCGGG
GGCACCGCCCGCCCTCATGCGAACTGGCAGAGCACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGAGTGCAGAGTGT
GAAGCGCCGCCGCTGCTATTAAACCTACCGTAGCGCTTAACTTGCTTGTCTGTGTGTGTATGTATTATGTCG
CCGCCGCCGCTGTCCACCAGAAGGAGGAGTGAAGAGGCGCGTCGCCGAGTTGCAAGATGGCCACCCCATC
GATGCTGCCCCAGTGGGCGTACATGCACATCGCCGGACAGGACGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGG
TGCAGTTTGCCCGCGCCACAGACACCTACTTCAGTCTGGGGAACAAGTTTAGGAACCCCACGGTGGCGCCC
ACGCACGATGTGACCACCGACCGCAGCCAGCGGCTGACGCTGCGCTTCGTGCCCGTGGACCGCGAGGACA
ACACCTACTCGTACAAAGTGCGCTACACGCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCAGCACC
TACTTTGACATCCGCGGCGTGCTGGATCGGGGCCCTAGCTTCAAACCCTACTCCGGCACCGCCTACAACAG
TCTGGCCCCCAAGGGAGCACCCAACACTTGTCAGTGGACATATAAAGCCGATGGTGAAACTGCCACAGAA
AAAACCTATACATATGGAAATGCACCCGTGCAGGGCATTAACATCACAAAAGATGGTATTCAACTTGGAAC
TGACACCGATGATCAGCCAATCTACGCAGATAAAACCTATCAGCCTGAACCTCAAGTGGGTGATGCTGAAT
GGCATGACATCACTGGTACTGATGAAAAGTATGGAGGCAGAGCTCTTAAGCCTGATACCAAAATGAAGCCT
TGTTATGGTTCTTTTGCCAAGCCTACTAATAAAGAAGGAGGTCAGGCAAATGTGAAAACAGGAACAGGCAC
TACTAAAGAATATGACATAGACATGGCTTTCTTTGACAACAGAAGTGCGGCTGCTGCTGGCCTAGCTCCAG
AAATTGTTTTGTATACTGAAAATGTGGATTTGGAAACTCCAGATACCCATATTGTATACAAAGCAGGCACA
GATGACAGCAGCTCTTCTATTAATTTGGGTCAGCAAGCCATGCCCAACAGACCTAACTACATTGGTTTCAGA
GACAACTTTATCGGGCTCATGTACTACAACAGCACTGGCAATATGGGGGTGCTGGCCGGTCAGGCTTCTCA
GCTGAATGCTGTGGTTGACTTGCAAGACAGAAACACCGAGCTGTCCTACCAGCTCTTGCTTGACTCTCTGGG
TGACAGAACCCGGTATTTCAGTATGTGGAATCAGGCGGTGGACAGCTATGATCCTGATGTGCGCATTATTG
AAAATCATGGTGTGGAGGATGAACTTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGATGCTGTTGGCAGAACAGATACTT
ATCAGGGAATTAAGGCTAATGGAACTGATCAAACCACATGGACCAAAGATGACAGTGTCAATGATGCTAA
TGAGATAGGCAAGGGTAATCCATTCGCCATGGAAATCAACATCCAAGCCAACCTGTGGAGGAACTTCCTCT
ACGCCAACGTGGCCCTGTACCTGCCCGACTCTTACAAGTACACGCCGGCCAATGTTACCCTGCCCACCAAC
ACCAACACCTACGATTACATGAACGGCCGGGTGGTGGCGCCCTCGCTGGTGGACTCCTACATCAACATCGG
GGCGCGCTGGTCGCTGGATCCCATGGACAACGTGAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGGCTGCGCT
ACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAATTTTTCGCCA
TCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCGGGTCCTACACCTACGAGTGGAACTTCCGCAAGGACGTCAACATGATC
CTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACCTGCGCACGGACGGGGCCTCCATCTCCTTCACCAGCATCAACCTCTA
CGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACACCAACG
ACCAGTCCTTCAACGACTACCTCTCGGCGGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAACGCCACCAACGTG
CCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCCTTCCGCGGCTGGTCCTTCACGCGTCTCAAGACCAAGGAG
ACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCGACCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATCCCCTACCTCGACGGCACC
TTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTCAGCTGGCCCGGCAACGAC
CGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACGGCGAGGGCTACAACGTGGCCCAGT
GCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTAC
GTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCCAGCCCATGAGCCGCCAGGTGGT
GGACGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTCACCCTGGCCTACCAGCACAACAACTCGGGCTTCGTCG
GCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCCTACCCGCTCATCGGCAAG
AGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGACAGGGTCATGTGGCGCATCCCCTTCTCCAG
CAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTCACCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTATGCCAACTCCGCCCACGCGC
TAGACATGAATTTCGAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCCTTCTCTATGTTGTCTTCGAAGTCTTCGACG
TCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCGCGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTGCGCACCCCCTTCTCGGCCGGT
AACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTCTTGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCCGGCGAGCAGGAGCTCAGGGCC
ATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCCTGGGCACCTTCGATAAGCGCTTCCCGGGATTCATGGCC
CCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCCT
TCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACCTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTTCTCGGACGAGCGCCTCAAGC
AGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGCCACCGAGGACCGCTGCGTCACC

[0810]


CTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCGGGCTCTTCTGCTGCATGTTCCT
GCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACCGCCCCATGGACAAGAACCCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGC
CCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAGGTGGAACCCACCCTGCGCCGCAACCAGGAGGCGCTCTACCGCTTC
CTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCGCTCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAGGCCACCGCCTTCGACCGCATG
AATCAAGACATGTAAACCGTGTGTGTATGTTAAATGTCTTTAATAAACAGCACTTTCATGTTACACATGCAT
CTGAGATGATTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATGGCCCGCGGGCAGGGACACGTT
GCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACTTGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGGGCAGCGGGGTGTCGGGGAAG
GAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAGTTGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGGCGCGGAGATCTTGAAATCGCA
GTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGGAGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCG
GGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTCGCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAGGTCCTCGGCGTTGGCCATCC
CGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGGGCTTGTGGTTGCAATCGCAG
TGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGTACATGGCCTTCATGAAAGCCTC
CAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCTTGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAGGACTTGCTAGAGAACT
GGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGCACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGC
CCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGCCCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTCGCC
ACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCGCAGCTTGCCCTCGGCC
TCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGCGCACCCGGTGCACTCCCAGTTCTTGTGGGCGATCTGGGAATGCGC
GTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTGGTCAGGGTCTTGTTGCTAGTGAAGGTCAGCGGAA
TGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACAGGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGC
TGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCCACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAGTCATGATTTCCATACCCTTC
TCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCTCATAGGGTTCTTCACCATCATCTTAGCGCTAGCAGCCGCGGCCAG
GGGGTCGCTCTCGTCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTGCCGTCCTTCTCGGTGATCCGCACCGGGGGGTAGCT
GAAGCCCACGGCCGCCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGTCCTGGCTGACGTCCTGCAGGAC
CACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTTCTTGGGCGGCAGCGGCGGCGGAGATGTTGGAGATGGCGAGGGGG
AGCGCGAGTTCTCGCTCACCACTACTATCTCTTCCTCTTCTTGGTCCGAGGCCACGCGGCGGTAGGTATGTC
TCTTCGGGGGCAGAGGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCCGCCGCGACTTGGCGGATGGCTGGCAGAGCCCCTT
CCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCCGGCGGCGCTCTGACTGACTTCCTCCGCGGCCGGCCATTGTGTTCTCCTAG
GGAGGAACAACAAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACCTCGCCATCTGCCCCCACCGCCGACGAGAAGC
AGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCCGCCCAGCCCCGCCACCTCCGACGCGGCCGTCCCAGA
CATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTATGTGACGCCCGCGGAGCACGAGGAGGAG
CTGGCAGTGCGCTTTTCACAAGAAGAGATACACCAAGAACAGCCAGAGCAGGAAGCAGAGAATGAGCAGA
GTCAGGCTGGGCTCGAGCATGACGGCGACTACCTCCACCTGAGCGGGGGGGAGGACGCGCTCATCAAGCA
TCTGGCCCGGCAGGCCACCATCGTCAAGGATGCGCTGCTCGACCGCACCGAGGTGCCCCTCAGCGTGGAGG
AGCTCAGCCGCGCCTACGAGTTGAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCCCAAGCGCCAGCCCAATGGCACC
TGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCGAGGCCCTGGCCACCTACCACATC
TTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCCGTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGACGCCCTTTTCAACCTG
GGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCCAAGATCTTCGAGGGTCTGGGCAG
CGACGAGACTCGGGCCGCGAACGCTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGAGCATGAGCACCACAGCGCCCTGGTC
GAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGGCTGGCGGTGCTCAAACGCACGGTCGAGCTGACCCATTTCGCCTACCC
GGCTCTGAACCTGCCCCCCAAAGTCATGAGCGCGGTCATGGACCAGGTGCTCATCAAGCGCGCGTCGCCCA
TCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGTGGTCAGCGACGAGCAGCTGGCCCG
GTGGCTGGGTCCTAATGCTAGTCCCCAGAGTTTGGAAGAGCGGCGCAAACTCATGATGGCCGTGGTCCTGG
TGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGACCCTGCGCAAGGTCGAGGAGAAC
CTGCACTACCTCTTCAGGCACGGGTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTGACCAACCT
GGTCTCCTACATGGGCATCTTGCACGAGAACCGCCTGGGGCAGAACGTGCTGCACACCACCCTGCGCGGGG
AGGCCCGGCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTCTACCTCTGCCACACCTGGCAGACGGGCATGGGC
GTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAGCTCCTGCAGAAGAACCTCAAGG
GTCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGCACCACCGCCTCGGACCTGGCCGACCTCATTTTCCCCGAGCGCCTC
AGGCTGACGCTGCGCAACGGCCTGCCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTGCAAAACTTTCGCTCTTTCATC
CTCGAACGCTCCGGAATCCTGCCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGACTTCGTGCCGCTGACCTTCCGC
GAGTGCCCCCCGCCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGGCCAACTACCTGGCCTACCACTCGGA
CGTGATCGAGGACGTCAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCGCACC
GCTCCCTGGCCTGCAACCCCCAGCTGCTGAGCGAGACCCAGATCATCGGCACCTTCGAGTTGCAAGGGCCC
AGCGAAGGCGAGGGTTCAGCCGCCAAGGGGGGTCTGAAACTCACCCCGGGGCTGTGGACCTCGGCCTACT
TGCGCAAGTTCGTGCCCGAGGACTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGAGGACCAATCCCATCCGCCC
AAGGCCGAGCTGTCGGCCTGCGTCATCACCCAGGGGGCGATCCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAGAAATC
CCGCCAAGAATTCTTGCTGAAAAAGGGCCGCGGGGTCTACCTCGACCCCCAGACCGGTGAGGAGCTCAACC
CCGGCTTCCCCCAGGATGCCCCGAGGAAACAAGAAGCTGAAAGTGGAGCTGCCGCCCGTGGAGGATTTGG
AGGAAGACTGGGAGAACAGCAGTCAGGCAGAGGAGGAGGAGATGGAGGAAGACTGGGACAGCACTCAGG
CAGAGGAGGACAGCCTGCAAGACAGTCTGGAGGAAGACGAGGAGGAGGCAGAGGAGGAGGTGGAAGAAG
CAGCCGCCGCCAGACCGTCGTCCTCGGCGGGGGAGAAAGCAAGCAGCACGGATACCATCTCCGCTCCGGG
TCGGGGTCCCGCTCGACCACACAGTAGATGGGACGAGACCGGACGATTCCCGAACCCCACCACCCAGACC
GGTAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCCTGGCGGGGGCACAAAAACGCCATCGTCTCCTGCTTGCAGG
CCTGCGGGGGCAACATCTCCTTCACCCGGCGCTACCTGCTCTTCCACCCGCGGGGTGAACTTTCCCCGCAACA
TCTTGCATTACTACCGTCACCTCCACAGCCCCTACTACTTCCAAGAAGAGGCAGCAGCAGCAGAAAAAGAC
CAGCAGAAAACCAGCAGCTAGAAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGGTGGACTGAGGATCGCGGCGAACGA
GCCGGCGCAAACCCGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTTCCCACCCTCTATGCCATCTTCCAGCAGAGTCGGG

[0811]



[0812]



[0813] **XXIII. TETr 조절 카세트 발현 시스템의 면역원성**

[0814] Balb/c 마우스는 정상 CMV 프로모터 (ChAdV-MAG) 또는 TETo 조절 프로모터 (TET-ChAdV-MAG)의 제어 하에 모델 항원 카세트를 발현하는 ChAdV68 백신의 $1x10^{10}$ VP로 면역화되었다. 백신 접종 후 12일째에 비장을 수확하고 단일 세포 현탁액을 만들었다. CD8 T 세포에서 항원 특이적 IFN-감마 생산은 ICS를 사용하여 측정되었습니다. **도 48** 및 **표 43**에 나타낸 바와 같이, 생체내 효능은 마우스가 TETo 조절 프로모터로부터 발현된 항원 카세트로 면역화된 경우 동일하거나 더 우수하였다. 따라서, 조절된 ChAd 벡터는 생체 내에서 백신 표적에 대한 CD8+ 면역 반응을 유도할 때 동등하게 강력하고 잠재적으로 더 강력하다.

[0815] 상기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 붉은털 원숭이를 또한 ChAdV68.5WTnt.MAG25mer ("ChAdV68-CMV-MAG"; 서열 번호: 2) 또는 ChAdV68-E4d-CMT-MAG (서열 번호: 71)로 면역화시켰고, 각 그룹은 또한 항-CTLA4 항체 (이필리무맙)를 투여하였다. T 세포 반응은 6개의 다른 붉은털 원숭이 Mamu-A*01 부류 I 에피토프로 자극한 후 ELISpot에 의해 IFN-감마 생산에 대해 분석되었다. **도 42b** 및 **도 42c**에 나타낸 바와 같이, **표 41b** (ChAdV68-CMV-MAG)

및 **표 41c** (ChAdV68-E4d-CMT-MAG)에서 정량화한 바와 같이, E4-결손된 벡터 배경에서 "CMT" 반응 영역을 특징으로 하는 구성을 사용한 면역화는 CMT-E4-결손된 벡터에서 증가된 반응에 대한 긍정적인 경향과 함께 최소한 동등한 면역 반응을 보여주었다.

[0816] [표 43]

[0817] **표 43 - ChAdV68-MAG 및 ChAdV68-Teto-MAG 면역화된 마우스에서 %CD8+ 반응**

[0818]

ChAdV68-MAG 1e10 VP	마우스 #	%CD8+	ChAdV68-TETo-MAG 1e10 VP	마우스 #	%CD8+
	1	9.35		1	17.58
	2	9.31		2	16.88
	3	17.60		3	18.93
	4	10.08		4	9.59
	5	6.06		5	24
	6	8.15		6	16.28
	7	10.08		7	18.92
	8	9.87		8	22.24
중위		**9.61**	중위		**18.25**

[0819] **XXIV. 환자 집단의 선택**

[0820] 하나 이상의 항원은 본원에 기술된 E4 변형 아데노바이러스와 같은 변형 아데노바이러스를 사용하여 백신 조성물을 제형화하는 데 사용된다. 예를 들어, 암 치료를 위해, 백신을 환자에게 투여한다. 특정 경우에, 환자는, 예를 들어, 동반 진단 또는 통상적 사용 암 유전자 패널 NGS 검정, 예컨대 FoundationOne, FoundationOne CDx, Guardant 360, Guardant OMNI, 또는 MSK IMPACT를 사용하여 선택된다. 예시적 환자 선택 기준이 하기에 기재된다.

[0821] **환자 선택**

[0822] 종양 유전자 발현, 체세포 돌연변이 상태, 및 환자 HLA 유형의 고려에 의해 공유 신생항원 백신접종을 위한 환자 선택을 수행한다. 구체적으로, 하기 경우에 환자가 백신 요법에 대하여 적격인 것으로 고려된다:

[0823] (a) 환자가 백신에 포함된 에피토프를 제시하는 것으로 예측된 또는 알려진 HLA 대립유전자를 갖고, 환자 종양이 에피토프 서열을 갖는 유전자를 발현함, 또는

[0824] (b) 환자가 백신에 포함된 에피토프를 제시하는 것으로 예측된 또는 알려진 HLA 대립유전자를 갖고, 환자 종양이 에피토프 서열을 일으키는 돌연변이를 가짐, 또는

[0825] (c) (b)와 동일하지만, 또한 환자 종양이 특정 임계치 (예를 들어, 1 TPM 또는 10 TPM) 초과의 돌연변이를 갖는 유전자를 발현하는 것이 요구됨, 또는

[0826] (d) (b)와 동일하지만, 또한 환자 종양이 특정 임계치 (예를 들어, RNA 수준에서 적어도 1개의 돌연변이된 판독이 관찰됨) 초과의 돌연변이를 발현하는 것이 요구됨

[0827] (e) (b)와 동일하지만, 또한 (c) 및 (d)에서의 추가의 기준 둘 다가 요구됨

[0828] (f) 상기 중 임의의 것, 또한 선택적으로 제시 HLA 대립유전자의 손실이 종양에서 검출되지 않음

[0829] 유전자 발현을 RNASeq, 마이크로어레이, PCR, 나노스트링, ISH, 질량 분광분석, 또는 IHC를 포함한 확립된 방법 중 임의의 것에 의해 RNA 또는 단백질 수준에서 측정한다. 유전자 발현의 양성에 대한 임계치는 하기를 포함한 여러 방법에 의해 확립된다: (1) 다양한 유전자 발현 수준에서 HLA 대립유전자에 의한 에피토프의 제시의 예측된 확률, (2) 질량 분광분석에 의해 측정된 HLA 에피토프 제시 및 유전자 발현의 상관관계, 및/또는 (3) 다양한 수준에서 유전자를 발현하는 환자에 대해 얻어진 백신접종의 임상적 이득. 환자 선택은, 백신에 포함된 1개 초과의 에피토프, 예를 들어, 적어도 2, 3, 4 또는 5개의 에피토프에 대한 양성을 요구하도록 추가로 확장된다.

[0830] 엑솜 서열분석 (NGS DNASeq), 표적화된 엑솜 서열분석 (유전자의 패널), 전사체 서열분석 (RNASeq), 생어 서열분석, PCR-기반 유전자분석 검정 (예를 들어, Taqman 또는 액적 디지털 PCR), 질량-분광분석법 기반 방법 (예를 들어, Sequenom에 의함), 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 방법을 포함한 확립된 방법 중 임의의 것에 의해 체세포 돌연변이 상태를 평가한다.

[0831] 기재된 방법 중 임의의 것을 사용하여, 예를 들어, 질량 분광분석에 의해, 추가의 새로운 공유 신생항원을 동정한다. 이들 새롭게 동정된 공유 신생항원을 본원에 기재된 백신 카세트로 혼입한다.

[0832] 이전에 확인된 신생항원이 추가의 HLA 대립유전자에 의해 제시되는 것으로서 추가로 확인되고, 이는 백신 카세트에 대한 신생항원 선택의 정보를 주고/거나, 잠재적 치료가능 집단을 확장한다.

[0833] 새로운 신생항원의 포함은 처리가능 종양 유형 (예를 들어, EGFR 돌연변이된 NSCLC)의 확장 또는 새로운 종양 유형을 갖는 환자의 포함을 가능하게 한다.

[0834] **특정 서열**

[0835] 본원에서 언급된 벡터, 카세트, 및 항체가 하기에 기재되며, 서열 번호에 의해 언급된다.

[0836]

전장 ChAdVC68 서열 "ChAdV68.5WTnt"(서열번호 1); 5개의 위치에서 치환된 상응하는 ATCC VR-594 뉴클레오티드를 갖는 AC_000011.1 서열; 위치 6의 W = A 또는 T

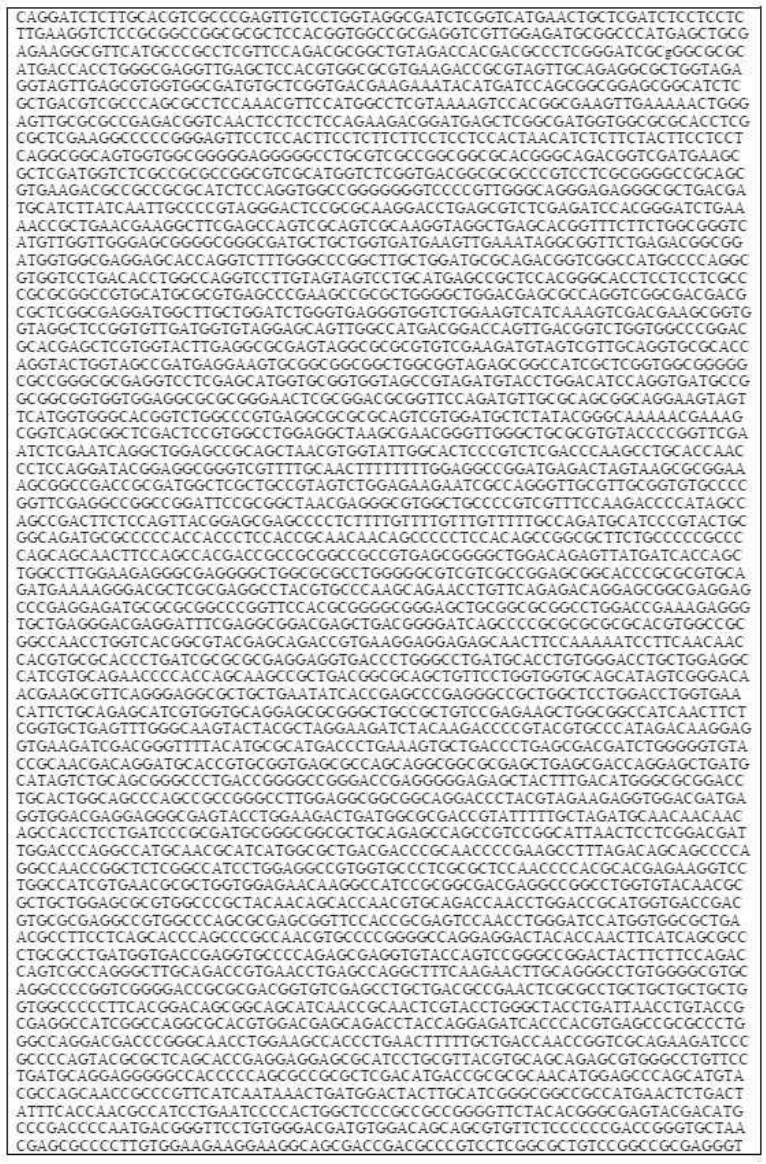
CCATCWTCAATAATATACCTCAAACTTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAG
GAAGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGT
TGCGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGG
AAATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGC
CATTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTAT
TTGCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCC
GCGTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCT
CCAGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACAC
TTTGAAAGATGAGGCACCTGAGAGACCTGCCCGATGAGAAAATCATCATCGCTTCCGGGAACGAGATTCTG
GAACTGGTGGTAAATGCCATGATGGGCGACGACCCTCCGGAGCCCCCCACCCCATTTGAGACACCTTCGCT
GCACGATTTGTATGATCTGGAGGTGGATGTGCCCGAGGACGATCCCAATGAGGAGGCGGTAAATGATTTTT
TTAGCGATGCCGCGCTGCTAGCTGCCGAGGAGGCTTCGAGCTCTAGCTCAGACAGCGACTCTTCACTGCAT
ACCCCTAGACCCGGCAGAGGTGAGAAAAAGATCCCCGAGCTTAAAGGGGAAGAGATGGACTTGCGCTGCT
ATGAGGAATGCTTGCCCCCGAGCGATGATGAGGACGAGCAGGCGATCCAGAACGCAGCGAGCCAGGGAGT
GCAAGCCGCCAGCGAGAGCTTTGCGCTGGACTGCCCGCCTCTGCCCGGACACGGCTGTAAGTCTTGTGAAT
TTCATCGCATGAATACTGGAGATAAAGCTGTGTTGTGTGCACTTTGCTATATGAGAGCTTACAACCATTGTG
TTTACAGTAAGTGTGATTAAGTTGAACTTTAGAGGGAGGCAGAGAGCAGGGTGACTGGGCGATGACTGGTT
TATTTATGTATATATGTTCTTTATATAGGTCCCGTCTCTGACGCAGATGATGAGACCCCCACTACAAAGTCC
ACTTCGTCACCCCCAGAAATTGGCACATCTCCACCTGAGAATATTGTTAGACCAGTTCCTGTTAGAGCCACT
GGGAGGAGAGCAGCTGTGGAATGTTTGGATGACTTGCTACAGGGTGGGGTTGAACCTTTGGACTTGTGTAC
CCGGAAACGCCCCAGGCACTAAGTGCCACACATGTGTGTTTACTTGAGGTGATGTCAGTATTTATAGGGTG
TGGAGTGCAATAAAAAATGTGTTGACTTTAAGTGCGTGGTTTATGACTCAGGGGTGGGGACTGTGAGTATA
TAAGCAGGTGCAGACCTGTGTGGTTAGCTCAGAGCGGCATGGAGATTTGGACGGTCTTGGAAGACTTTCAC
AAGACTAGACAGCTGCTAGAGAACGCCTCGAACGGAGTCTCTTACCTGTGGAGATTCTGCTTCGGTGGCGA
CCTAGCTAGGCTAGTCTACAGGGCCAAACAGGATTATAGTGAACAATTTGAGGTTATTTTGAGAGAGTGTT
CTGGTCTTTTTGACGCTCTTAACTTGGGCCATCAGTCTCACTTTAACCAGAGGATTTCGAGAGCCCTTGATTT
TACTACTCCTGGCAGAACCACTGCAGCAGTAGCCTTTTTTGCTTTTATTCTTGACAAATGGAGTCAAGAAAC
CCATTTCAGCAGGGATTACCAGCTGGATTTCTTAGCAGTAGCTTTGTGGAGAACATGGAAGTGCCAGCGCC
TGAATGCAATCTCCGGCTACTTGCCGGTACAGCCGCTAGACACTCTGAGGATCCTGAATCTCCAGGAGAGT
CCCAGGGCACGCCAACGTCGCCAGCAGCAGCAGCAGGAGGAGGATCAAGAAGAGAACCCGAGAGCCGGC
CTGGACCCTCCGGCGGAGGAGGAGGAGTAGCTGACCTGTTTCCTGAACTGCGCCGGGTGCTGACTAGGTCT
TCGAGTGGTCGGGAGAGGGGGATTAAGCGGGAGAGGCATGATGAGACTAATCACAGAACTGAACTGACTG
TGGGTCTGATGAGTCGCAAGCGCCCAGAAACAGTGTGGTGGCATGAGGTGCAGTCGACTGGCACAGATGA
GGTGTCGGTGATGCATGAGAGGTTTTCTCTAGAACAAGTCAAGACTTGTTGGTTAGAGCCTGAGGATGATT
GGGAGGTAGCCATCAGGAATTATGCCAAGCTGGCTCTGAGGCCAGACAAGAAGTACAAGATTACTAAGCT
GATAAATATCAGAAATGCCTGCTACATCTCAGGGAATGGGGCTGAAGTGGAGATCTGTCTCCAGGAAAGG
GTGGCTTTCAGATGCTGCATGATGAATATGTACCCGGGAGTGGTGGGCATGGATGGGGTTACCTTTATGAA
CATGAGGTTCAGGGGAGATGGGTATAATGGCACGGTCTTTATGGCCAATACCAAGCTGACAGTCCATGGCT
GCTCCTTCTTTGGGTTTAATAACACCTGCATCGAGGCCTGGGGTCAGGTCGGTGTGAGGGGCTGCAGTTTTT
CAGCCAACTGGATGGGGGTCGTGGGCAGGACCAAGAGTATGCTGTCCGTGAAGAAATGCTTGTTTGAGAG
GTGCCACCTGGGGGTGATGAGCGAGGGCGAAGCCAGAATCCGCCACTGCGCCTCTACCGAGACGGGCTGC
TTTGTGCTGTGCAAGGGCAATGCTAAGATCAAGCATAATATGATCTGTGGAGCCTCGGACGAGCGCGGCTA
CCAGATGCTGACCTGCGCCGGCGGGAACAGCCATATGCTGGCCACCGTACATGTGGCTTCCCATGCTCGCA
AGCCCTGGCCCGAGTTCGAGCACAATGTCATGACCAGGTGCAATATGCATCTGGGGTCCCGCCGAGGCATG
TTCATGCCCTACCAGTGCAACCTGAATTATGTGAAGGTGCTGCTGGAGCCCGATGCCATGTCCAGAGTGAG
CCTGACGGGGGTGTTTGACATGAATGTGGAGGTGTGGAAGATTCTGAGATATGATGAATCCAAGACCAGGT
GCCGAGCCTGCGAGTGCGGAGGGAAGCATGCCAGGTTCCAGCCCGTGTGTGTGGATGTGACGGAGGACCT
GCGACCCGATCATTTGGTGTTGCCCTGCACCGGGACGGAGTTCGGTTCCAGCGGGGAAGAATCTGACTAGA
GTGAGTAGTGTTCTGGGGCGGGGGAGGACCTGCATGAGGGCCAGAATAACTGAAATCTGTGCTTTTCTGTG
TGTTGCAGCAGCATGAGCGGAAGCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTCAGCCCTTATCTGACGGGGCGTCT
CCCCTCCTGGGCGGGAGTGCGTCAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCCCGTGCAGCCCGCG
AACTCTTCAACCCTGACCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTCGTTGGACGCAGCTGCCGCCGCAGCTGCTGCA
TCTGCCGCCAGCGCCGTGCGCGGAATGGCCATGGGCGCCGGCTACTACGGCACTCTGGTGGCCAACTCGAG
TTCCACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTGTTGCTGCTGATGGCCCAGCTCGAGGCCTTGA
CCCAGCGCCTGGGCGAGCTGACCCAGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGCAGACGCGGGCCGCGGTTGCCAC
GGTGAAATCCAAATAAAAAATGAATCAATAAATAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAACACAGAGTCTGA
ATCTTTATTTGATTTTTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTGGATCT

[0837]

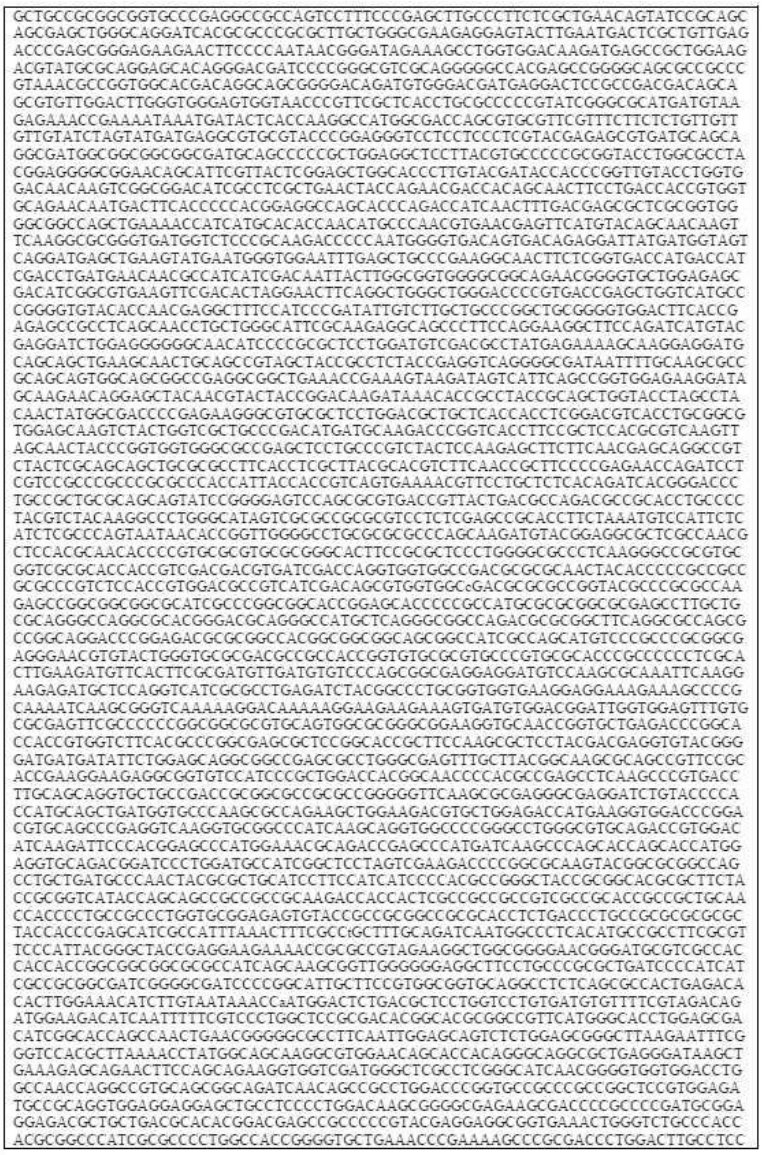


TTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGG
TAGCTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTTGTAAATCACCCAGTCATAGCAGGGGCGCAGGGC
ATGGTGTTGCACAATATCTTTGAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAGCCCTTTGGTGTAGGTGTTTACAA
ATCTGTTGAGCTGGGAGGGATGCATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGCG
ATGTTACCGCCCAGATCCCGCCTGGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGCACTT
GGGGAATTTATCATGCAACTTGGAAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCTTTGTGCCCGCCCAGGT
TTTCCATGCACTCATCCATGATGATGGCGATGGGCCCGTGGGCGGCGGCCTGGGCAAAGACGTTTCGGGGG
TCGGACACATCATAGTTGTGGTCCTGGGTGAGGTCATCATAGGCCATTTTAATGAATTTGGGGCGGAGGGT
GCCGGACTGGGGGACAAAGGTACCCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCCTCACAGATCTGCATCTCCCAGG
CTTTGAGCTCGGAGGGGGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAACACGGTTTCCGGGGCGGGGGA
GATGAGCTGGGCCGAAAGCAAGTTCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAGCCGGTGGGGCCGTAGATGACC
CCGATGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCTCCCGGAGGAGGGGGGCCACCT
CGTTCATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCAGTTCCGCCAGGAGGCGCTCTCCCCCCAGGGATA
GGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAGGGTT
TGTTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCC
TCGTTTCGCGGGTTGGGACGGCTGCGGGAGTAGGGCACCAGACGATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGGGTCC
GGTCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGCGCGCCGGGCTGG
GCGCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGGCTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTCCCGATCGGCGCCCTGCGCGTC
GGCCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTAC
CTTTGGAAGTCTGCCCGCAGGCGGGACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGAC
GGACTCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGCAGTGGGCGCAGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTGAGG
TCGGGCTGGTCGGGGTCAAAAACCAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTTTGGTCTCCATGA
GCTCGTGTCCCCGCTGGGTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACCGACTTTATGGGCCGGTCCTCG
AGCGGTGTGCCGCGGTCCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCCACTCCGAGACGAAAGCCCGGGTCCAGGCCA
GCACGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTCGTTGTCCACCAGCGGGTCCACCTTTTCCAGGGTATGC
AAACACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGT
CCCGGCCGGGGGGGTATAAAAGGGTGCGGGTCCCTGCTCGTCCTCACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCAGGA
GCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGTCAGTTTCTA
GAAACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCGGCGGAGATGCCTTTCAAGAGCCCCTCGTCCATCTGGTCA
GAAAAGACGATCTTTTTGTTGTCGAGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGGAGCTTGGC
GATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTTCCTTGTCGGCGCGCTCCTTGGCGGCGATGTTGAGCTGCACGTACTC
GCGCGCCACGCACTTCCATTCGGGGAAGACGGTGGTCAGCTCGTCGGGCACGATTCTGACCTGCCAGCCCC
GATTATGCAGGGTGATGAGGTCCACACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCATTAGTCCAGCAGAGG
CGTCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCCAGCATGACCTCGTCGGGGGGGTCGGCATCGA
TGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGGTCGGGGTCAAAGTAGCTGATGGAAGTGGCCAGATCGTCCAGGGCAGC
TTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTGCCCCAGGGCATGGGATGGGTA
AGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGAGGATGCCGATGTAGGTGG
GGTAGCAGCGCCCCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGGCGAGGAGCCC
CGGGCCCAGGTTGGTGCGACTGGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGGAAAATGGCATGCGAGTTGG
AGGAGATGGTGGGCCTTTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGTCCGACCGAGTCGCGGATGAAGTG
GGCGTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACTAGGACGTCCAGAGCGCAGTAGTCGAGG
GTCTCCTGGATGATGTCATACTTGAGCTGTCCCTTTTGTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGAAGGAACTCTTCG
CGGTCCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGGAACCCGTCCTGATCTGCACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTG
GTTGACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGGGCGGCCTTGCGCAGGG
AGGTGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTCCCTGACCATGACCTTGAGGAACTGGTGCTTGAAGTCGATATCGTCG
CAGCCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAAC
ATCGTTGAAGAGGATCTTGCCCGCGCGGGGCATAAAGTTGCGAGTGATGCGGAAAGGTTGGGGCACCTCG
GCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCCACGATGTA
GAGTTCCACGAATCGCGGACGGCCCTTGACGTGGGGCAGTTTCTTGAGCTCCTCGTAGGTGAGCTCGTCGG
GGTCGCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGCGCCCAGTCGGCGAGATGGGGGTTGGCGCGGAGGAAGGAAGTCCA
GAGATCCACGGCCAGGGCGGTTTGCAGACGGTCCCGGTACTGACGGAACTGCTGCCCGACGGCCATTTTT
CGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCCGTGCCAGCGATCCCATTTGAGCTGGAGGGCGAGATC
GAGGGCGAGCTCGACGAGCCGGTCGTCCCCGGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGACGAGCTGCTTG
CCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGGAAGAGCCTTTCGGTGCGAGGATGCGA
GCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAATTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAAT
GCCGACGGCGCGCCGAACACTCGTGCTTGTGTTTATACAAGCGGCCACAGTGCTCGCAACGCTGCACGGGA
TGCACGTGCTGCACGAGCTGTACCTGAGTTCCTTTGACGAGGAATTTCAGTGGGAAGTGGAGTCGTGGCGC
CTGCATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGGTGGTCGGCCTGGCCCTCTTCTGCCTCGATGGTGGTCATGCTGAC
GAGCCCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGACCTCGGCGCGAGCGGGTCGGAGAGCGAGGACGAGGGCGCGCAG
GCCGGAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGCTGCGGAGTCAGGTCAGTGGGCAGCGGCGGCGCGCGGTTGACT
TGCAGGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGAGGTCCAGATGGTACTTGATCTCCACCGCGCCATTGGTGGCGAC
GTCGATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCTGGGGTGTGACCACCGTCCCCCGTTTCTTCTTGGGCGGCTGGGG
CGACGGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTAGAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGCCGGGCGGCAGGGGCGGCT
CGGGGCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGGCACGTCGGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCG
GAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAGGCCACG
GGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCCTGCCG

[0838]


CAGGATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTCCTGGTAGGCGATCTCGGTCATGAACTGCTCGATCTCCTCCTC
TTGAAGGTCTCCGCGGCCGGCGCGCTCCACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGGCCCATGAGCTGCG
AGAAGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGACGCCCTCGGGATCGCgGGCGCGC
ATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGAGGCGCTGGTAGA
GGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCAGCGGCGGAGCGGCATCTC
GCTGACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTCCATGGCCTCGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAAACTGGG
AGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGCGCGCACCTCG
CGCTCGAAGGCCCCCGGGAGTTCCTCCACTTCCTCTTCTTCCTCCTCCACTAACATCTCTTCTACTTCCTCCT
CAGGCGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCTGCGTCGCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCGATGAAGC
GCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGCCCGTCCTCGCGGGGCCGCAGC
GTGAAGACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCCGGGGGGGTCCCCGTTGGGCAGGGAGAGGGCGCTGACGA
TGCATCTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCGCGCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATCTGAA
AACCGCTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACGGTTTCTTCTGGCGGGTC
ATGTTGGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGATGAAGTTGAAATAGGCGGTTCTGAGACGGCGG
ATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCCGGCTTGCTGGATGCGCAGACGGTCGGCCATGCCCCAGGC
GTGGTCCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGTAGTCCTGCATGAGCCGCTCCACGGGCACCTCCTCCTCGCC
CGCGCGGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAGCCGCGCTGGGGCTGGACGAGCGCCAGGTCGGCGACGACG
CGCTCGGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGGTGAGGGTGGTCTGGAAGTCATCAAAGTCGACGAAGCGGTG
GTAGGCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGAC
GCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGTAGGCGCGCGTGTCGAAGATGTAGTCGTTGCAGGTGCGCACC
AGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCTCGGTGGCGGGGG
CGCCGGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTGCGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATGCCG
GCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGT
TCATGGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGGCGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTATACGGGCAAAAACGAAAG
CGGTCAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTACCCCGGTTCGA
ATCTCGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAAGCCTGCACCAAC
CCTCCAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTGCAACTTTTTTTTGGAGGCCGGATGAGACTAGTAAGCGCGGAA
AGCGGCCGACCGCGATGGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAGAATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGCCCC
GGTTCGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTAACGAGGGCGTGGCTGCCCCGTCGTTTCCAAGACCCCATAGCC
AGCCGACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCCCCTCTTTTGTTTTGTTTGTTTTTGCCAGATGCATCCCGTACTGC
GGCAGATGCGCCCCCACCACCCTCCACCGCAACAACAGCCCCCTCCACAGCCGGCGCTTCTGCCCCCGCCC
CAGCAGCAACTTCCAGCCACGACCGCCGCGGCCGCCGTGAGCGGGGCTGGACAGAGTTATGATCACCAGC
TGGCCTTGGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGCCTGGGGGCGTCGTCGCCGGAGCGGCACCCGCGCGTGCA
GATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACGTGCCCAAGCAGAACCTGTTCAGAGACAGGAGCGGCGAGGAG
CCCGAGGAGATGCGCGCGGCCCGGTTCCACGCGGGGCGGGAGCTGCGGCGCGGCCTGGACCGAAAGAGGG
TGCTGAGGGACGAGGATTTCGAGGCGGACGAGCTGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCGCACGTGGCCGC
GGCCAACCTGGTCACGGCGTACGAGCAGACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTCCAAAAATCCTTCAACAAC
CACGTGCGCACCCTGATCGCGCGCGAGGAGGTGACCCTGGGCCTGATGCACCTGTGGGACCTGCTGGAGGC
CATCGTGCAGAACCCCACCAGCAAGCCGCTGACGGCGCAGCTGTTCCTGGTGGTGCAGCATAGTCGGGACA
ACGAAGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTCCTGGACCTGGTGAA
CATTCTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGCGCGGGCTGCCGCTGTCCGAGAAGCTGGCGGCCATCAACTTCT
CGGTGCTGAGTTTGGGCAAGTACTACGCTAGGAAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCCCATAGACAAGGAG
GTGAAGATCGACGGGTTTTACATGCGCATGACCCTGAAAGTGCTGACCCTGAGCGACGATCTGGGGGTGTA
CCGCAACGACAGGATGCACCGTGCGGTGAGCGCCAGCAGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCAGGAGCTGATG
CATAGTCTGCAGCGGGCCCTGACCGGGGCCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACATGGGCGCGGACC
TGCACTGGCAGCCCAGCCGCCGGGCCTTGGAGGCGGCGGCAGGACCCTACGTAGAAGAGGTGGACGATGA
GGTGGACGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGATGGCGCGACCGTATTTTTGCTAGATGCAACAACAAC
AGCCACCTCCTGATCCCGCGATGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGAT
TGGACCCAGGCCATGCAACGCATCATGGCGCTGACGACCCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAGCCCCA
GGCCAACCGGCTCTCGGCCATCCTGGAGGCCGTGGTGCCCTCGCGCTCCAACCCCACGCACGAGAAGGTCC
TGGCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGAACAAGGCCATCCGCGGCGACGAGGCCGGCCTGGTGTACAACGC
GCTGCTGGAGCGCGTGGCCCGCTACAACAGCACCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGCATGGTGACCGAC
GTGCGCGAGGCCGTGGCCCAGCGCGAGCGGTTCCACCGCGAGTCCAACCTGGGATCCATGGTGGCGCTGA
ACGCCTTCCTCAGCACCCAGCCCGCCAACGTGCCCCGGGGCCAGGAGGACTACACCAACTTCATCAGCGCC
CTGCGCCTGATGGTGACCGAGGTGCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCCGGGCCGGACTACTTCTTCCAGAC
CAGTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACTTGCAGGGCCTGTGGGGCGTGC
AGGCCCCGGTCGGGGACCGCGCGACGGTGTCGAGCCTGCTGACGCCGAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGCTG
GTGGCCCCCTTCACGGACAGCGGCAGCATCAACCGCAACTCGTACCTGGGCTACCTGATTAACCTGTACCG
CGAGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGACGAGCAGACCTACCAGGAGATCACCCACGTGAGCCGCGCCCTG
GGCCAGGACGACCCGGGCAACCTGGAAGCCACCCTGAACTTTTTGCTGACCAACCGGTCGCAGAAGATCCC
GCCCCAGTACGCGCTCAGCACCGAGGAGGAGCGCATCCTGCGTTACGTGCAGCAGAGCGTGGGCCTGTTCC
TGATGCAGGAGGGGGCCACCCCCAGCGCCGCGCTCGACATGACCGCGCGCAACATGGAGCCCAGCATGTA
CGCCAGCAACCGCCCGTTCATCAATAAACTGATGGACTACTTGCATCGGGCGGCCGCCATGAACTCTGACT
ATTTCACCAACGCCATCCTGAATCCCCACTGGCTCCCGCCGCCGGGGTTCTACACGGGCGAGTACGACATG
CCCGACCCCAATGACGGGTTCCTGTGGGACGATGTGGACAGCAGCGTGTTCTCCCCCCGACCGGGTGCTAA
CGAGCGCCCCTTGTGGAAGAAGGAAGGCAGCGACCGACGCCCGTCCTCGGCGCTGTCCGGCCGCGAGGGT

[0839]



[0840]



TCCCCAGCCTTCCCGCCCCTCTACAGTGGCTAAGCCCCTGCCGCCGGTGGCCGTGGCCCGCGCGCGACCCG
GGGGCACCGCCCGCCCTCATGCGAACTGGCAGAGCACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGAGTGCAGAG
TGTGAAGCGCCGCCGCTGCTATTAAACCTACCGTAGCGCTTAACTTGCTTGTCTGTGTGTGTATGTATTATG
TCGCCGCCGCCGCTGTCCACCAGAAGGAGGAGTGAAGAGGCGCGTCGCCGAGTTGCAAGATGGCCACCCC
ATCGATGCTGCCCCAGTGGGCGTACATGCACATCGCCGGACAGGACGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTC
TGGTGCAGTTTGCCCGCGCCACAGACACCTACTTCAGTCTGGGGAACAAGTTTAGGAACCCCACGGTGGCG
CCCACGCACGATGTGACCACCGACCGCAGCCAGCGGCTGACGCTGCGCTTCGTGCCCGTGGACCGCGAGGA
CAACACCTACTCGTACAAAGTGCGCTACACGCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCAGCA
CCTACTTTGACATCCGCGGCGTGCTGGATCGGGGCCCTAGCTTCAAACCCTACTCCGGCACCGCCTACAAC
AGTCTGGCCCCCAAGGGAGCACCCAACACTTGTCAGTGGACATATAAAGCCGATGGTGAAACTGCCACAG
AAAAAACCTATACATATGGAAATGCACCCGTGCAGGGCATTAACATCACAAAAGATGGTATTCAACTTGGA
ACTGACACCGATGATCAGCCAATCTACGCAGATAAAACCTATCAGCCTGAACCTCAAGTGGGTGATGCTGA
ATGGCATGACATCACTGGTACTGATGAAAAGTATGGAGGCAGAGCTCTTAAGCCTGATACCAAAATGAAGC
CTTGTTATGGTTCTTTTGCCAAGCCTACTAATAAAGAAGGAGGTCAGGCAAATGTGAAAACAGGAACAGGC
ACTACTAAAGAATATGACATAGACATGGCTTTCTTTGACAACAGAAGTGCGGCTGCTGCTGGCCTAGCTCC
AGAAATTGTTTTGTATACTGAAAATGTGGATTTGGAAACTCCAGATACCCATATTGTATACAAAGCAGGCA
CAGATGACAGCAGCTCTTCTATTAATTTGGGTCAGCAAGCCATGCCCAACAGACCTAACTACATTGGTTTCA
GAGACAACTTTATCGGGCTCATGTACTACAACAGCACTGGCAATATGGGGGTGCTGGCCGGTCAGGCTTCT
CAGCTGAATGCTGTGGTTGACTTGCAAGACAGAAACACCGAGCTGTCCTACCAGCTCTTGCTTGACTCTCTG
GGTGACAGAACCCGGTATTTCAGTATGTGGAATCAGGCGGTGGACAGCTATGATCCTGATGTGCGCATTAT
TGAAAATCATGGTGTGGAGGATGAACTTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGATGCTGTTGGCAGAACAGATAC
TTATCAGGGAATTAAGGCTAATGGAACTGATCAAACCACATGGACCAAAGATGACAGTGTCAATGATGCTA
ATGAGATAGGCAAGGGTAATCCATTCGCCATGGAAATCAACATCCAAGCCAACCTGTGGAGGAACTTCCTC
TACGCCAACGTGGCCCTGTACCTGCCCGACTCTTACAAGTACACGCCGGCCAATGTTACCCTGCCCACCAA
CACCAACACCTACGATTACATGAACGGCCGGGTGGTGGCGCCCTCGCTGGTGGACTCCTACATCAACATCG
GGGCGCGCTGGTCGCTGGATCCCATGGACAACGTGAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGGCTGCGC
TACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAATTTTTCGCC
ATCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCGGGTCCTACACCTACGAGTGGAACTTCCGCAAGGACGTCAACATGAT
CCTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACCTGCGCACGGACGGGGCCTCCATCTCCTTCACCAGCATCAACCTCT
ACGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACACCAAC
GACCAGTCCTTCAACGACTACCTCTCGGCGGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAACGCCACCAACGT
GCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCCTTCCGCGGCTGGTCCTTCACGCGTCTCAAGACCAAGGA
GACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCGACCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATCCCCTACCTCGACGGCAC
CTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTCAGCTGGCCCGGCAACGA
CCGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACGGCGAGGGCTACAACGTGGCCCAG
TGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTA
CGTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCCAGCCCATGAGCCGCCAGGTGG
TGGACGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTCACCCTGGCCTACCAGCACAACAACTCGGGCTTCGTC
GGCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCCTACCCGCTCATCGGCAA
GAGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGACAGGGTCATGTGGCGCATCCCCTTCTCCA
GCAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTCACCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTATGCCAACTCCGCCCACGCG
CTAGACATGAATTTCGAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCCTTCTCTATGTTGTCTTCGAAGTCTTCGAC
GTCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCGCGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTGCGCACCCCCTTCTCGGCCGG
TAACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTCTTGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCCGGCGAGCAGGAGCTCAGGGC
CATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCCTGGGCACCTTCGATAAGCGCTTCCCGGGATTCATGGC
CCCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCC
TTCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACCTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTTCTCGGACGAGCGCCTCAAG
CAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGCCACCGAGGACCGCTGCGTCAC
CCTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCGGGCTCTTCTGCTGCATGTTCCT
GCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACCGCCCCATGGACAAGAACCCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGC
CCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAGGTGGAACCCACCCTGCGCCGCAACCAGGAGGCGCTCTACCGCTTC
CTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCGCTCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAGGCCACCGCCTTCGACCGCATG
AATCAAGACATGTAAACCGTGTGTGTATGTTAAATGTCTTTAATAAACAGCACTTTCATGTTACACATGCAT
CTGAGATGATTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATGGCCCGCGGGCAGGGACACGTT
GCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACTTGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGGGCAGCGGGGTGTCGGGGAAG
GAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAGTTGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGGCGCGGAGATCTTGAAATCGCA
GTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGGAGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCG
GGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTCGCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAGGTCCTCGGCGTTGGCCATCC
CGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGGGCTTGTGGTTGCAATCGCAG
TGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGTACATGGCCTTCATGAAAGCCTC
CAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCTTGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAGGACTTGCTAGAGAACT
GGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGCACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGC
CCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGCCCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTCGCC
ACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCGCAGCTTGCCCTCGGCC
TCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGCGCACCCGGTGCACTCCCAGTTCTTGTGGGCGATCTGGGAATGCGC
GTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTGGTCAGGGTCTTGTTGCTAGTGAAGGTCAGCGGAA

[0841]



TGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACAGGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGC
TGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCCACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAGTCATGATTTCCATACCCTTC
TCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCTCATAGGGTTCTTCACCATCATCTTAGCGCTAGCAGCCGCGGCCAG
GGGGTCGCTCTCGTCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTGCCGTCCTTCTCGGTGATCCGCACCGGGGGGTAGCT
GAAGCCCACGGCCGCCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGTCCTGGCTGACGTCCTGCAGGAC
CACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTTCTTGGGCGGCAGCGGCGGCGGAGATGTTGGAGATGGCGAGGGGG
AGCGCGAGTTCTCGCTCACCACTACTATCTCTTCCTCTTCTTGGTCCGAGGCCACGCGGCGGTAGGTATGTC
TCTTCGGGGGCAGAGGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCCGCCGCGACTTGGCGGATGGCTGGCAGAGCCCCTT
CCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCCGGCGGCGCTCTGACTGACTTCCTCCGCGGCCGGCCATTGTGTTCTCCTAG
GGAGGAACAACAAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACCTCGCCATCTGCCCCCACCGCCGACGAGAAGC
AGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCCGCCCAGCCCCGCCACCTCCGACGCGGCCGTCCCAGA
CATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTATGTGACGCCCGCGGAGCACGAGGAGGAG
CTGGCAGTGCGCTTTTCACAAGAAGAGATACACCAAGAACAGCCAGAGCAGGAAGCAGAGAATGAGCAGA
GTCAGGCTGGGCTCGAGCATGACGGCGACTACCTCCACCTGAGCGGGGGGGAGGACGCGCTCATCAAGCA
TCTGGCCCGGCAGGCCACCATCGTCAAGGATGCGCTGCTCGACCGCACCGAGGTGCCCCTCAGCGTGGAGG
AGCTCAGCCGCGCCTACGAGTTGAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCCCAAGCGCCAGCCCAATGGCACC
TGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCGAGGCCCTGGCCACCTACCACATC
TTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCCGTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGACGCCCTTTTCAACCTG
GGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCCAAGATCTTCGAGGGTCTGGGCAG
CGACGAGACTCGGGCCGCGAACGCTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGAGCATGAGCACCACAGCGCCCTGGTC
GAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGGCTGGCGGTGCTCAAACGCACGGTCGAGCTGACCCATTTCGCCTACCC
GGCTCTGAACCTGCCCCCCAAAGTCATGAGCGCGGTCATGGACCAGGTGCTCATCAAGCGCGCGTCGCCCA
TCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGTGGTCAGCGACGAGCAGCTGGCCCG
GTGGCTGGGTCCTAATGCTAGTCCCCAGAGTTTGGAAGAGCGGCGCAAACTCATGATGGCCGTGGTCCTGG
TGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGACCCTGCGCAAGGTCGAGGAGAAC
CTGCACTACCTCTTCAGGCACGGGTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTGACCAACCT
GGTCTCCTACATGGGCATCTTGCACGAGAACCGCCTGGGGCAGAACGTGCTGCACACCACCCTGCGCGGGG
AGGCCCGGCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTCTACCTCTGCCACACCTGGCAGACGGGCATGGGC
GTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAGCTCCTGCAGAAGAACCTCAAGG
GTCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGCACCACCGCCTCGGACCTGGCCGACCTCATTTTCCCCGAGCGCCTC
AGGCTGACGCTGCGCAACGGCCTGCCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTGCAAAACTTTCGCTCTTTCATC
CTCGAACGCTCCGGAATCCTGCCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGACTTCGTGCCGCTGACCTTCCGC
GAGTGCCCCCCGCCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGGCCAACTACCTGGCCTACCACTCGGA
CGTGATCGAGGACGTCAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCGCACC
GCTCCCTGGCCTGCAACCCCCAGCTGCTGAGCGAGACCCAGATCATCGGCACCTTCGAGTTGCAAGGGCCC
AGCGAAGGCGAGGGTTCAGCCGCCAAGGGGGGTCTGAAACTCACCCCGGGGCTGTGGACCTCGGCCTACT
TGCGCAAGTTCGTGCCCGAGGACTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGAGGACCAATCCCATCCGCCC
AAGGCCGAGCTGTCGGCCTGCGTCATCACCCAGGGGGCGATCCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAGAAATC
CCGCCAAGAATTCTTGCTGAAAAAGGGCCGCGGGGTCTACCTCGACCCCCAGACCGGTGAGGAGCTCAACC
CCGGCTTCCCCCAGGATGCCCCGAGGAAACAAGAAGCTGAAAGTGGAGCTGCCGCCCGTGGAGGATTTGG
AGGAAGACTGGGAGAACAGCAGTCAGGCAGAGGAGGAGGAGATGGAGGAAGACTGGGACAGCACTCAGG
CAGAGGAGGACAGCCTGCAAGACAGTCTGGAGGAAGACGAGGAGGAGGCAGAGGAGGAGGTGGAAGAAG
CAGCCGCCGCCAGACCGTCGTCCTCGGCGGGGGAGAAAGCAAGCAGCACGGATACCATCTCCGCTCCGGG
TCGGGGTCCCGCTCGACCACACAGTAGATGGGACGAGACCGGACGATTCCCGAACCCCACCACCCAGACC
GGTAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCCTGGCGGGGGCACAAAAACGCCATCGTCTCCTGCTTGCAGG
CCTGCGGGGGCAACATCTCCTTCACCCGGCGCTACCTGCTCTTCCACCGCGGGGTGAACTTTCCCCGCAACA
TCTTGCATTACTACCGTCACCTCCACAGCCCCTACTACTTCCAAGAAGAGGCAGCAGCAGCAGAAAAAGAC
CAGCAGAAAACCAGCAGCTAGAAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGGTGGACTGAGGATCGCGGCGAACGA
GCCGGCGCAAACCCGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTTCCCACCCTCTATGCCATCTTCCAGCAGAGTCGGG
GGCAGGAGCAGGAACTGAAAGTCAAGAACCGTTCTCTGCGCTCGCTCACCCGCAGTTGTCTGTATCACAAG
AGCGAAGACCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTACTGCGCGCTCACTCT
TAAAGAGTAGCCCGCGCCCGCCCAGTCGCAGAAAAAGGCGGGAATTACGTCACCTGTGCCCTTCGCCCTAG
CCGCCTCCACCCATCATCATGAGCAAAGAGATTCCCACGCCTTACATGTGGAGCTACCAGCCCCAGATGGG
CCTGGCCGCCGGTGCCGCCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCCCGCGATGATCT
CACGGGTGAATGACATCCGCGCCCACCGAAACCAGATACTCCTAGAACAGTCAGCGCTCACCGCCACGCCC
CGCAATCACCTCAATCCGCGTAATTGGCCCGCCGCCCTGGTGTACCAGGAAATTCCCCAGCCCACGACCGT
ACTACTTCCGCGAGACGCCCAGGCCGAAGTCCAGCTGACTAACTCAGGTGTCCAGCTGGCGGGCGGCGCCA
CCCTGTGTCGTCACCGCCCCGCTCAGGGTATAAAGCGGCTGGTGATCCGGGGCAGAGGCACACAGCTCAAC
GACGAGGTGGTGAGCTCTTCGCTGGGTCTGCGACCTGACGGAGTCTTCCAACTCGCCGGATCGGGGAGATC
TTCCTTCACGCCTCGTCAGGCCGTCCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCTCGCAGCCCCGCTCGGGTGGCATCGG
CACTCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCACTCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGCTCCCCCGGCCACTA
CCCGGACGAGTTCATCCCGAACTTCGACGCCATCAGCGAGTCGGTGGACGGCTACGATTGAATGTCCCATG
GTGGCGCAGCTGACCTAGCTCGGCTTCGACACCTGGACCACTGCCGCCGCTTCCGCTGCTTCGCTCGGGATC
TCGCCGAGTTTGCCTACTTTGAGCTGCCCGAGGAGCACCCTCAGGGCCCGGCCCACGGAGTGCGGATCGTC
GTCGAAGGGGGCCTCGACTCCCACCTGCTTCGGATCTTCAGCCAGCGTCCGATCCTGGTCGAGCGCGAGCA
AGGACAGACCCTTCTGACTCTGTACTGCATCTGCAACCACCCCGGCCTGCATGAAAGTCTTTGTTGTCTGCT

[0842]



[0843]

CGTCCGGGTGGATGATGACTTCGACCCCGTCTACCCCTACGATGCAGACAACGCACCGACCGTGCCCTTCA TCAACCCCCCCTTCGTCTCTTCAGATGGATTCCAAGAGAAGCCCCTGGGGGGTGTTGTCCCTGCGACTGGCCG ACCCCGTCACCACCAAGAACGGGGAAATCACCCTCAAGCTGGGAGAGGGGGTGGACCTCGATTCCTCGGG AAAACTCATCTCCAACACGGCCACCAAGGCCGCCGCCCCTCTCAGTTTTTCCAACAACACCATTTCCCTTAA CATGGATCACCCCTTTTACACTAAAGATGGAAAATTATCCTTACAAGTTTCTCCACCATTAAATATACTGAG AACAAGCATTCTAAACACACTAGCTTTAGGTTTTGGATCAGGTTTAGGACTCCGTGGCTCTGCCTTGGCAGT ACAGTTAGTCTCTCCACTTACATTTGATACTGATGGAAACATAAAGCTTACCTTAGACAGAGGTTTGCATGT TACAACAGGAGATGCAATTGAAAGCAACATAAGCTGGGCTAAAGGTTTAAAATTTGAAGATGGAGCCATA GCAACCAACATTGGAAATGGGTTAGAGTTTGGAAGCAGTAGTACAGAAACAGGTGTTGATGATGCTTACCC AATCCAAGTTAAACTTGGATCTGGCCTTAGCTTTGACAGTACAGGAGCCATAATGGCTGGTAACAAAGAAG ACGATAAACTCACTTTGTGGACAACACCTGATCCATCACCAAACTGTCAAATACTCGCAGAAAATGATGCA AAACTAACACTTTGCTTGACTAAATGTGGTAGTCAAATACTGGCCACTGTGTCAGTCTTAGTTGTAGGAAGT GGAAACCTAAACCCCATTACTGGCACCGTAAGCAGTGCTCAGGTGTTTCTACGTTTTGATGCAAACGGTGTT CTTTTAACAGAACATTCTACACTAAAAAAATACTGGGGGTATAGGCAGGGAGATAGCATAGATGGCACTCC ATATACCAATGCTGTAGGATTCATGCCCAATTTAAAAGCTTATCCAAAGTCACAAAGTTCTACTACTAAAA ATAATATAGTAGGGCAAGTATACATGAATGGAGATGTTTCAAAACCTATGCTTCTCACTATAACCCTCAAT GGTACTGATGACAGCAACAGTACATATTCAATGTCATTTTCATACACCTGGACTAATGGAAGCTATGTTGG AGCAACATTTGGGGCTAACTCTTATACCTTCTCATACATCGCCCAAGAATGAACACTGTATCCCACCCTGCA TGCCAACCCTTCCCACCCCACTCTGTGGAACAAACTCTGAAACACAAAATAAAATAAAGTTCAAGTGTTTT ATTGATTCAACAGTTTTACAGGATTCGAGCAGTTATTTTTCCTCCACCCTCCCAGGACATGGAATACACCAC CCTCTCCCCCCGCACAGCCTTGAACATCTGAATGCCATTGGTGATGGACATGCTTTTGGTCTCCACGTTCCA CACAGTTTCAGAGCGAGCCAGTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAAACCCTCCGGGCACTCCCGCATCTGCA CCTCACAGCTCAACAGCTGAGGATTGTCCTCGGTGGTCGGGATCACGGTTATCTGGAAGAAGCAGAAGAGC GGCGGTGGGAATCATAGTCCGCGAACGGGATCGGCCGGTGGTGTCGCATCAGGCCCCGCAGCAGTCGCTG CCGCCGCCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCAGGGGGTCCGGGTCCAGGGACTCCCTCAGCATGATGCCCACGG CCCTCAGCATCAGTCGTCTGGTGCGGCGGGCGCAGCAGCGCATGCGGATCTCGCTCAGGTCGCTGCAGTAC GTGCAACACAGAACCACCAGGTTGTTCAACAGTCCATAGTTCAACACGCTCCAGCCGAAACTCATCGCGGG AAGGATGCTACCCACGTGGCCGTCGTACCAGATCCTCAGGTAAATCAAGTGGTGCCCCCTCCAGAACACGC TGCCCACGTACATGATCTCCTTGGGCATGTGGCGGTTCACCACCTCCCGGTACCACATCACCCTCTGGTTGA ACATGCAGCCCCGGATGATCCTGCGGAACCACAGGGCCAGCACCGCCCCGCCCGCCATGCAGCGAAGAGA CCCCGGGTCCCGGCAATGGCAATGGAGGACCCACCGCTCGTACCCGTGGATCATCTGGGAGCTGAACAAGT CTATGTTGGCACAGCACAGGCATATGCTCATGCATCTCTTCAGCACTCTCAACTCCTCGGGGGTCAAAACCA TATCCCAGGGCACGGGGAACTCTTGCAGGACAGCGAACCCCGCAGAACAGGGCAATCCTCGCACAGAACT TACATTGTGCATGGACAGGGTATCGCAATCAGGCAGCACCGGGTGATCCTCCACCAGAGAAGCGCGGGTCT CGGTCTCCTCACAGCGTGGTAAGGGGGCCGGCCGATACGGGTGATGGCGGGACGCGGCTGATCGTGTTCGC GACCGTGTCATGATGCAGTTGCTTTCGGACATTTTCGTACTTGCTGTAGCAGAACCTGGTCCGGGCGCTGCA CACCGATCGCCGGCGGCGGTCTCGGCGCTTGGAACGCTCGGTGTTGAAATTGTAAAACAGCCACTCTCTCA GACCGTGCAGCAGATCTAGGGCCTCAGGAGTGATGAAGATCCCATCATGCCTGATGGCTCTGATCACATCG ACCACCGTGGAATGGGCCAGACCCAGCCAGATGATGCAATTTTGTTGGGTTTCGGTGACGGCGGGGGAGGG AAGAACAGGAAGAACCATGATTAACTTTTAATCCAAACGGTCTCGGAGTACTTCAAAATGAAGATCGCGGA GATGGCACCTCTCGCCCCCGCTGTGTTGGTGGAAAATAACAGCCAGGTCAAAGGTGATACGGTTCTCGAGA TGTTCCACGGTGGCTTCCAGCAAAGCCTCCACGCGCACATCCAGAAACAAGACAATAGCGAAAGCGGGAG GGTTCTCTAATTCCTCAATCATCATGTTACACTCCTGCACCATCCCCAGATAATTTTCATTTTTCCAGCCTTG AATGATTCGAACTAGTTCcTGAGGTAAATCCAAGCCAGCCATGATAAAGAGCTCGCGCAGAGCGCCCTCCA CCGGCATTCTTAAGCACACCCTCATAATTCCAAGATATTCTGCTCCTGGTTCACCTGCAGCAGATTGACAAG CGGAATATCAAAATCTCTGCCGCGATCCCTGAGCTCCTCCCTCAGCAATAACTGTAAGTACTCTTTCATATC CTCTCCGAAATTTTTAGCCATAGGACCACCAGGAATAAGATTAGGGCAAGCCACAGTACAGATAAACCGAA GTCCTCCCCAGTGAGCATTGCCAAATGCAAGACTGCTATAAGCATGCTGGCTAGACCCGGTGATATCTTCC AGATAACTGGACAGAAAATCGCCCAGGCAATTTTTAAGAAAATCAACAAAAGAAAAATCCTCCAGGTGGA CGTTTAGAGCCTCGGGAACAACGATGAAGTAAATGCAAGCGGTGCGTTCCAGCATGGTTAGTTAGCTGATC TGTAGAAAAAACAAAAATGAACATTAAACCATGCTAGCCTGGCGAACAGGTGGGTAAATCGTTCTCTCCAG CACCAGGCAGGCCACGGGGTCTCCGGCGCGACCCTCGTAAAAATTGTCGCTATGATTGAAAACCATCACAG AGAGACGTTCCCGGTGGCCGGCGTGAATGATTCGACAAGATGAATACACCCCCGGAACATTGGCGTCCGCG AGTGAAAAAAAGCGCCCGAGGAAGCAATAAGGCACTACAATGCTCAGTCTCAAGTCCAGCAAAGCGATGC CATGCGGATGAAGCACAAAATTCTCAGGTGCGTACAAAATGTAATTACTCCCCTCCTGCACAGGCAGCAAA GCCCCCGATCCCTCCAGGTACACATACAAAGCCTCAGCGTCCATAGCTTACCGAGCAGCAGCACACAACAG GCGCAAGAGTCAGAGAAAGGCTGAGCTCTAACCTGTCCACCCGCTCTCTGCTCAATATATAGCCCAGATCT ACACTGACGTAAAGGCCAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAATAATCACACACGCCCAGCACACGCCCAGAA ACCGGTGACACACTCAAAAAAATACGCGCACTTCCTCAAACGCCCAAAACTGCCGTCATTTCCGGGTTCCC ACGCTACGTCATCAAAACACGACTTTCAAATTCCGTCGACCGTTAAAAACGTCACCCGCCCCGCCCCTAAC GGTCGCCCGTCTCTCAGCCAATCAGCGCCCCGCATCCCCAAATTCAAACACCTCATTTGCATATTAACGCGC ACAAAAAGTTTGAGGTATATTATTGATGATGG
트레멜리루말 VL (서열 번호:16)
트레멜리루말 VH (서열 번호:17)
트레멜리루말 VH CDR1 (서열 번호:18)

트레멜리무맙 VH CDR2 (서열 번호:19)
트레멜리무맙 VH CDR3 (서열 번호:20)
트레멜리무맙 VL CDR1 (서열 번호:21)
트레멜리무맙 VL CDR2 (서열 번호:22)
트레멜리무맙 VL CDR3 (서열 번호:23)
두르발루맙 (MEDI4736) VL (서열 번호:24)
MEDI4736 VH (서열 번호:25)
MEDI4736 VH CDR1 (서열 번호:26)
MEDI4736 VH CDR2 (서열 번호:27)
MEDI4736 VH CDR3 (서열 번호:28)
MEDI4736 VL CDR1 (서열 번호:29)
MEDI4736 VL CDR2 (서열 번호:30)
MEDI4736 VL CDR3 (서열 번호:31)
UbA76-25merPDTT 뉴클레오티드 (서열 번호:32)
UbA76-25merPDTT 폴리펩티드 (서열 번호:33)
MAG-25merPDTT 뉴클레오티드 (서열 번호:34)
MAG-25merPDTT 폴리펩티드 (서열 번호:35)
Ub7625merPDTT NoSFL 뉴클레오티드 (서열 번호:36)
Ub7625merPDTT NoSFL 폴리펩티드 (서열 번호:37)
ChAdV68.5WTnt.MAG25mer (서열 번호:2); E1 (nt 577 내지 3403) 및 E3 (nt 27,125- 31,825) 서열이 결손된 AC_000011.1; 5 위치에서 치환된 상응하는 ATCC VR-594 뉴클레오티드; 결손된 E1 대신에 삽입된 CMV 프로모터/인핸서의 통제 하의 모델 신생항원 카세트; 카세트의 SV40 폴리A 3′
베네수엘라 마뇌염 바이러스 [VEE] (서열 번호:3) GenBank: L01442.2
VEE-MAG25mer (서열 번호:4); MAG-25merPDTT 뉴클레오티드 함유 (염기 30-1755)
베네수엘라 마뇌염 바이러스 균주 TC-83 [TC-83](서열 번호:5) GenBank: L01443.1
VEE 전달 벡터 (서열 번호:6); 뉴클레오티드 7544-11175가 결손된 VEE 게놈 [알파바이러스 구조 단백질 제거됨]
TC-83 전달 벡터(서열 번호:7); 뉴클레오티드 7544-11175가 결손된 TC-83 게놈 [알파바이러스 구조 단백질 제거됨]
VEE 생성 벡터 (서열 번호:8); 뉴클레오티드 7544-11175가 결손된 VEE 게놈, 플러스 5′ T7-프로모터, 플러스 3′ 제한 부위
TC-83 생성 벡터(서열 번호:9); 뉴클레오티드 7544-11175가 결손된 TC-83 게놈, 플러스 5′ T7-프로모터, 플러스 3′ 제한 부위
VEE-UbAAY (서열 번호:14); 삽입된 MHC 부류 I 마우스 종양 에피토프 SIINFEKL (서열번호: 83) 및 AH1-A5를 갖는 VEE 전달 벡터
VEE-투시퍼라제 (서열 번호:15); 7545에서 삽입된 투시퍼라제 유전자를 갖는 VEE 전달 벡터
유비퀴틴 (서열 번호:38)>UbG76 0-228
유비퀴틴 A76 (서열 번호:39)>UbA76 0-228
HLA-A2 (MHC 부류 I) 신호 펩티드 (서열 번호:40)>MHC 신호Pep 0-78
HLA-A2 (MHC 부류 I) 트랜스 멤브레인 도메인 (서열 번호:41)>HLA A2 TM 도메인 0-201
IgK 리더 Seq (서열 번호:42)>IgK 리더 Seq 0-60
인간 DC-램프 (서열 번호:43)>인간DC램프 0-3178
마우스 램프1 (서열 번호:44)>마우스램프1 0-1858
인간 램프1 cDNA (서열 번호:45)>인간 램프1 0-2339
파상풍 변독소 핵산 서열 (서열 번호:46)
파상풍 변독소 아미노산 서열 (서열 번호:47)
PADRE 뉴클레오티드 서열 (서열 번호:48)
PADRE 아미노산 서열 (서열 번호:49)

[0844]

[0845]

WPRE (서열 번호:50)>WPRE 0-593
IRES (서열 번호:51)>eGFP_IRES_SEAP_삽입 1746-2335
GFP (서열 번호:52)
SEAP (서열 번호:53)
반딧불이 루시퍼라제 (서열 번호:54)
FMDV 2A (서열 번호:55)
ChAdV68-MAG-E4결실됨 (서열 번호: 57)
CATCaTCAATAATATACCTCAAACTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAGGA AGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGTTG CGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGAA ATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGCCA TTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTATTT GCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCCGC GTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTCC AGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACTT TGAAAGTAGGGATAACAGGGTAATgacattgattattgactagttGttaaTAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAG CCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCC GCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGG GTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATT GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTCCTACTTGG CAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGgTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGTGGA TAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAA AATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACG GTGGGAGGTCTATATAAGCAGAgcTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAACGCCATCCACGCTGTTTT GACCTCCATAGAAGACACGATCGCGccaccATGGCCGGGATGTTCCAGGCACTGTCCGAAGGCTGCACACC CTATGATATTAACCAGATGCTGAATGTCCTGGGAGACCACCAGGTCTCTGGCCTGGAGCAGCTGGAGAGCA TCATCAACTTCGAGAAGCTGACCGAGTGGACAAGCTCCAATGTGATGCCTATCCTGTCCCCACTGACCAAG GGCATCCTGGGCTTCGTGTTTACCCTGACAGTGCCTTCTGAGCGGGGCCTGTCTTGCATCAGCGAGGCAGAC GCAACCACACCAGAGTCCGCCAATCTGGGCGAGGAGATCCTGTCTCAGCTGTACCTGTGGCCCCGGGTGAC ATATCACTCCCCTTCTTACGCCTATCACCAGTTCGAGCGGAGAGCCAAGTACAAGAGACACTTCCCAGGCT TTGGCCAGTCTCTGCTGTTCGGCTACCCCGTGTACGTGTTCGGCGATTGCGTGCAGGGCGACTGGGATGCCA TCCGGTTTAGATACTGCGCACCACCTGGATATGCACTGCTGAGGTGTAACGACACCAATTATTCCGCCCTGC TGGCAGTGGGCGCCCTGGAGGGCCCTCGCAATCAGGATTGGCTGGGCGTGCCAAGGCAGCTGGTGACACG CATGCAGGCCATCCAGAACGCAGGCCTGTGCACCCTGGTGGCAATGCTGGAGGAGACAATCTTCTGGCTGC AGGCCTTTCTGATGGCCCTGACCGACAGCGGCCCCAAGACAAACATCATCGTGGATTCCCAGTACGTGATG GGCATCTCCAAGCCTTCTTTCCAGGAGTTTGTGGACTGGGAGAACGTGAGCCCAGAGCTGAATTCCACCGA TCAGCCATTCTGGCAGGCAGGAATCCTGGCAAGGAACCTGGTGCCTATGGTGGCCACAGTGCAGGGCCAG AATCTGAAGTACCAGGGCCAGAGCCTGGTCATCAGCGCCTCCATCATCGTGTTTAACCTGCTGGAGCTGGA GGGCGACTATCGGGACGATGGCAACGTGTGGGTGCACACCCCACTGAGCCCCAGAACACTGAACGCCTGG GTGAAGGCCGTGGAGGAGAAGAAGGGCATCCCAGTGCACCTGGAGCTGGCCTCCATGACCAATATGGAGC TGATGTCTAGCATCGTGCACCAGCAGGTGAGGACATACGGACCCGTGTTCATGTGCCTGGGAGGCCTGCTG ACCATGGTGGCAGGAGCCGTGTGGCTGACAGTGCGGGTGCTGGAGCTGTTCAGAGCCGCCCAGCTGGCCA ACGATGTGGTGCTGCAGATCATGGAGCTGTGCGGAGCAGCCTTTCGCCAGGTGTGCCACACCACAGTGCCA TGGCCCAATGCCTCCCTGACCCCCAAGTGGAACAATGAGACAACACAGCCTCAGATCGCCAACTGTAGCGT GTACGACTTCTTCGTGTGGCTGCACTACTATAGCGTGAGGGATACCCTGTGGCCCCGCGTGACATACCACAT GAATAAGTACGCCTATCACATGCTGGAGAGGCGCGCCAAGTATAAGAGAGGCCCTGGCCCAGGCGCAAAG TTTGTGGCAGCATGGACCCTGAAGGCCGCCGCCGGCCCCGGCCCCGGCCAGTATATCAAGGCTAACAGTAA GTTCATTGGAATCACAGAGCTGGGACCCGGACCTGGATAATGAGTTTAAACTCCCATTTAAATGTGAGGGT TAATGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAA AAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTT AACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTA AAACCTCTACAAATGTGGTAAAATAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGAGTGAGTAGTGTTCTGGGGCGGG GGAGGACCTGCATGAGGGCCAGAATAACTGAAATCTGTGCTTTTCTGTGTGTTGCAGCAGCATGAGCGGAA GCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTCAGCCCTTATCTGACGGGGCGTCTCCCCTCCTGGGCGGGAGTGCGT CAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCCCGTGCAGCCCGCGAACTCTTCAACCCTGACCTATGC AACCCTGAGCTCTTCGTCGTTGGACGCAGCTGCCGCCGCAGCTGCTGCATCTGCCGCCAGCGCCGTGCGCG GAATGGCCATGGGCGCCGGCTACTACGGCACTCTGGTGGCCAACTCGAGTTCCACCAATAATCCCGCCAGC CTGAACGAGGAGAAGCTGTTGCTGCTGATGGCCCAGCTCGAGGCCTTGACCCAGCGCCTGGGCGAGCTGAC CCAGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGCAGACGCGGGCCGCGGTTGCCACGGTGAAATCCAAATAAAAAATG AATCAATAAATAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAACACAGAGTCTGAATCTTTATTTGATTTTTCGCGCGC GGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTGGATCTTTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGG GCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCTCCATTGCAGGGCCTCGTG CTCGGGGGTGGTGTTGTAAATCACCCAGTCATAGCAGGGGCGCAGGGCATGGTGTTGCACAATATCTTTGA

[0846]


GGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAGCCCTTTGGTGTAGGTGTTTACAAATCTGTTGAGCTGGGAGGGATGC
ATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGCGATGTTACCGCCCAGATCCCGCCT
GGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGCACTTGGGGAATTTATCATGCAACTTGG
AAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCTTTGTGCCCGCCCAGGTTTTCCATGCACTCATCCATGATG
ATGGCGATGGGCCCGTGGGCGGCGGCCTGGGCAAAGACGTTTCGGGGGTCGGACACATCATAGTTGTGGTC
CTGGGTGAGGTCATCATAGGCCATTTTAATGAATTTGGGGCGGAGGGTGCCGGACTGGGGGACAAAGGTtC
CCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCCTCACAGATCTGCATCTCCCAGGCTTTGAGCTCGGAGGGGGGGATC
ATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAACACGGTTTCCGGGGCGGGGGAGATGAGCTGGGCCGAAAGCAAGT
TCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAGCCGGTGGGGCCGTAGATGACCCCGATGACCGGCTGCAGGTGGTA
GTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCTCCCGGAGGAGGGGGGCCACCTCGTTCATCATCTCGCGCACGTGCA
TGTTCTCGCGCACCAGTTCCGCCAGGAGGCGCTCTCCCCCCAGGGATAGGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAG
TTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAGGGTTTGTTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCC
CAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGACGGCTG
CGGGAGTAGGGCACCAGACGATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGGGTCCGGTCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCC
GCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGCGCGCCGGGCTGGGCGCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGG
CTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTCCCGATCGGCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCAATTGACCATGAG
TTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTTGGAAGTCTGCCCGCAGGCGG
GACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACGGACTCGGGGGCGTAGGCGTCCG
CGCCGCAGTGGGCGCAGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTGAGGTCGGGCTGGTCGGGGTCAAAAAC
CAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTTTGGTCTCCATGAGCTCGTGTCCCCGCTGGGTGACA
AAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACCGACTTTATGGGCCGGTCCTCGAGCGGTGTGCCGCGGTCCTCCTC
GTAGAGGAACCCCGCCCACTCCGAGACGAAAGCCCGGGTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCCACGTGGGAC
GGGTAGCGGTCGTTGTCCACCAGCGGGTCCACCTTTTCCAGGGTATGCAAACACATGTCCCCCTCGTCCACA
TCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTCCCGGCCGGGGGGGTATAAAAGGG
GTGCGGGTCCCTGCTCGTCCTCACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCAGGAGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATT
CCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGTCAGTTTCTAGAAACGAGGAGGATTTGATATTG
ACGGTGCCGGCGGAGATGCCTTTCAAGAGCCCCTCGTCCATCTGGTCAGAAAAGACGATCTTTTTGTTGTCG
AGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGGAGCTTGGCGATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTT
TTCCTTGTCGGCGCGCTCCTTGGCGGCGATGTTGAGCTGCACGTACTCGCGCGCCACGCACTTCCATTCGGG
GAAGACGGTGGTCAGCTCGTCGGGCACGATTCTGACCTGCCAGCCCCGATTATGCAGGGTGATGAGGTCCA
CACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCATTAGTCCAGCAGAGGCGTCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAG
GGGGGCAGGGGGTCCAGCATGACCTCGTCGGGGGGGTCGGCATCGATGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGGT
CGGGGTCAAAGTAGCTGATGGAAGTGGCCAGATCGTCCAGGGCAGCTTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGC
GCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTGCCCCAGGGCATGGGATGGGTAAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAG
ATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGAGGATGCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCCCCGCGGATGCT
GGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGGCGAGGAGCCCCGGGCCCAGGTTGGTGCGACTGGGC
TTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGGAAAATGGCATGCGAGTTGGAGGAGATGGTGGGCCTTTGGAAGAT
GTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGTCCGACCGAGTCGCGGATGAAGTGGGCGTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCG
ACGAGCTCGGCGGTGACTAGGACGTCCAGAGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCCTGGATGATGTCATACTTGAG
CTGTCCCTTTTGTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGAAGGAACTCTTCGCGGTCCTTCCAGTACTCTTCGAGGGG
GAACCCGTCCTGATCTGCACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGC
CCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGGGCGGCCTTGCGCAGGGAGGTGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTC
CCTGACCATGACCTTGAGGAACTGGTGCTTGAAGTCGATATCGTCGCAGCCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGA
AGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAACATCGTTGAAGAGGATCTTGCCCGCG
CGGGGCATAAAGTTGCGAGTGATGCGGAAAGGTTGGGGCACCTCGGCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGC
GAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCCACGATGTAGAGTTCCACGAATCGCGGACGGCCCT
TGACGTGGGGCAGTTTCTTGAGCTCCTCGTAGGTGAGCTCGTCGGGGTCGCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGC
GCCCAGTCGGCGAGATGGGGGTTGGCGCGGAGGAAGGAAGTCCAGAGATCCACGGCCAGGGCGGTTTGCA
GACGGTCCCGGTACTGACGGAACTGCTGCCCGACGGCCATTTTTTCGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGG
GGGTCCCCGTGCCAGCGATCCCATTTGAGCTGGAGGGCGAGATCGAGGGCGAGCTCGACGAGCCGGTCGT
CCCCGGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGACGAGCTGCTTGCCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTT
TCCACATCGTAGGTGAGGAAGAGCCTTTCGGTGCGAGGATGCGAGCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCCTG
CCACCAATTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAATGCCGACGGCGCGCCGAACACTCGTGCT
TGTGTTTATACAAGCGGCCACAGTGCTCGCAACGCTGCACGGGATGCACGTGCTGCACGAGCTGTACCTGA
GTTCCTTTGACGAGGAATTTCAGTGGGAAGTGGAGTCGTGGCGCCTGCATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGG
TGGTCGGCCTGGCCCTCTTCTGCCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGCCCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGAC
CTCGGCGCGAGCGGGTCGGAGAGCGAGGACGAGGGCGCGCAGGCCGGAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGC
TGCGGAGTCAGGTCAGTGGGCAGCGGCGGCGCGCGGTTGACTTGCAGGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGA
GGTCCAGATGGTACTTGATCTCCACCGCGCCATTGGTGGCGACGTCGATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCT
GGGGTGTGACCACCGTCCCCCGTTTCTTCTTGGGCGGCTGGGGCGACGGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTA
GAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGCCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGGGCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGG
CACGTCGGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCGGAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGA
CGGTTGACGTCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAGGCCACGGGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAG
TTCGACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCCTGCCGCAGGATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTC
CTGGTAGGCGATCTCGGTCATGAACTGCTCGATCTCCTCCTCTTGAAGGTCTCCGCGGCCGGCGCGCTCCAC
GGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGGCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGA

[0847]



CGCGGCTGTAGACCACGACGCCCTCGGGATCGCgGGCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACG
TGGCGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGAGGCGCTGGTAGAGGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGT
GACGAAGAAATACATGATCCAGCGGCGGAGCGGCATCTCGCTGACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTCCA
TGGCCTCGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCC
AGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGCGCGCACCTCGCGCTCGAAGGCCCCGGGAGTTCCTCCACTTC
CTCTTCTTCCTCCTCCACTAACATCTCTTCTACTTCCTCCTCAGGCGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCT
GCGTCGCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCGATGAAGCGCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCATG
GTCTCGGTGACGGCGCGCCCGTCCTCGCGGGGCCGCAGCGTGAAGACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCC
GGGGGGGTCCCCGTTGGGCAGGGAGAGGGCGCTGACGATGCATCTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCGC
GCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATCTGAAAACCGCTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCA
GTCGCAAGGTAGGCTGAGCACGGTTTCTTCTGGCGGGTCATGTTGGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTGC
TGGTGATGAAGTTGAAATAGGCGGTTCTGAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCC
GGCTTGCTGGATGCGCAGACGGTCGGCCATGCCCCAGGCGTGGTCCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGT
AGTCCTGCATGAGCCGCTCCACGGGCACCTCCTCCTCGCCCGCGCGGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAG
CCGCGCTGGGGCTGGACGAGCGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTCGGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGG
TGAGGGTGGTCTGGAAGTCATCAAAGTCGACGAAGCGGTGGTAGGCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCA
GTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGACGCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGT
AGGCGCGCGTGTCGAAGATGTAGTCGTTGCAGGTGCGCACCAGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGG
CGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCTCGGTGGCGGGGGCGCCGGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTG
CGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACT
CGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGTTCATGGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGG
CGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTATACGGGCAAAAACGAAAGCGGTCAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGA
GGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTACCCCGGTTCGAATCTCGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAA
CGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAAGCCTGCACCAACCCTCCAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTG
CAACTTTTTTTTGGAGGCCGGATGAGACTAGTAAGCGCGGAAAGCGGCCGACCGCGATGGCTCGCTGCCGT
AGTCTGGAGAAGAATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGCCCCGGTTCGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTA
ACGAGGGCGTGGCTGCCCCGTCGTTTCCAAGACCCCATAGCCAGCCGACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCC
CCTCTTTTGTTTTGTTTGTTTTTGCCAGATGCATCCCGTACTGCGGCAGATGCGCCCCCACCACCCTCCACCG
CAACAACAGCCCCCTCCACAGCCGGCGCTTCTGCCCCCGCCCCAGCAGCAACTTCCAGCCACGACCGCCGC
GGCCGCCGTGAGCGGGGCTGGACAGAGTTATGATCACCAGCTGGCCTTGGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCG
CGCCTGGGGGCGTCGTCGCCGGAGCGGCACCCGCGCGTGCAGATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACG
TGCCCAAGCAGAACCTGTTCAGAGACAGGAGCGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGCGCGGCCCGGTTCCA
CGCGGGGCGGGAGCTGCGGCGCGGCCTGGACCGAAAGAGGGTGCTGAGGGACGAGGATTTCGAGGCGGA
CGAGCTGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCGCACGTGGCCGCGGCCAACCTGGTCACGGCGTACGAGCAG
ACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTCCAAAAATCCTTCAACAACCACGTGCGCACCCTGATCGCGCGCGAGG
AGGTGACCCTGGGCCTGATGCACCTGTGGGACCTGCTGGAGGCCATCGTGCAGAACCCCACCAGCAAGCCG
CTGACGGCGCAGCTGTTCCTGGTGGTGCAGCATAGTCGGGACAACGAAGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAA
TATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTCCTGGACCTGGTGAACATTCTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGC
GCGGGCTGCCGCTGTCCGAGAAGCTGGCGGCCATCAACTTCTCGGTGCTGAGTTTGGGCAAGTACTACGCT
AGGAAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGGTTTTACATGCGCA
TGACCCTGAAAGTGCTGACCCTGAGCGACGATCTGGGGGGTGTACCGCAACGACAGGATGCACCGTGCGGT
GAGCGCCAGCAGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCAGGAGCTGATGCATAGTCTGCAGCGGGCCCTGACCGGG
GCCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACATGGGCGCGGACCTGCACTGGCAGCCCAGCCGCCGGGCCT
TGGAGGCGGCGGCAGGACCCTACGTAGAAGAGGTGGACGATGAGGTGGACGAGGAGGGCGAGTACCTGG
AAGACTGATGGCGCGACCGTATTTTTGCTAGATGCAACAACAACAGCCACCTCCTGATCCCGCGATGCGGG
CGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACGCATCATG
GCGCTGACGACCCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAGCCCCAGGCCAACCGGCTCTCGGCCATCCTGGA
GGCCGTGGTGCCCTCGCGCTCCAACCCCACGCACGAGAAGGTCCTGGCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGA
ACAAGGCCATCCGCGGCGACGAGGCCGGCCTGGTGTACAACGCGCTGCTGGAGCGCGTGGCCCGCTACAA
CAGCACCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGCATGGTGACCGACGTGCGCGAGGCCGTGGCCCAGCGCGAG
CGGTTCCACCGCGAGTCCAACCTGGGATCCATGGTGGCGCTGAACGCCTTCCTCAGCACCCAGCCCGCCAA
CGTGCCCCGGGGCCAGGAGGACTACACCAACTTCATCAGCGCCCTGCGCCTGATGGTGACCGAGGTGCCCC
AGAGCGAGGTGTACCAGTCCGGGCCGGACTACTTCTTCCAGACCAGTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAAC
CTGAGCCAGGCTTTCAAGAACTTGCAGGGCCTGTGGGGCGTGCAGGCCCCGGTCGGGGACCGCGCGACGG
TGTCGAGCCTGCTGACGCCGAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGCTGGTGGCCCCCTTCACGGACAGCGGCAGC
ATCAACCGCAACTCGTACCTGGGCTACCTGATTAACCTGTACCGCGAGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGA
CGAGCAGACCTACCAGGAGATCACCCACGTGAGCCGCGCCCTGGGCCAGGACGACCCGGGCAACCTGGAA
GCCACCCTGAACTTTTTGCTGACCAACCGGTCGCAGAAGATCCCGCCCCAGTACGCGCTCAGCACCGAGGA
GGAGCGCATCCTGCGTTACGTGCAGCAGAGCGTGGGCCTGTTCCTGATGCAGGAGGGGGCCACCCCCAGCG
CCGCGCTCGACATGACCGCGCGCAACATGGAGCCCAGCATGTACGCCAGCAACCGCCCGTTCATCAATAAA
CTGATGGACTACTTGCATCGGGCGGCCGCCATGAACTCTGACTATTTCACCAACGCCATCCTGAATCCCCAC
TGGCTCCCGCCGCCGGGGTTCTACACGGGCGAGTACGACATGCCCGACCCCAATGACGGGTTCCTGTGGGA
CGATGTGGACAGCAGCGTGTTCTCCCCCCGACCGGGTGCTAACGAGCGCCCCTTGTGGAAGAAGGAAGGC
AGCGACCGACGCCCGTCCTCGGCGCTGTCCGGCCGCGAGGGTGCTGCCGCGGCGGTGCCCGAGGCCGCCA
GTCCTTTCCCGAGCTTGCCCTTCTCGCTGAACAGTATCCGCAGCAGCGAGCTGGGCAGGATCACGCGCCCG
CGCTTGCTGGGCGAAGAGGAGTACTTGAATGACTCGCTGTTGAGACCCGAGCGGGAGAAGAACTTCCCCAA

[0848]

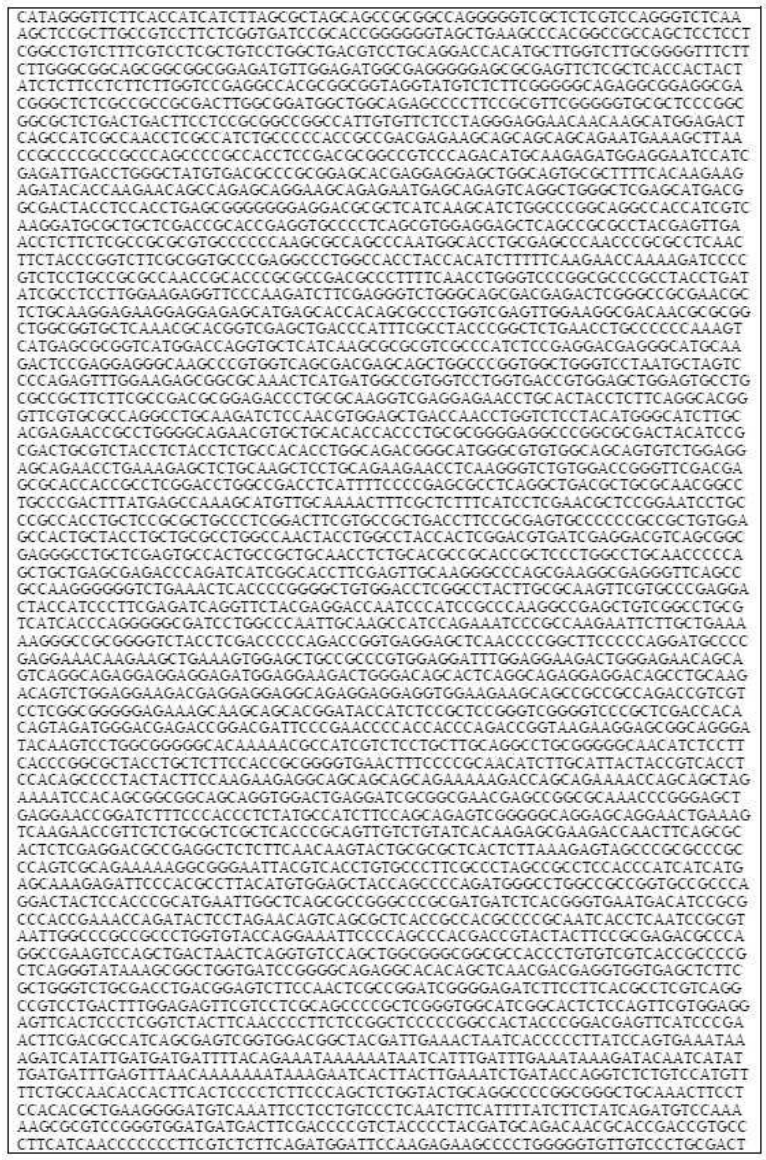


TAACGGGATAGAAAGCCTGGTGGACAAGATGAGCCGCTGGAAGACGTATGCGCAGGAGCACAGGGACGAT
CCCCGGGCGTCGCAGGGGGCCACGAGCCGGGGCAGCGCCGCCCGTAAACGCCGGTGGCACGACAGGCAGC
GGGGACAGATGTGGGACGATGAGGACTCCGCCGACGACAGCAGCGTGTTGGACTTGGGTGGGAGTGGTAA
CCCGTTCGCTCACCTGCGCCCCCGTATCGGGCGCATGATGTAAGAGAAACCGAAAATAAATGATACTCACC
AAGGCCATGGCGACCAGCGTGCGTTCGTTTCTTCTCTGTTGTTGTTGTATCTAGTATGATGAGGCGTGCGTA
CCCGGAGGGTCCTCCTCCCTCGTACGAGAGCGTGATGCAGCAGGCGATGGCGGCGGCGGCGATGCAGCCC
CCGCTGGAGGCTCCTTACGTGCCCCCGCGGTACCTGGCGCCTACGGAGGGGCGGAACAGCATTCGTTACTC
GGAGCTGGCACCCTTGTACGATACCACCCGGTTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATCGCCTCGC
TGAACTACCAGAACGACCACAGCAACTTCCTGACCACCGTGGTGCAGAACAATGACTTCACCCCCACGGAG
GCCAGCACCCAGACCATCAACTTTGACGAGCGCTCGCGGTGGGGCGGCCAGCTGAAAACCATCATGCACA
CCAACATGCCCAACGTGAACGAGTTCATGTACAGCAACAAGTTCAAGGCGCGGGTGATGGTCTCCCGCAAG
ACCCCCAATGGGGTGACAGTGACAGAGGATTATGATGGTAGTCAGGATGAGCTGAAGTATGAATGGGTGG
AATTTGAGCTGCCCGAAGGCAACTTCTCGGTGACCATGACCATCGACCTGATGAACAACGCCATCATCGAC
AATTACTTGGCGGTGGGGCGGCAGAACGGGGTGCTGGAGAGCGACATCGGCGTGAAGTTCGACACTAGGA
ACTTCAGGCTGGGCTGGGACCCCGTGACCGAGCTGGTCATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCTTTCCAT
CCCGATATTGTCTTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACCGAGAGCCGCCTCAGCAACCTGCTGGGCAT
TCGCAAGAGGCAGCCCTTCCAGGAAGGCTTCCAGATCATGTACGAGGATCTGGAGGGGGGCAACATCCCC
GCGCTCCTGGATGTCGACGCCTATGAGAAAAGCAAGGAGGATGCAGCAGCTGAAGCAACTGCAGCCGTAG
CTACCGCCTCTACCGAGGTCAGGGGCGATAATTTTGCAAGCGCCGCAGCAGTGGCAGCGGCCGAGGCGGCT
GAAACCGAAAGTAAGATAGTCATTCAGCCGGTGGAGAAGGATAGCAAGAACAGGAGCTACAACGTACTAC
CGGACAAGATAAACACCGCCTACCGCAGCTGGTACCTAGCCTACAACTATGGCGACCCCGAGAAGGGCGT
GCGCTCCTGGACGCTGCTCACCACCTCGGACGTCACCTGCGGCGTGGAGCAAGTCTACTGGTCGCTGCCCG
ACATGATGCAAGACCCGGTCACCTTCCGCTCCACGCGTCAAGTTAGCAACTACCCGGTGGTGGGCGCCGAG
CTCCTGCCCGTCTACTCCAAGAGCTTCTTCAACGAGCAGGCCGTCTACTCGCAGCAGCTGCGCGCCTTCACC
TCGCTTACGCACGTCTTCAACCGCTTCCCCGAGAACCAGATCCTCGTCCGCCCGCCCGCGCCCACCATTACC
ACCGTCAGTGAAAACGTTCCTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTGCCGCTGCGCAGCAGTATCCGGGGAGT
CCAGCGCGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGCCCCTACGTCTACAAGGCCCTGGGCATAGTCG
CGCCGCGCGTCCTCTCGAGCCGCACCTTCTAAATGTCCATTCTCATCTCGCCCAGTAATAACACCGGTTGGG
GCCTGCGCGCGCCCAGCAAGATGTACGGAGGCGCTCGCCAACGCTCCACGCAACACCCCGTGCGCGTGCGC
GGGCACTTCCGCGCTCCCTGGGGCGCCCTCAAGGGCCGCGTGCGGTCGCGCACCACCGTCGACGACGTGAT
CGACCAGGTGGTGGCCGACGCGCGCAACTACACCCCCGCCGCCGCGCCCGTCTCCACCGTGGACGCCGTCA
TCGACAGCGTGGTGGCcGACGCGCGCCGGTACGCCCGCGCCAAGAGCCGGCGGCGGCGCATCGCCCGGCG
GCACCGGAGCACCCCCGCCATGCGCGCGGCGCGAGCCTTGCTGCGCAGGGCCAGGCGCACGGGACGCAGG
GCCATGCTCAGGGCGGCCAGACGCGCGGCTTCAGGCGCCAGCGCCGGCAGGACCCGGAGACGCGCGGCCA
CGGCGGCGGCAGCGGCCATCGCCAGCATGTCCCGCCCGCGGCGAGGGAACGTGTACTGGGTGCGCGACGC
CGCCACCGGTGTGCGCGTGCCCGTGCGCACCCGCCCCCCTCGCACTTGAAGATGTTCACTTCGCGATGTTGA
TGTGTCCCAGCGGCGAGGAGGATGTCCAAGCGCAAATTCAAGGAAGAGATGCTCCAGGTCATCGCGCCTG
AGATCTACGGCCCTGCGGTGGTGAAGGAGGAAAGAAAGCCCCGCAAAATCAAGCGGGTCAAAAAGGACA
AAAAGGAAGAAGAAAGTGATGTGGACGGATTGGTGGAGTTTGTGCGCGAGTTCGCCCCCCGGCGGCGCGT
GCAGTGGCGCGGGCGGAAGGTGCAACCGGTGCTGAGACCCGGCACCACCGTGGTCTTCACGCCCGGCGAG
CGCTCCGGCACCGCTTCCAAGCGCTCCTACGACGAGGTGTACGGGGATGATGATATTCTGGAGCAGGCGGC
CGAGCGCCTGGGCGAGTTTGCTTACGGCAAGCGCAGCCGTTCCGCACCGAAGGAAGAGGCGGTGTCCATCC
CGCTGGACCACGGCAACCCCACGCCGAGCCTCAAGCCCGTGACCTTGCAGCAGGTGCTGCCGACCGCGGCG
CCGCGCCGGGGGTTCAAGCGCGAGGGCGAGGATCTGTACCCCACCATGCAGCTGATGGTGCCCAAGCGCC
AGAAGCTGGAAGACGTGCTGGAGACCATGAAGGTGGACCCGGACGTGCAGCCCGAGGTCAAGGTGCGGCC
CATCAAGCAGGTGGCCCCGGGCCTGGGCGTGCAGACCGTGGACATCAAGATTCCCACGGAGCCCATGGAA
ACGCAGACCGAGCCCATGATCAAGCCCAGCACCAGCACCATGGAGGTGCAGACGGATCCCTGGATGCCAT
CGGCTCCTAGTCGAAGACCCCGGCGCAAGTACGGCGCGGCCAGCCTGCTGATGCCCAACTACGCGCTGCAT
CCTTCCATCATCCCCACGCCGGGCTACCGCGGCACGCGCTTCTACCGCGGTCATACCAGCAGCCGCCGCCG
CAAGACCACCACTCGCCGCCGCCGTCGCCGCACCGCCGCTGCAACCACCCCTGCCGCCCTGGTGCGGAGAG
TGTACCGCCGCGGCCGCGCACCTCTGACCCTGCCGCGCGCGCGCTACCACCCGAGCATCGCCATTTAAACT
TTCGCCrGCTTTGCAGATCAATGGCCCTCACATGCCGCCTTCGCGTTCCCATTACGGGCTACCGAGGAAGAA
AACCGCGCCGTAGAAGGCTGGCGGGGAACGGGATGCGTCGCCACCACCACCGGCGGCGGCGCGCCATCAG
CAAGCGGTTGGGGGGAGGCTTCCTGCCCGCGCTGATCCCCATCATCGCCGCGGCGATCGGGGCGATCCCCG
GCATTGCTTCCGTGGCGGTGCAGGCCTCTCAGCGCCACTGAGACACACTTGGAAACATCTTGTAATAAACCa
ATGGACTCTGACGCTCCTGGTCCTGTGATGTGTTTTCGTAGACAGATGGAAGACATCAATTTTTCGTCCCTG
GCTCCGCGACACGGCACGCGGCCGTTCATGGGCACCTGGAGCGACATCGGCACCAGCCAACTGAACGGGG
GCGCCTTCAATTGGAGCAGTCTCTGGAGCGGGCTTAAGAATTTCGGGTCCACGCTTAAAACCTATGGCAGC
AAGGCGTGGAACAGCACCACAGGGCAGGCGCTGAGGGATAAGCTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAG
GTGGTCGATGGGCTCGCCTCGGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGCGGCAGA
TCAACAGCCGCCTGGACCCGGTGCCGCCCGCCGGCTCCGTGGAGATGCCGCAGGTGGAGGAGGAGCTGCC
TCCCCTGGACAAGCGGGGCGAGAAGCGACCCCGCCCCGATGCGGAGGAGACGCTGCTGACGCACACGGAC
GAGCCGCCCCCGTACGAGGAGGCGGTGAAACTGGGTCTGCCCACCACGCGGCCCATCGCGCCCCTGGCCAC
CGGGGTGCTGAAACCCGAAAAGCCCGCGACCCTGGACTTGCCTCCTCCCCAGCCTTCCCGCCCCTCTACAG
TGGCTAAGCCCCTGCCGCCGGTGGCCGTGGCCCGCGCGCGACCCGGGGGCACCGCCCGCCCTCATGCGAAC
TGGCAGAGCACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGAGTGCAGAGTGTGAAGCGCCGCCGCTGCTATTAAAC

[0849]


CTACCGTAGCGCTTAACTTGCTTGTCTGTGTGTGTATGTATTATGTCGCCGCCGCCGCTGTCCACCAGAAGG
AGGAGTGAAGAGGCGCGTCGCCGAGTTGCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCCAGTGGGCGTACAT
GCACATCGCCGGACAGGACGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTTGCCCGCGCCACAGACA
CCTACTTCAGTCTGGGGAACAAGTTTAGGAACCCCACGGTGGCGCCCACGCACGATGTGACCACCGACCGC
AGCCAGCGGCTGACGCTGCGCTTCGTGCCCGTGGACCGCGAGGACAACACCTACTCGTACAAAGTGCGCTA
CACGCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCAGCACCTACTTTGACATCCGCGGCGTGCTGG
ATCGGGGCCCTAGCTTCAAACCCTACTCCGGCACCGCCTACAACAGTCTGGCCCCCAAGGGAGCACCCAAC
ACTTGTCAGTGGACATATAAAGCCGATGGTGAAACTGCCACAGAAAAAACCTATACATATGGAAATGCACC
CGTGCAGGGCATTAACATCACAAAAGATGGTATTCAACTTGGAACTGACACCGATGATCAGCCAATCTACG
CAGATAAAACCTATCAGCCTGAACCTCAAGTGGGTGATGCTGAATGGCATGACATCACTGGTACTGATGAA
AAGTATGGAGGCAGAGCTCTTAAGCCTGATACCAAAATGAAGCCTTGTTATGGTTCTTTTGCCAAGCCTACT
AATAAAGAAGGAGGTCAGGCAAATGTGAAAACAGGAACAGGCACTACTAAAGAATATGACATAGACATG
GCTTTCTTTGACAACAGAAGTGCGGCTGCTGCTGGCCTAGCTCCAGAAATTGTTTTGTATACTGAAAATGTG
GATTTGGAAACTCCAGATACCCATATTGTATACAAAGCAGGCACAGATGACAGCAGCTCTTCTATTAATTT
GGGTCAGCAAGCCATGCCCAACAGACCTAACTACATTGGTTTCAGAGACAACTTTATCGGGCTCATGTACT
ACAACAGCACTGGCAATATGGGGGTGCTGGCCGGTCAGGCTTCTCAGCTGAATGCTGTGGTTGACTTGCAA
GACAGAAACACCGAGCTGTCCTACCAGCTCTTGCTTGACTCTCTGGGTGACAGAACCCGGTATTTCAGTATG
TGGAATCAGGCGGTGGACAGCTATGATCCTGATGTGCGCATTATTGAAAATCATGGTGTGGAGGATGAACT
TCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGATGCTGTTGGCAGAACAGATACTTATCAGGGAATTAAGGCTAATGGAAC
TGATCAAACCACATGGACCAAAGATGACAGTGTCAATGATGCTAATGAGATAGGCAAGGGTAATCCATTCG
CCATGGAAATCAACATCCAAGCCAACCTGTGGAGGAACTTCCTCTACGCCAACGTGGCCCTGTACCTGCCC
GACTCTTACAAGTACACGCCGGCCAATGTTACCCTGCCCACCAACACCAACACCTACGATTACATGAACGG
CCGGGTGGTGGCGCCCTCGCTGGTGGACTCCTACATCAACATCGGGGCGCGCTGGTCGCTGGATCCCATGG
ACAACGTGAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGGCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGG
CGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAATTTTTCGCCATCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCGGG
TCCTACACCTACGAGTGGAACTTCCGCAAGGACGTCAACATGATCCTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACCT
GCGCACGGACGGGGCCTCCATCTCCTTCACCAGCATCAACCTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACAA
CACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAACGACTACCTCTCGG
CGGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAACGCCACCAACGTGCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGG
GCCGCCTTCCGCGGCTGGTCCTTCACGCGTCTCAAGACCAAGGAGACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCGA
CCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATCCCCTACCTCGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAA
GGTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTCAGCTGGCCCGGCAACGACCGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTCG
AAATCAAGCGCACCGTCGACGGCGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCT
GGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACGTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCA
TGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCCAGCCCATGAGCCGCCAGGTGGTGGACGAGGTCAACTACAAGGACTAC
CAGGCCGTCACCCTGGCCTACCAGCACAACAACTCGGGCTTCGTCGGCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCA
GGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCCTACCCGCTCATCGGCAAGAGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAGA
AAAAGTTCCTCTGCGACAGGGTCATGTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTCA
CCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTATGCCAACTCCGCCCACGCGCTAGACATGAATTTCGAAGTCGACCCC
ATGGATGAGTCCACCCTTCTCTATGTTGTCTTCGAAGTCTTCGACGTCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCGC
GGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTGCGCACCCCCTTCTCGGCCGGTAACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTCT
TGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCCGGCGAGCAGGAGCTCAGGGCCATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCC
CTACTTCCTGGGCACCTTCGATAAGCGCTTCCCGGGATTCATGGCCCCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGT
CAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACC
TGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTTCTCGGACGAGCGCCTCAAGCAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGG
CCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGCCACCGAGGACCGCTGCGTCACCCTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGC
AGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCGGGCTCTTCTGCTGCATGTTCCTGCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACC
GCCCCATGGACAAGAACCCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGCCCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAG
GTGGAACCCACCCTGCGCCGCAACCAGGAGGCGCTCTACCGCTTCCTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCGC
TCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAGGCCACCGCCTTCGACCGCATGAATCAAGACATGTAAACCGTGTGTGT
ATGTTAAATGTCTTTAATAAACAGCACTTTCATGTTACACATGCATCTGAGATGATTTATTTAGAAATCGAA
AGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATGGCCCGCGGGCAGGGACACGTTGCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACT
TGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGGGCAGCGGGGTGTCGGGGAAGGAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAGT
TGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGGCGCGGAGATCTTGAAATCGCAGTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGG
AGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCGGGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTC
GCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAGGTCCTCGGCGTTGGCCATCCCGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTG
CCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGGGCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGG
CCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGTACATGGCCTTCATGAAAGCCTCCAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCT
TGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAGGACTTGCTAGAGAACTGGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGC
ACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGCCCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGC
CCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTCGCCACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTC
TGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCGCAGCTTGCCCTCGGCCTCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGC
GCACCCGGTGCACTCCCAGTTCTTGTGGGCGATCTGGGAATGCGCGTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGC
CCATCATGGTGGTCAGGGTCTTGTTGCTAGTGAAGGTCAGCGGAATGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACA
GGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGCTGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCC
ACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAGTCATGATTTCCATACCCTTCTCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCT

[0850]



GGCCGACCCCGTCACCACCAAGAACGGGGAAATCACCCTCAAGCTGGGAGAGGGGGTGGACCTCGATTCC
TCGGGAAAACTCATCTCCAACACGGCCACCAAGGCCGCCGCCCCTCTCAGTTTTTCCAACAACACCATTTCC
CTTAACATGGATCACCCCTTTTACACTAAAGATGGAAAATTATCCTTACAAGTTTCTCCACCATTAAATATA
CTGAGAACAAGCATTCTAAACACACTAGCTTTAGGTTTTGGATCAGGTTTAGGACTCCGTGGCTCTGCCTTG
GCAGTACAGTTAGTCTCTCCACTTACATTTGATACTGATGGAAACATAAAGCTTACCTTAGACAGAGGTTTG
CATGTTACAACAGGAGATGCAATTGAAAGCAACATAAGCTGGGCTAAAGGTTTAAAATTTGAAGATGGAG
CCATAGCAACCAACATTGGAAATGGGTTAGAGTTTGGAAGCAGTAGTACAGAAACAGGTGTTGATGATGCT
TACCCAATCCAAGTTAAACTTGGATCTGGCCTTAGCTTTGACAGTACAGGAGCCATAATGGCTGGTAACAA
AGAAGACGATAAACTCACTTTGTGGACAACACCTGATCCATCACCAAACTGTCAAATACTCGCAGAAAATG
ATGCAAAACTAACACTTTGCTTGACTAAATGTGGTAGTCAAATACTGGCCACTGTGTCAGTCTTAGTTGTAG
GAAGTGGAAACCTAAACCCCATTACTGGCACCGTAAGCAGTGCTCAGGTGTTTCTACGTTTTGATGCAAAC
GGTGTTCTTTTAACAGAACATTCTACACTAAAAAAATACTGGGGGTATAGGCAGGGAGATAGCATAGATGG
CACTCCATATACCAATGCTGTAGGATTCATGCCCAATTTAAAAGCTTATCCAAAGTCACAAAGTTCTACTAC
TAAAAATAATATAGTAGGGCAAGTATACATGAATGGAGATGTTTCAAAACCTATGCTTCTCACTATAACCC
TCAATGGTACTGATGACAGCAACAGTACATATTCAATGTCATTTTCATACACCTGGACTAATGGAAGCTATG
TTGGAGCAACATTTGGGGCTAACTCTTATACCTTCTCATACATCGCCCAAGAATGAACACTGTATCCCACCC
TGCATGCCAACCCTTCCCACCCCACTCTGTGGAACAAACTCTGAAACACAAAATAAAATAAAGTTCAAGTG
TTTTATTGATTCAACAGTTTTACAGGATTCGAGCAGTTATTTTTCCTCCACCCTCCCAGGACATGGAATACA
CCACCCTCTCCCCCCGCACAGCCTTGAACATCTGAATGCCATTGGTGATGGACATGCTTTTGGTCTCCACGT
TCCACACAGTTTCAGAGCGAGCCAGTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAAACCCTCCGGGCACTCCCGCATC
TGCACCTCACAGCTCAACAGCTGAGGATTGTCCTCGGTGGTCGGGATCACGGTTATCTGGAAGAAGCAGAA
GAGCGGCGGTGGGAATCATAGTCCGCGAACGGGATCGGCCGGTGGTGTCGCATCAGGCCCCGCAGCAGTC
GCTGCCGCCGCCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCAGGGGGTCCGGGTCCAGGGACTCCCTCAGCATGATGCCC
ACGGCCCTCAGCATCAGTCGTCTGGTGCGGCGGGCGCAGCAGCGCATGCGGATCTCGCTCAGGTCGCTGCA
GTACGTGCAACACAGAACCACCAGGTTGTTCAACAGTCCATAGTTCAACACGCTCCAGCCGAAACTCATCG
CGGGAAGGATGCTACCCACGTGGCCGTCGTACCAGATCCTCAGGTAAATCAAGTGGTGCCCCCTCCAGAAC
ACGCTGCCCACGTACATGATCTCCTTGGGCATGTGGCGGTTCACCACCTCCCGGTACCACATCACCCTCTGG
TTGAACATGCAGCCCCGGATGATCCTGCGGAACCACAGGGCCAGCACCGCCCCGCCCGCCATGCAGCGAA
GAGACCCCGGGTCCCGGCAATGGCAATGGAGGACCCACCGCTCGTACCCGTGGATCATCTGGGAGCTGAA
CAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGGCATATGCTCATGCATCTCTTCAGCACTCTCAACTCCTCGGGGGTCAA
AACCATATCCCAGGGCACGGGGAACTCTTGCAGGACAGCGAACCCCGCAGAACAGGGCAATCCTCGCACA
GAACTTACATTGTGCATGGACAGGGTATCGCAATCAGGCAGCACCGGGTGATCCTCCACCAGAGAAGCGC
GGGTCTCGGTCTCCTCACAGCGTGGTAAGGGGGCCGGCCGATACGGGTGATGGCGGGACGCGGCTGATCGT
GTTCGCGACCGTGTCATGATGCAGTTGCTTTCGGACATTTTCGTACTTGCTGTAGCAGAACCTGGTCCGGGC
GCTGCACACCGATCGCCGGCGGCGGTCTCGGCGCTTGGAACGCTCGGTGTTGAAATTGTAAAACAGCCACT
CTCTCAGACCGTGCAGCAGATCTAGGGCCTCAGGAGTGATGAAGATCCCATCATGCCTGATGGCTCTGATC
ACATCGACCACCGTGGAATGGGCCAGACCCAGCCAGATGATGCAATTTTGTTGGGTTTCGGTGACGGCGAG
CCTCGGGAACAACGATGAAGTAAATGCAAGCGGTGCGTTCCAGCATGGTTAGTTAGCTGATCTGTAGAAAA
AACAAAAATGAACATTAAACCATGCTAGCCTGGCGAACAGGTGGGTAAATCGTTCTCTCCAGCACCAGGCA
GGCCACGGGGTCTCCGGCGCGACCCTCGTAAAAATTGTCGCTATGATTGAAAACCATCACAGAGAGACGTT
CCCGGTGGCCGGCGTGAATGATTCGACAAGATGAATACACCCCCGGAACATTGGCGTCCGCGAGTGAAAA
AAAGCGCCCGAGGAAGCAATAAGGCACTACAATGCTCAGTCTCAAGTCCAGCAAAGCGATGCCATGCGGA
TGAAGCACAAAATTCTCAGGTGCGTACAAAATGTAATTACTCCCCTCCTGCACAGGCAGCAAAGCCCCCGA
TCCCTCCAGGTACACATACAAAGCCTCAGCGTCCATAGCTTACCGAGCAGCAGCACACAACAGGCGCAAG
AGTCAGAGAAAGGCTGAGCTCTAACCTGTCCACCCGCTCTCTGCTCAATATATAGCCCAGATCTACACTGA
CGTAAAGGCCAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAATAATCACACACGCCCAGCACACGCCCAGAAACCGGTG
ACACACTCAAAAAAATACGCGCACTTCCTCAAACGCCCAAAACTGCCGTCATTTCCGGGTTCCCACGCTAC
GTCATCAAAACACGACTTTCAAATTCCGTCGACCGTTAAAAACGTCACCCGCCCCGCCCCTAACGGTCGCC
CGTCTCTCAGCCAATCAGCGCCCCGCATCCCCAAATTCAAACACCTCATTTGCATATTAACGCGCACAAAA
AGTTTGAGGTATATTATTGATGATG

ChAdV68-GFP-E4결실됨 (서열번호: 58); 굵은 기울임체 =GFP 이식유전자

CATCaTCAATAATATACCTCAAACTTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAGGA
AGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGTTG
CGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGAA
ATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGCCA
TTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTATTT
GCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCCGC
GTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTCC
AGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACTT
TGAAAGTAGGGATAACAGGGTAATgacattgattattgactagttGttaaTAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAG
CCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCC
GCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGG
GTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATT
GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTCCTACTTGG
CAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGgTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGTGGA

[0851]

[0852]

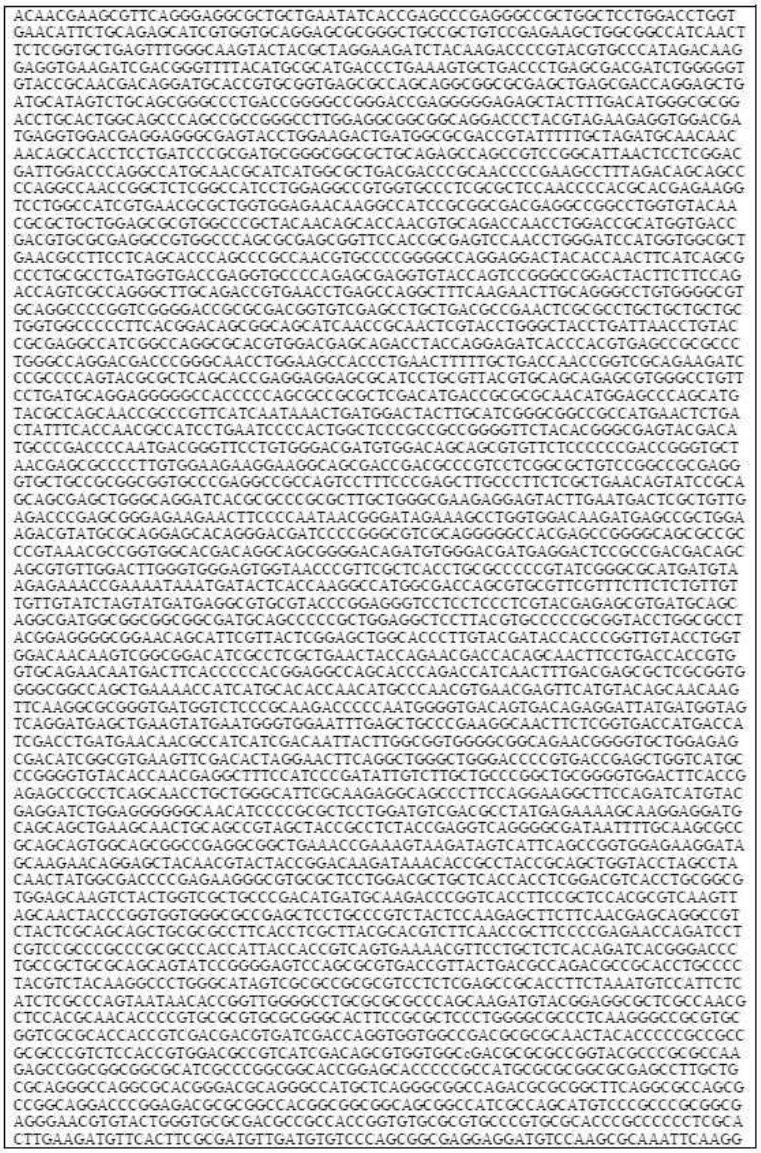
TAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAA
AATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACG
GTGGGAGGTCTATATAAGCAGAgcTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAACGCCATCCACGCTGTTTT
GACCTCCATAGAAGACACCGATCGCGcccacc
ATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAA
CGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCAT
CTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTT
CAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGA
GCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCT
GGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTA
CAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATC
CGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGC
CCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAGACCCCAACGAGAAGCGC
GATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAG
tgaGTTTAAACTCCCATTTAAATGTGAGGGTTAATGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTG
GACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTG
TAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGG
AGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAAAATAACTATAACGGTCCTAAGG
TAGCGAGTGAGTAGTGTTCTGGGGCGGGGGAGGACCTGCATGAGGGCCAGAATAACTGAAATCTGTGCTTT
TCTGTGTGTTGCAGCAGCATGAGCGGAAGCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTCAGCCCTTATCTGACGGG
GCGTCTCCCCTCCTGGGCGGGAGTGCGTCAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCCCGTGCAGC
CCGCGAACTCTTCAACCCTGACCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTCGTTGGACGCAGCTGCCGCCGCAGCTG
CTGCATCTGCCGCCAGCGCCGTGCGCGGAATGGCCATGGGCGCCGGCTACTACGGCACTCTGGTGGCCAAC
TCGAGTTCCACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTGTTGCTGCTGATGGCCCAGCTCGAGGC
CTTGACCCAGCGCCTGGGCGAGCTGACCCAGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGCAGACGCGGGCCGCGGTT
GCCACGGTGAAATCCAAATAAAAAATGAATCAATAAATAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAACACAGAG
TCTGAATCTTTATTTGATTTTTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTG
GATCTTTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGT
GGAGGTAGCTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTTGTAAATCACCCAGTCATAGCAGGGGCGC
AGGGCATGGTGTTGCACAATATCTTTGAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAGCCCTTTGGTGTAGGTGTT
TACAAATCTGTTGAGCTGGGAGGGATGCATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGAT
TGGCGATGTTACCGCCCAGATCCCGCCTGGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTG
CACTTGGGGAATTTATCATGCAACTTGGAAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCTTTGTGCCCGCC
CAGGTTTTCCATGCACTCATCCATGATGATGGCGATGGGCCCGTGGGCGGCGGCCTGGGCAAAGACGTTTC
GGGGGTCGGACACATCATAGTTGTGGTCCTGGGTGAGGTCATCATAGGCCATTTTAATGAATTTGGGGCGG
AGGGTGCCGGACTGGGGGACAAAGGTCCCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCCTCACAGATCTGCATCTCC
CAGGCTTTGAGCTCGGAGGGGGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAACACGGTTTCCGGGGCGG
GGGAGATGAGCTGGGCCGAAAGCAAGTTCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAGCCGGTGGGGCCGTAGAT
GACCCCGATGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCTCCCGGAGGAGGGGGGCC
ACCTCGTTCATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCAGTTCCGCCAGGAGGCGCTCTCCCCCCAGG
GATAGGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAG
GGTTTGTTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGAC
CTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGACGGCTGCGGGAGTAGGGCACCAGACGATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGG
GTCCGGTCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGCGCGCCGGG
CTGGGCGCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGGCTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTCCCGATCGGCGCCCTGCG
CGTCGGCCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGC
TTACCTTTGGAAGTCTGCCCGCAGGCGGGACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGA
AGACGGACTCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGCAGTGGGCGCAGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGT
GAGGTCGGGCTGGTCGGGGTCAAAAACCAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTTTGGTCTCC
ATGAGCTCGTGTCCCCGCTGGGTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACCGACTTTATGGGCCGGTC
CTCGAGCGGTGTGCCGCGGTCCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCCACTCCGAGACGAAAGCCCGGGTCCAGG
CCAGCACGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTCGTTGTCCACCAGCGGGTCCACCTTTTCCAGGGTA
TGCAAACACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGTGACCGGG
GGTCCCGGCCGGGGGGGTATAAAAGGGTGCGGGTCCCTGCTCGTCCTCACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCA
GGAGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGTCAGTT
TCTAGAAACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCGGCGGAGATGCCTTTCAAGAGCCCCTCGTCCATCTG
GTCAGAAAAGACGATCTTTTTGTTGTCGAGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGGAGCT
TGGCGATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTTCCTTGTCGGCGCGCTCCTTGGCGGCGATGTTGAGCTGCACGT
ACTCGCGCGCCACGCACTTCCATTCGGGGAAGACGGTGGTCAGCTCGTCGGGCACGATTCTGACCTGCCAG
CCCCGATTATGCAGGGTGATGAGGTCCACACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCATTAGTCCAGCA
GAGGCGTCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCCAGCATGACCTCGTCGGGGGGGTCGGCA
TCGATGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGGTCGGGGTCAAAGTAGCTGATGGAAGTGGCCAGATCGTCCAGGG
CAGCTTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTGCCCCAGGGCATGGGATG
GGTAAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGAGGATGCCGATGTAG
GTGGGGTAGCAGCGCCCCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGGCGAGGA
GCCCCGGGCCCAGGTTGGTGCGACTGGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGGAAAATGGCATGCGAG

[0853]



TTGGAGGAGATGGTGGGCCTTTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGTCCGACCGAGTCGCGGATGA
AGTGGGCGTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACTAGGACGTCCAGAGCGCAGTAGTC
GAGGGTCTCCTGGATGATGTCATACTTGAGCTGTCCCTTTTGTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGAAGGAACTC
TTCGCGGTCCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGGAACCCGTCCTGATCTGCACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGA
ACTGGTTGACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGGGCGGCCTTGCGC
AGGGAGGTGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTCCCTGACCATGACCTTGAGGAACTGGTGCTTGAAGTCGATATC
GTCGCAGCCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAG
TAACATCGTTGAAGAGGATCTTGCCCGCGCGGGGCATAAAGTTGCGAGTGATGCGGAAAGGTTGGGGCAC
CTCGGCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCCACGA
TGTAGAGTTCCACGAATCGCGGACGGCCCTTGACGTGGGGCAGTTTCTTGAGCTCCTCGTAGGTGAGCTCGT
CGGGGTCGCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGCGCCCAGTCGGCGAGATGGGGGTTGGCGCGGAGGAAGGAAGT
CCAGAGATCCACGGCCAGGGCGGTTTGCAGACGGTCCCGGTACTGACGGAACTGCTGCCCGACGGCCATTT
TTTCGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCCGTGCCAGCGATCCCATTTGAGCTGGAGGGCGAG
ATCGAGGGCGAGCTCGACGAGCCGGTCGTCCCCGGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGACGAGCTGC
TTGCCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGGAAGAGCCTTTCGGTGCGAGGATG
CGAGCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAATTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAG
AAATGCCGACGGCGCGCCGAACACTCGTGCTTGTGTTTATACAAGCGGCCACAGTGCTCGCAACGCTGCAC
GGGATGCACGTGCTGCACGAGCTGTACCTGAGTTCCTTTGACGAGGAATTTCAGTGGGAAGTGGAGTCGTG
GCGCCTGCATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGGTGGTCGGCCTGGCCCTCTTCTGCCTCGATGGTGGTCATGC
TGACGAGCCCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGACCTCGGCGCGAGCGGGTCGGAGAGCGAGGACGAGGGCGC
GCAGGCCGGAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGCTGCGGAGTCAGGTCAGTGGGCAGCGGCGGCGCGCGGTT
GACTTGCAGGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGAGGTCCAGATGGTACTTGATCTCCACCGCGCCATTGGTGG
CGACGTCGATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCTGGGGTGTGACCACCGTCCCCCGTTTCTTCTTGGGCGGCT
GGGGCGACGGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTAGAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGCCGGGCGGCAGGGGC
GGCTCGGGGCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGGCACGTCGGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCG
CCCGGAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAGGC
CACGGGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCCT
GCCGCAGGATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTCCTGGTAGGCGATCTCGGTCATGAACTGCTCGATCTCCT
CCTCTTGAAGGTCTCCGCGGCCGGCGCGCTCCACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGGCCCATGAGC
TGCGAGAAGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGACGCCCTCGGGATCGCgGGC
GCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGAGGCGCTGG
TAGAGGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCAGCGGCGGAGCGGCA
TCTCGCTGACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTCCATGGCCTCGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAAAC
TGGGAGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGCGCGCA
CCTCGCGCTCGAAGGCCCCCGGGAGTTCCTCCACTTCCTCTTCTTCCTCCTCCACTAACATCTCTTCTACTTC
CTCCTCAGGCGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCTGCGTCGCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCGATG
AAGCGCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGCCCGTCCTCGCGGGGCCG
CAGCGTGAAGACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCCGGGGGGGTCCCCGTTGGGCAGGGAGAGGGCGCTG
ACGATGCATCTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCGCGCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATC
TGAAAACCGCTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACGGTTTCTTCTGGCG
GGTCATGTTGGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGATGAAGTTGAAATAGGCGGTTCTGAGACGG
CGGATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCCGGCTTGCTGGATGCGCAGACGGTCGGCCATGCCCCA
GGCGTGGTCCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGTAGTCCTGCATGAGCCGCTCCACGGGCACCTCCTCCTC
GCCCGCGCGGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAGCCGCGCTGGGGCTGGACGAGCGCCAGGTCGGCGACG
ACGCGCTCGGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGGTGAGGGTGGTCTGGAAGTCATCAAAGTCGACGAAGC
GGTGGTAGGCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCC
GGACGCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGTAGGCGCGCGTGTCGAAGATGTAGTCGTTGCAGGTGCG
CACCAGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCTCGGTGGCG
GGGGCGCCGGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTGCGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGAT
GCCGGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAG
TAGTTCATGGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGGCGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTATACGGGCAAAAACGA
AAGCGGTCAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTACCCCGGTT
CGAATCTCGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAAGCCTGCACC
AACCCTCCAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTGCAACTTTTTTTTGGAGGCCGGATGAGACTAGTAAGCGCG
GAAAGCGGCCGACCGCGATGGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAGAATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGC
CCCGGTTCGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTAACGAGGGCGTGGCTGCCCCGTCGTTTCCAAGACCCCATA
GCCAGCCGACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCCCCTCTTTTGTTTTGTTTGTTTTTGCCAGATGCATCCCGTAC
TGCGGCAGATGCGCCCCCACCACCCTCCACCGCAACAACAGCCCCCTCCACAGCCGGCGCTTCTGCCCCCG
CCCCAGCAGCAACTTCCAGCCACGACCGCCGCGGCCGCCGTGAGCGGGGCTGGACAGAGTTATGATCACC
AGCTGGCCTTGGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGCCTGGGGGCGTCGTCGCCGGAGCGGCACCCGCGCGT
GCAGATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACGTGCCCAAGCAGAACCTGTTCAGAGACAGGAGCGGCGAG
GAGCCCGAGGAGATGCGCGCGGCCCGGTTCCACGCGGGGCGGGAGCTGCGGCGCGGCCTGGACCGAAAGA
GGGTGCTGAGGGACGAGGATTTCGAGGCGGACGAGCTGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCGCACGTGGC
CGCGGCCAACCTGGTCACGGCGTACGAGCAGACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTCCAAAAATCCTTCAAC
AACCACGTGCGCACCCTGATCGCGCGCGAGGAGGTGACCCTGGGCCTGATGCACCTGTGGGACCTGCTGGA
GGCCATCGTGCAGAACCCCACCAGCAAGCCGCTGACGGCGCAGCTGTTCCTGGTGGTGCAGCATAGTCGGG

[0854]



ACAACGAAGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTCCTGGACCTGGT
GAACATTCTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGCGCGGGCTGCCGCTGTCCGAGAAGCTGGCGGCCATCAACT
TCTCGGTGCTGAGTTTGGGCAAGTACTACGCTAGGAAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCCCATAGACAAG
GAGGTGAAGATCGACGGGTTTTACATGCGCATGACCCTGAAAGTGCTGACCCTGAGCGACGATCTGGGGGT
GTACCGCAACGACAGGATGCACCGTGCGGTGAGCGCCAGCAGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCAGGAGCTG
ATGCATAGTCTGCAGCGGGCCCTGACCGGGGCCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACATGGGCGCGG
ACCTGCACTGGCAGCCCAGCCGCCGGGCCTTGGAGGCGGCGGCAGGACCCTACGTAGAAGAGGTGGACGA
TGAGGTGGACGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGATGGCGCGACCGTATTTTTGCTAGATGCAACAAC
AACAGCCACCTCCTGATCCCGCGATGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGAC
GATTGGACCCAGGCCATGCAACGCATCATGGCGCTGACGACCCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAGCC
CCAGGCCAACCGGCTCTCGGCCATCCTGGAGGCCGTGGTGCCCCTCGCGCTCCAACCCCACGCACGAGAAGG
TCCTGGCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGAACAAGGCCATCCGCGGCGACGAGGCCGGCCTGGTGTACAA
CGCGCTGCTGGAGCGCGTGGCCCGCTACAACAGCACCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGCATGGTGACC
GACGTGCGCGAGGCCGTGGCCCAGCGCGAGCGGTTCCACCGCGAGTCCAACCTGGGATCCATGGTGGCGCT
GAACGCCTTCCTCAGCACCCAGCCCGCCAACGTGCCCCGGGGCCAGGAGGACTACACCAACTTCATCAGCG
CCCTGCGCCTGATGGTGACCGAGGTGCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCCGGGCCGGACTACTTCTTCCAG
ACCAGTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACTTGCAGGGCCTGTGGGGCGT
GCAGGCCCCGGTCGGGGACCGCGCGACGGTGTCGAGCCTGCTGACGCCGAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGC
TGGTGGCCCCCTTCACGGACAGCGGCAGCATCAACCGCAACTCGTACCTGGGCTACCTGATTAACCTGTAC
CGCGAGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGACGAGCAGACCTACCAGGAGATCACCCACGTGAGCCGCGCCC
TGGGCCAGGACGACCCGGGCAACCTGGAAGCCACCCTGAACTTTTTGCTGACCAACCGGTCGCAGAAGATC
CCGCCCCAGTACGCGCTCAGCACCGAGGAGGAGCGCATCCTGCGTTACGTGCAGCAGAGCGTGGGCCTGTT
CCTGATGCAGGAGGGGGCCACCCCCAGCGCCGCGCTCGACATGACCGCGCGCAACATGGAGCCCAGCATG
TACGCCAGCAACCGCCCGTTCATCAATAAACTGATGGACTACTTGCATCGGGCGGCCGCCATGAACTCTGA
CTATTTCACCAACGCCATCCTGAATCCCCACTGGCTCCCGCCGCCGGGGTTCTACACGGGCGAGTACGACA
TGCCCGACCCCAATGACGGGTTCCTGTGGGACGATGTGGACAGCAGCGTGTTCTCCCCCCGACCGGGTGCT
AACGAGCGCCCCTTGTGGAAGAAGGAAGGCAGCGACCGACGCCCGTCCTCGGCGCTGTCCGGCCGCGAGG
GTGCTGCCGCGGCGGTGCCCGAGGCCGCCAGTCCTTTCCCGAGCTTGCCCTTCTCGCTGAACAGTATCCGCA
GCAGCGAGCTGGGCAGGATCACGCGCCCGCGCTTGCTGGGCGAAGAGGAGTACTTGAATGACTCGCTGTTG
AGACCCGAGCGGGAGAAGAACTTCCCCAATAACGGGATAGAAAGCCTGGTGGACAAGATGAGCCGCTGGA
AGACGTATGCGCAGGAGCACAGGGACGATCCCCGGGCGTCGCAGGGGGCCACGAGCCGGGGCAGCGCCGC
CCGTAAACGCCGGTGGCACGACAGGCAGCGGGGACAGATGTGGGACGATGAGGACTCCGCCGACGACAGC
AGCGTGTTGGACTTGGGTGGGAGTGGTAACCCGTTCGCTCACCTGCGCCCCCGTATCGGGCGCATGATGTA
AGAGAAACCGAAAATAAATGATACTCACCAAGGCCATGGCGACCAGCGTGCGTTCGTTTCTTCTCTGTTGT
TGTTGTATCTAGTATGATGAGGCGTGCGTACCCGGAGGGTCCTCCTCCCTCGTACGAGAGCGTGATGCAGC
AGGCGATGGCGGCGGCGGCGATGCAGCCCCCGCTGGAGGCTCCTTACGTGCCCCCGCGGTACCTGGCGCCT
ACGGAGGGGCGGAACAGCATTCGTTACTCGGAGCTGGCACCCTTGTACGATACCACCCGGTTGTACCTGGT
GGACAACAAGTCGGCGGACATCGCCTCGCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAACTTCCTGACCACCGTG
GTGCAGAACAATGACTTCACCCCCACGGAGGCCAGCACCCAGACCATCAACTTTGACGAGCGCTCGCGGTG
GGGCGGCCAGCTGAAAACCATCATGCACACCAACATGCCCAACGTGAACGAGTTCATGTACAGCAACAAG
TTCAAGGCGCGGGTGATGGTCTCCCGCAAGACCCCCAATGGGGTGACAGTGACAGAGGATTATGATGGTAG
TCAGGATGAGCTGAAGTATGAATGGGTGGAATTTGAGCTGCCCGAAGGCAACTTCTCGGTGACCATGACCA
TCGACCTGATGAACAACGCCATCATCGACAATTACTTGGCGGTGGGGCGGCAGAACGGGGTGCTGGAGAG
CGACATCGGCGTGAAGTTCGACACTAGGAACTTCAGGCTGGGCTGGGACCCCGTGACCGAGCTGGTCATGC
CCGGGGTGTACACCAACGAGGCTTTCCATCCCGATATTGTCTTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACCG
AGAGCCGCCTCAGCAACCTGCTGGGCATTCGCAAGAGGCAGCCCTTCCAGGAAGGCTTCCAGATCATGTAC
GAGGATCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTGGATGTCGACGCCTATGAGAAAAGCAAGGAGGATG
CAGCAGCTGAAGCAACTGCAGCCGTAGCTACCGCCTCTACCGAGGTCAGGGGCGATAATTTTGCAAGCGCC
GCAGCAGTGGCAGCGGCCGAGGCGGCTGAAACCGAAAGTAAGATAGTCATTCAGCCGGTGGAGAAGGATA
GCAAGAACAGGAGCTACAACGTACTACCGGACAAGATAAACACCGCCTACCGCAGCTGGTACCTAGCCTA
CAACTATGGCGACCCCGAGAAGGGCGTGCGCTCCTGGACGCTGCTCACCACCTCGGACGTCACCTGCGGCG
TGGAGCAAGTCTACTGGTCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCGGTCACCTTCCGCTCCACGCGTCAAGTT
AGCAACTACCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTCCTGCCCGTCTACTCCAAGAGCTTCTTCAACGAGCAGGCCGT
CTACTCGCAGCAGCTGCGCGCCTTCACCTCGCTTACGCACGTCTTCAACCGCTTCCCCGAGAACCAGATCCT
CGTCCGCCCGCCCGCGCCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTCCTGCTCTCACAGATCACGGGACCC
TGCCGCTGCGCAGCAGTATCCGGGGAGTCCAGCGCGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGCCCC
TACGTCTACAAGGCCCTGGGCATAGTCGCGCCCGCGCGTCCTCTCGAGCCGCACCTTCTAAATGTCCATTCTC
ATCTCGCCCAGTAATAACACCGGTTGGGGCCTGCGCGCGCCCAGCAAGATGTACGGAGGCGCTCGCCAACG
CTCCACGCAACACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCTCCCTGGGGCGCCCTCAAGGGCCGCGTGC
GGTCGCGCACCACCGTCGACGACGTGATCGACCAGGTGGTGGCCGACGCGCGCAACTACACCCCCGCCGCC
GCGCCCGTCTCCACCGTGGACGCCGTCATCGACAGCGTGGTGGCcGACGCGCGCCGGTACGCCCGCGCCAA
GAGCCGGCGGCGGCGCATCGCCCGGCGGCACCGGAGCACCCCCGCCATGCGCGCGGCGCGAGCCTTGCTG
CGCAGGGCCAGGCGCACGGGACGCAGGGCCATGCTCAGGGCGGCCAGACGCGCGGCTTCAGGCGCCAGCG
CCGGCAGGACCCGGAGACGCGCGGCCACGGCGGCGGCAGCGGCCATCGCCAGCATGTCCCGCCCGCGGCG
AGGGAACGTGTACTGGGTGCGCGACGCCGCCACCGGTGTGCGCGTGCCCGTGCGCACCCGCCCCCCTCGCA
CTTGAAGATGTTCACTTCGCGATGTTGATGTGTCCCAGCGGCGAGGAGGATGTCCAAGCGCAAATTCAAGG

[0855]



AAGAGATGCTCCAGGTCATCGCGCCTGAGATCTACGGCCCTGCGGTGGTGAAGGAGGAAAGAAAGCCCCG
CAAAATCAAGCGGGTCAAAAAGGACAAAAAGGAAGAAGAAAGTGATGTGGACGGATTGGTGGAGTTTGTG
CGCGAGTTCGCCCCCCGGCGGCGCGTGCAGTGGCGCGGGCGGAAGGTGCAACCGGTGCTGAGACCCGGCA
CCACCGTGGTCTTCACGCCCGGCGAGCGCTCCGGCACCGCTTCCAAGCGCTCCTACGACGAGGTGTACGGG
GATGATGATATTCTGGAGCAGGCGGCCGAGCGCCTGGGCGAGTTTGCTTACGGCAAGCGCAGCCGTTCCGC
ACCGAAGGAAGAGGCGGTGTCCATCCCGCTGGACCACGGCAACCCCACGCCGAGCCTCAAGCCCGTGACC
TTGCAGCAGGTGCTGCCGACCGCGGCGCCCGCGCCGGGGGTTCAAGCGCGAGGGCGAGGATCTGTACCCCA
CCATGCAGCTGATGGTGCCCAAGCGCCAGAAGCTGGAAGACGTGCTGGAGACCATGAAGGTGGACCCGGA
CGTGCAGCCCGAGGTCAAGGTGCGGCCCATCAAGCAGGTGGCCCCGGGCCTGGGCGTGCAGACCGTGGAC
ATCAAGATTCCCACGGAGCCCATGGAAACGCAGACCGAGCCCATGATCAAGCCCAGCACCAGCACCATGG
AGGTGCAGACGGATCCCTGGATGCCATCGGCTCCTAGTCGAAGACCCCGGCGCAAGTACGGCGCGGCCAG
CCTGCTGATGCCCAACTACGCGCTGCATCCTTCCATCATCCCCACGCCGGGCTACCGCGGCACGCGCTTCTA
CCGCGGTCATACCAGCAGCCGCCGCCGCAAGACCACCACTCGCCGCCGCCGTCGCCGCACCGCCGCTGCAA
CCACCCCTGCCGCCCTGGTGCGGAGAGTGTACCGCCGCGGCCGCGCACCTCTGACCCTGCCGCGCGCGCGC
TACCACCCGAGCATCGCCATTTAAACTTTCGCCGCTTTGCAGATCAATGGCCCTCACATGCCGCCTTCGCGT
TCCCATTACGGGCTACCGAGGAAGAAAACCGCGCCGTAGAAGGCTGGCGGGGAACGGGATGCGTCGCCAC
CACCACCGGCGGCGGCGCGCCATCAGCAAGCGGTTGGGGGGAGGCTTCCTGCCCGCGCTGATCCCCATCAT
CGCCGCGGCGATCGGGGCGATCCCCGGCATTGCTTCCGTGGCGGTGCAGGCCTCTCAGCGCCACTGAGACA
CACTTGGAAACATCTTGTAATAAACCaATGGACTCTGACGCTCCTGGTCCTGTGATGTGTTTTCGTAGACAG
ATGGAAGACATCAATTTTTCGTCCCTGGCTCCGCGACACGGCACGCGGCCGTTCATGGGCACCTGGAGCGA
CATCGGCACCAGCCAACTGAACGGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTCTCTGGAGCGGGCTTAAGAATTTCG
GGTCCACGCTTAAAACCTATGGCAGCAAGGCGTGGAACAGCACCACAGGGCAGGCGCTGAGGGATAAGCT
GAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTCGATGGGCTCGCCTCGGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTG
GCCAACCAGGCCGTGCAGCGGCAGATCAACAGCCGCCTGGACCCGGTGCCGCCCGCCGGCTCCGTGGAGA
TGCCGCAGGTGGAGGAGGAGCTGCCTCCCCTGGACAAGCGGGGCGAGAAGCGACCCCGCCCCGATGCGGA
GGAGACGCTGCTGACGCACACGGACGAGCCGCCCCCGTACGAGGAGGCGGTGAAACTGGGTCTGCCCACC
ACGCGGCCCATCGCGCCCCTGGCCACCGGGGTGCTGAAACCCGAAAAGCCCGCGACCCTGGACTTGCCTCC
TCCCCAGCCTTCCCGCCCCTCTACAGTGGCTAAGCCCCTGCCGCCGGTGGCCGTGGCCCGCGCGCGACCCG
GGGGCACCGCCCGCCCTCATGCGAACTGGCAGAGCACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGAGTGCAGAG
TGTGAAGCGCCGCCGCTGCTATTAAACCTACCGTAGCGCTTAACTTGCTTGTCTGTGTGTGTATGTATTATG
TCGCCGCCGCCGCTGTCCACCAGAAGGAGGAGTGAAGAGGCGCGTCGCCGAGTTGCAAGATGGCCACCCC
ATCGATGCTGCCCCAGTGGGCGTACATGCACATCGCCGGACAGGACGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTC
TGGTGCAGTTTGCCCGCGCCACAGACACCTACTTCAGTCTGGGGAACAAGTTTAGGAACCCCACGGTGGCG
CCCACGCACGATGTGACCACCGACCGCAGCCAGCGGCTGACGCTGCGCTTCGTGCCCGTGGACCGCGAGGA
CAACACCTACTCGTACAAAGTGCGCTACACGCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCAGCA
CCTACTTTGACATCCGCGGCGTGCTGGATCGGGGCCCTAGCTTCAAACCCTACTCCGGCACCGCCTACAAC
AGTCTGGCCCCCAAGGGAGCACCCAACACTTGTCAGTGGACATATAAAGCCGATGGTGAAACTGCCACAG
AAAAAACCTATACATATGGAAATGCACCCGTGCAGGGCATTAACATCACAAAAGATGGTATTCAACTTGGA
ACTGACACCGATGATCAGCCAATCTACGCAGATAAAACCTATCAGCCTGAACCTCAAGTGGGTGATGCTGA
ATGGCATGACATCACTGGTACTGATGAAAAGTATGGAGGCAGAGCTCTTAAGCCTGATACCAAAATGAAGC
CTTGTTATGGTTCTTTTGCCAAGCCTACTAATAAAGAAGGAGGTCAGGCAAATGTGAAAACAGGAACAGGC
ACTACTAAAGAATATGACATAGACATGGCTTTCTTTGACAACAGAAGTGCGGCTGCTGCTGGCCTAGCTCC
AGAAATTGTTTTGTATACTGAAAATGTGGATTTGGAAACTCCAGATACCCATATTGTATACAAAGCAGGCA
CAGATGACAGCAGCTCTTCTATTAATTTGGGTCAGCAAGCCATGCCCAACAGACCTAACTACATTGGTTTCA
GAGACAACTTTATCGGGCTCATGTACTACAACAGCACTGGCAATATGGGGGTGCTGGCCGGTCAGGCTTCT
CAGCTGAATGCTGTGGTTGACTTGCAAGACAGAAACACCGAGCTGTCCTACCAGCTCTTGCTTGACTCTCTG
GGTGACAGAACCCGGTATTTCAGTATGTGGAATCAGGCGGTGGACAGCTATGATCCTGATGTGCGCATTAT
TGAAAATCATGGTGTGGAGGATGAACTTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGATGCTGTTGGCAGAACAGATAC
TTATCAGGGAATTAAGGCTAATGGAACTGATCAAACCACATGGACCAAAGATGACAGTGTCAATGATGCTA
ATGAGATAGGCAAGGGTAATCCATTCGCCATGGAAATCAACATCCAAGCCAACCTGTGGAGGAACTTCCTC
TACGCCAACGTGGCCCTGTACCTGCCCGACTCTTACAAGTACACGCCGGCCAATGTTACCCTGCCCACCAA
CACCAACACCTACGATTACATGAACGGCCGGGTGGTGGCGCCCTCGCTGGTGGACTCCTACATCAACATCG
GGGCGCGCTGGTCGCTGGATCCCATGGACAACGTGAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGGCTGCGC
TACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAATTTTTCGCC
ATCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCGGGTCCTACACCTACGAGTGGAACTTCCGCAAGGACGTCAACATGAT
CCTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACCTGCGCACGGACGGGGCCTCCATCTCCTTCACCAGCATCAACCTCT
ACGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACACCAAC
GACCAGTCCTTCAACGACTACCTCTCGGCGGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAACGCCACCAACGT
GCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCCTTCCGCGGCTGGTCCTTCACGCGTCTCAAGACCAAGGA
GACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCGACCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATCCCCTACCTCGACGGCAC
CTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTCAGCTGGCCCGGCAACGA
CCGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACGGCGAGGGCTACAACGTGGCCCAG
TGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTA
CGTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCCAGCCCATGAGCCGCCAGGTGG
TGGACGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTCACCCTGGCCTACCAGCACAACAACTCGGGCTTCGTC
GGCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCCTACCCGCTCATCGGCAA

[0856]


GAGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGACAGGGTCATGTGGCGCATCCCCTTCTCCA
GCAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTCACCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTATGCCAACTCCGCCCACGCG
CTAGACATGAATTTCGAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCCTTCTCTATGTTGTCTTCGAAGTCTTCGAC
GTCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCGCGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTGCGCACCCCCTTCTCGGCCGG
TAACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTCTTGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCCGGCGAGCAGGAGCTCAGGGC
CATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCCTGGGCACCTTCGATAAGCGCTTCCCGGGATTCATGGC
CCCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCC
TTCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACCTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTTCTCGGACGAGCGCCTCAAG
CAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGCCACCGAGGACCGCTGCGTCAC
CCTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCGGGCTCTTCTGCTGCATGTTCCT
GCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACCGCCCCATGGACAAGAACCCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGC
CCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAGGTGGAACCCACCCTGCGCCGCAACCAGGAGGCGCTCTACCGCTTC
CTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCGCTCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAGGCCACCGCCTTCGACCGCATG
AATCAAGACATGTAAACCGTGTGTGTATGTTAAATGTCTTTAATAAACAGCACTTTCATGTTACACATGCAT
CTGAGATGATTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATGGCCCGCGGGCAGGGACACGTT
GCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACTTGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGGGCAGCGGGGTGTCGGGGAAG
GAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAGTTGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGGCGCGGAGATCTTGAAATCGCA
GTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGGAGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCG
GGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTCGCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAGGTCCTCGGCGTTGGCCATCC
CGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGGGCTTGTGGTTGCAATCGCAG
TGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGTACATGGCCTTCATGAAAGCCTC
CAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCTTGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAGGACTTGCTAGAGAACT
GGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGCACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGC
CCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGCCCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTCGCC
ACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCGCAGCTTGCCCTCGGCC
TCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGCGCACCCGGTGCACTCCCAGTTCTTGTGGGCGATCTGGGAATGCGC
GTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTGGTCAGGGTCTTGTTGCTAGTGAAGGTCAGCGGAA
TGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACAGGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGC
TGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCCACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAGTCATGATTTCCATACCCTTC
TCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCTCATAGGGTTCTTCACCATCATCTTAGCGCTAGCAGCCGCGGCCAG
GGGGTCGCTCTCGTCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTGCCGTCCTTCTCGGTGATCCGCACCGGGGGGTAGCT
GAAGCCCACGGCCGCCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGTCCTGGCTGACGTCCTGCAGGAC
CACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTTCTTGGGCGGCAGCGGCGGCGGAGATGTTGGAGATGGCGAGGGGG
AGCGCGAGTTCTCGCTCACCACTACTATCTCTTCCTCTTCTTGGTCCGAGGCCACGCGGCGGTAGGTATGTC
TCTTCGGGGGCAGAGGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCCGCCGCGACTTGGCGGATGGCTGGCAGAGCCCCTT
CCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCCGGCGGCGCTCTGACTGACTTCCTCCGCGGCCGGCCATTGTGTTCTCCTAG
GGAGGAACAACAAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACCTCGCCATCTGCCCCCACCGCCGACGAGAAGC
AGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCCGCCCAGCCCCGCCACCTCCGACGCGGCCGTCCCAGA
CATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTATGTGACGCCCGCGGAGCACGAGGAGGAG
CTGGCAGTGCGCTTTTCACAAGAAGAGATACACCAAGAACAGCCAGAGCAGGAAGCAGAGAATGAGCAGA
GTCAGGCTGGGCTCGAGCATGACGGCGACTACCTCCACCTGAGCGGGGGGGAGGACGCGCTCATCAAGCA
TCTGGCCCGGCAGGCCACCATCGTCAAGGATGCGCTGCTCGACCGCACCGAGGTGCCCCTCAGCGTGGAGG
AGCTCAGCCGCGCCTACGAGTTGAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCCCAAGCGCCAGCCCAATGGCACC
TGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCGAGGCCCTGGCCACCTACCACATC
TTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCCGTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGACGCCCTTTTCAACCTG
GGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCCAAGATCTTCGAGGGTCTGGGCAG
CGACGAGACTCGGGCCGCGAACGCTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGAGCATGAGCACCACAGCGCCCTGGTC
GAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGGCTGGCGGTGCTCAAACGCACGGTCGAGCTGACCCATTTCGCCTACCC
GGCTCTGAACCTGCCCCCCAAAGTCATGAGCGCGGTCATGGACCAGGTGCTCATCAAGCGCGCGTCGCCCA
TCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGTGGTCAGCGACGAGCAGCTGGCCCG
GTGGCTGGGTCCTAATGCTAGTCCCCAGAGTTTGGAAGAGCGGCGCAAACTCATGATGGCCGTGGTCCTGG
TGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGACCCTGCGCAAGGTCGAGGAGAAC
CTGCACTACCTCTTCAGGCACGGGTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTGACCAACCT
GGTCTCCTACATGGGCATCTTGCACGAGAACCGCCTGGGGCAGAACGTGCTGCACACCACCCTGCGCGGGG
AGGCCCGGCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTCTACCTCTGCCACACCTGGCAGACGGGCATGGGC
GTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAGCTCCTGCAGAAGAACCTCAAGG
GTCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGCACCACCGCCTCGGACCTGGCCGACCTCATTTTCCCCGAGCGCCTC
AGGCTGACGCTGCGCAACGGCCTGCCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTGCAAAACTTTCGCTCTTTCATC
CTCGAACGCTCCGGAATCCTGCCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGACTTCGTGCCGCTGACCTTCCGC
GAGTGCCCCCCGCCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGGCCAACTACCTGGCCTACCACTCGGA
CGTGATCGAGGACGTCAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCGCACC
GCTCCCTGGCCTGCAACCCCCAGCTGCTGAGCGAGACCCAGATCATCGGCACCTTCGAGTTGCAAGGGCCC
AGCGAAGGCGAGGGTTCAGCCGCCAAGGGGGGTCTGAAACTCACCCCGGGGCTGTGGACCTCGGCCTACT
TGCGCAAGTTCGTGCCCGAGGACTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGAGGACCAATCCCATCCGCCC
AAGGCCGAGCTGTCGGCCTGCGTCATCACCCAGGGGGCGATCCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAGAAATC
CCGCCAAGAATTCTTGCTGAAAAAGGGCCGCGGGGTCTACCTCGACCCCCAGACCGGTGAGGAGCTCAACC

[0857]


CCGGCTTCCCCCAGGATGCCCCGAGGAAACAAGAAGCTGAAAGTGGAGCTGCCGCCCGTGGAGGATTTGG
AGGAAGACTGGGAGAACAGCAGTCAGGCAGAGGAGGAGGAGGATGGAGGAAGACTGGGACAGCACTCAGG
CAGAGGAGGACAGCCTGCAAGACAGTCTGGAGGAAGACGAGGAGGAGGCAGAGGAGGAGGTGGAAGAAG
CAGCCGCCGCCAGACCGTCGTCCTCGGCGGGGGAGAAAGCAAGCAGCACGGATACCATCTCCGCTCCGGG
TCGGGGTCCCGCTCGACCACACAGTAGATGGGACGAGACCGGACGATTCCCGAACCCCACCACCCAGACC
GGTAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCCTGGCGGGGGCACAAAAACGCCATCGTCTCCTGCTTGCAGG
CCTGCGGGGGCAACATCTCCTTCACCCGGCGCTACCTGCTCTTCCACCGCGGGGTGAACTTTCCCCGCAACA
TCTTGCATTACTACCGTCACCTCCACAGCCCCTACTACTTCCAAGAAGAGGCAGCAGCAGCAGAAAAAGAC
CAGCAGAAAACCAGCAGCTAGAAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGGTGGACTGAGGATCGCGGCGAACGA
GCCGGCGCAAACCCGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTTCCCACCCTCTATGCCATCTTCCAGCAGAGTCGGG
GGCAGGAGCAGGAACTGAAAGTCAAGAACCGTTCTCTGCGCTCGCTCACCCGCAGTTGTCTGTATCACAAG
AGCGAAGACCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTACTGCGCGCTCACTCT
TAAAGAGTAGCCCGCGCCCGCCCAGTCGCAGAAAAAGGCGGGAATTACGTCACCTGTGCCCTTCGCCCTAG
CCGCCTCCACCCATCATCATGAGCAAAGAGATTCCCACGCCTTACATGTGGAGCTACCAGCCCCAGATGGG
CCTGGCCGCCGGTGCCGCCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCCCGCGATGATCT
CACGGGTGAATGACATCCGCGCCCACCGAAACCAGATACTCCTAGAACAGTCAGCGCTCACCGCCACGCCC
CGCAATCACCTCAATCCGCGTAATTGGCCCGCCGCCCTGGTGTACCAGGAAATTCCCCAGCCCACGACCGT
ACTACTTCCGCGAGACGCCCAGGCCGAAGTCCAGCTGACTAACTCAGGTGTCCAGCTGGCGGGCGGCGCCA
CCCTGTGTCGTCACCGCCCCGCTCAGGGTATAAAGCGGCTGGTGATCCGGGGCAGAGGCACACAGCTCAAC
GACGAGGTGGTGAGCTCTTCGCTGGGTCTGCGACCTGACGGAGTCTTCCAACTCGCCGGATCGGGGAGATC
TTCCTTCACGCCTCGTCAGGCCGTCCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCTCGCAGCCCCGCTCGGGTGGCATCGG
CACTCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCACTCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGCTCCCCCGGCCACTA
CCCGGACGAGTTCATCCCGAACTTCGACGCCATCAGCGAGTCGGTGGACGGCTACGATTGAAACTAATCAC
CCCCTTATCCAGTGAAATAAAGATCATATTGATGATGATTTTACAGAAATAAAAAATAATCATTTGATTTGA
AATAAAGATACAATCATATTGATGATTTGAGTTTAACAAAAAAATAAAGAATCACTTACTTGAAATCTGAT
ACCAGGTCTCTGTCCATGTTTTCTGCCAACACCACTTCACTCCCCTCTTCCCAGCTCTGGTACTGCAGGCCCC
GGCGGGCTGCAAACTTCCTCCACACGCTGAAGGGGATGTCAAATTCCTCCTGTCCCTCAATCTTCATTTTAT
CTTCTATCAGATGTCCAAAAAGCGCGTCCGGGTGGATGATGACTTCGACCCCGTCTACCCCTACGATGCAG
ACAACGCACCGACCGTGCCCTTCATCAACCCCCCCTTCGTCTCTTCAGATGGATTCCAAGAGAAGCCCCTGG
GGGTGTTGTCCCTGCGACTGGCCGACCCCGTCACCACCAAGAACGGGGAAATCACCCTCAAGCTGGGAGA
GGGGGTGGACCTCGATTCCTCGGGAAAACTCATCTCCAACACGGCCACCAAGGCCGCCGCCCCTCTCAGTT
TTTCCAACAACACCATTTCCCTTAACATGGATCACCCCTTTTACACTAAAGATGGAAAATTATCCTTACAAG
TTTCTCCACCATTAAATATACTGAGAACAAGCATTCTAAACACACTAGCTTTAGGTTTTGGATCAGGTTTAG
GACTCCGTGGCTCTGCCTTGGCAGTACAGTTAGTCTCTCCACTTACATTTGATACTGATGGAAACATAAAGC
TTACCTTAGACAGAGGTTTGCATGTTACAACAGGAGATGCAATTGAAAGCAACATAAGCTGGGCTAAAGGT
TTAAAATTTGAAGATGGAGCCATAGCAACCAACATTGGAAATGGGTTAGAGTTTGGAAGCAGTAGTACAG
AAACAGGTGTTGATGATGCTTACCCAATCCAAGTTAAACTTGGATCTGGCCTTAGCTTTGACAGTACAGGA
GCCATAATGGCTGGTAACAAAGAAGACGATAAACTCACTTTGTGGACAACACCTGATCCATCACCAAACTG
TCAAATACTCGCAGAAAATGATGCAAAACTAACACTTTGCTTGACTAAATGTGGTAGTCAAATACTGGCCA
CTGTGTCAGTCTTAGTTGTAGGAAGTGGAAACCTAAACCCCATTACTGGCACCGTAAGCAGTGCTCAGGTG
TTTCTACGTTTTGATGCAAACGGTGTTCTTTTAACAGAACATTCTACACTAAAAAAATACTGGGGGTATAGG
CAGGGAGATAGCATAGATGGCACTCCATATACCAATGCTGTAGGATTCATGCCCAATTTAAAAGCTTATCC
AAAGTCACAAAGTTCTACTACTAAAAATAATATAGTAGGGCAAGTATACATGAATGGAGATGTTTCAAAAC
CTATGCTTCTCACTATAACCCTCAATGGTACTGATGACAGCAACAGTACATATTCAATGTCATTTTCATACA
CCTGGACTAATGGAAGCTATGTTGGAGCAACATTTGGGGCTAACTCTTATACCTTCTCATACATCGCCCAAG
AATGAACACTGTATCCCACCCTGCATGCCAACCCTTCCCACCCCACTCTGTGGAACAAACTCTGAAACACA
AAATAAAATAAAGTTCAAGTGTTTTATTGATTCAACAGTTTTACAGGATTCGAGCAGTTATTTTTCCTCCAC
CCTCCCAGGACATGGAATACACCACCCTCTCCCCCCGCACAGCCTTGAACATCTGAATGCCATTGGTGATG
GACATGCTTTTGGTCTCCACGTTCCACACAGTTTCAGAGCGAGCCAGTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAA
ACCCTCCGGGCACTCCCGCATCTGCACCTCACAGCTCAACAGCTGAGGATTGTCCTCGGTGGTCGGGATCA
CGGTTATCTGGAAGAAGCAGAAGAGCGGCGGTGGGAATCATAGTCCGCGAACGGGATCGGCCGGTGGTGT
CGCATCAGGCCCCGCAGCAGTCGCTGCCGCCGCCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCAGGGGGTCCGGGTCCAG
GGACTCCCTCAGCATGATGCCCACGGCCCTCAGCATCAGTCGTCTGGTGCGGCGGGCGCAGCAGCGCATGC
GGATCTCGCTCAGGTCGCTGCAGTACGTGCAACACAGAACCACCAGGTTGTTCAACAGTCCATAGTTCAAC
ACGCTCCAGCCGAAACTCATCGCGGGAAGGATGCTACCCACGTGGCCGTCGTACCAGATCCTCAGGTAAAT
CAAGTGGTGCCCCCTCCAGAACACGCTGCCCACGTACATGATCTCCTTGGGCATGTGGCGGTTCACCACCTC
CCGGTACCACATCACCCTCTGGTTGAACATGCAGCCCCGGATGATCCTGCGGAACCACAGGGCCAGCACCG
CCCCGCCCGCCATGCAGCGAAGAGACCCCGGGTCCCGGCAATGGCAATGGAGGACCCACCGCTCGTACCC
GTGGATCATCTGGGAGCTGAACAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGGCATATGCTCATGCATCTCTTCAGCA
CTCTCAACTCCTCGGGGGTCAAAACCATATCCCAGGGCACGGGGAACTCTTGCAGGACAGCGAACCCCGCA
GAACAGGGCAATCCTCGCACAGAACTTACATTGTGCATGGACAGGGTATCGCAATCAGGCAGCACCGGGT
GATCCTCCACCAGAGAAGCGCGGGTCTCGGTCTCCTCACAGCGTGGTAAGGGGGCCGGCCGATACGGGTG
ATGGCGGGACGCGGCTGATCGTGTTCGCGACCGTGTCATGATGCAGTTGCTTTCGGACATTTTCGTACTTGC
TGTAGCAGAACCTGGTCCGGGCGCTGCACACCGATCGCCGGCGGCGGTCTCGGCGCTTGGAACGCTCGGTG
TTGAAATTGTAAAACAGCCACTCTCTCAGACCGTGCAGCAGATCTAGGGCCTCAGGAGTGATGAAGATCCC
ATCATGCCTGATGGCTCTGATCACATCGACCACCGTGGAATGGGCCAGACCCAGCCAGATGATGCAATTTT

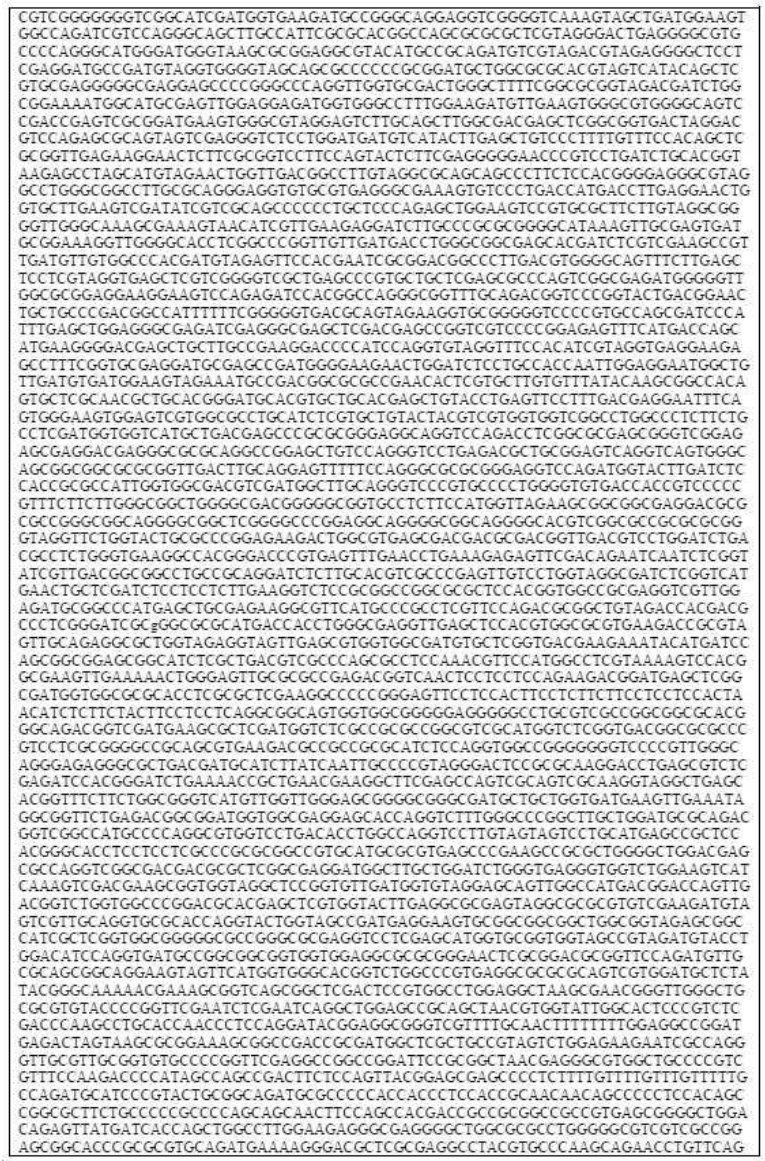
GTTGGGTTTCGGTGACGGCGAGCCTCGGGAACAACGATGAAGTAAATGCAAGCGGTGCGTTCCAGCATGGT
TAGTTAGCTGATCTGTAGAAAAAACAAAAATGAACATTAAACCATGCTAGCCTGGCGAACAGGTGGGTAA
ATCGTTCTCTCCAGCACCAGGCAGGCCACGGGGTCTCCGGCGCGACCCTCGTAAAAATTGTCGCTATGATT
GAAAACCATCACAGAGAGACGTTCCCGGTGGCCGGCGTGAATGATTCGACAAGATGAATACACCCCCGGA
ACATTGGCGTCCGCGAGTGAAAAAAAGCGCCCGAGGAAGCAATAAGGCACTACAATGCTCAGTCTCAAGT
CCAGCAAAGCGATGCCATGCGGATGAAGCACAAAATTCTCAGGTGCGTACAAAATGTAATTACTCCCCTCC
TGCACAGGCAGCAAAGCCCCCGATCCCTCCAGGTACACATACAAAGCCTCAGCGTCCATAGCTTACCGAGC
AGCAGCACACAACAGGCGCAAGAGTCAGAGAAAGGCTGAGCTCTAACCTGTCCACCCGCTCTCTGCTCAAT
ATATAGCCCAGATCTACACTGACGTAAAGGCCAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAATAATCACACACGCCCA
GCACACGCCCAGAAACCGGTGACACACTCAAAAAAATACGCGCACTTCCTCAAACGCCCAAAACTGCCGT
CATTTCCGGGTTCCCACGCTACGTCATCAAAACACGACTTTCAAATTCCGTCGACCGTTAAAAACGTCACCC
GCCCCGCCCCTAACGGTCGCCCGTCTCTCAGCCAATCAGCGCCCCGCATCCCCAAATTCAAACACCTCATTT
GCATATTAACGCGCACAAAAAGTTTGAGGTATATTATTGATGATG

ChAdV68-빈(Empty)-E4결실형 (서열번호:59)

CATCTTCAATAATATACCTCAAACTTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGGAGGA
AGGGCGGTGATTGGTCGAGGGATGAGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGGTTG
CGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGAA
ATACTCAATTTTCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGGCCA
TTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGTATTT
GCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTCACCTAAATTTCCGC
GTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTCC
AGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACTT
TGAAAGTAGGGataaGGTAGCGAGTGAGTAGTGTTCTGGGGCGGGGGAGGACCTGCATGAGGGCCAGAATA
ACTGAAATCTGTGCTTTTCTGTGTGTTGCAGCAGCATGAGCGGAAGCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTC
AGCCCTTATCTGACGGGGCGTCTCCCCTCCTGGGCGGGAGTGCGTCAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGA
CGGCCGGCCCGTGCAGCCCGCGAACTCTTCAACCCTGACCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTCGTTGGACGC
AGCTGCCGCCGCAGCTGCTGCATCTGCCGCCAGCGCCGTGCGCGGAATGGCCATGGGCGCCGGCTACTACG
GCACTCTGGTGGCCAACTCGAGTTCCACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTGTTGCTGCTG
ATGGCCCAGCTCGAGGCCTTGACCCAGCGCCTGGGCGAGCTGACCCAGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGC
AGACGCGGGCCGCGGTTGCCACGGTGAAATCCAAATAAAAAATGAATCAATAAATAAACGGAGACGGTTG
TTGATTTTAACACAGAGTCTGAATCTTTATTTGATTTTTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGA
TCATTGAGCACCCGGTGGATCTTTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCAT
GAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTTGTAAATCACCC
AGTCATAGCAGGGGCGCAGGGCATGGTGTTGCACAATATCTTTGAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAG
CCCTTTGGTGTAGGTGTTTACAAATCTGTTGAGCTGGGAGGGATGCATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCT
TGGCCTGGATCTTGAGATTGGCGATGTTACCGCCCAGATCCCGCCTGGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCA
GCACGGTGTATCCGGTGCACTTGGGGAATTTATCATGCAACTTGGAAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGCG
ACGCCTTTGTGCCCGCCCAGGTTTTCCATGCACTCATCCATGATGATGGCGATGGGCCCGTGGGCGGCGGC
CTGGGCAAAGACGTTTCGGGGGTCGGACACATCATAGTTGTGGTCCTGGGTGAGGTCATCATAGGCCATTT
TAATGAATTTGGGGCGGAGGGTGCCGGACTGGGGGACAAAGGTACCCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCC
TCACAGATCTGCATCTCCCAGGCTTTGAGCTCGGAGGGGGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAA
CACGGTTTCCGGGGCGGGGGAGATGAGCTGGGCCGAAAGCAAGTTCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAG
CCGGTGGGGCCGTAGATGACCCCGATGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCT
CCCGGAGGAGGGGGGCCACCTCGTTCATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCAGTTCCGCCAGG
AGGCGCTCTCCCCCCAGGGATAGGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTCGGC
CATGGGCATTTTGGAGAGGGTTTGTTGCAAGAGTTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGG
CATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGACGGCTGCGGGAGTAGGGCACCAGACGATGGG
CGTCCAGCGCAGCCAGGGTCCGGTCCTTCCAGGGTCGCAGCGTCCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTG
AAGGGGTGCGCGCCGGGCTGGGCGCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGGCTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTC
CCGATCGGCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGT
GGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTTGGAAGTCTGCCCGCAGGCGGGACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTA
GAGCTTGGGGGCGAGGAAGACGGACTCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGCAGTGGGCGCAGACGGTCTCG
CACTCCACGAGCCAGGTGAGGTCGGGCTGGTCGGGGTCAAAAACCAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGT
TTCTTACCTTTGGTCTCCATGAGCTCGTGTCCCCGCTGGGTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACC
GACTTTATGGGCCGGTCCTCGAGCGGTGTGCCGCGGTCCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCCACTCCGAGAC
GAAAGCCCGGGTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTCGTTGTCCCACCAGCGGG
TCCACCTTTTCCAGGGTATGCAAACACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTG
TAGGCCACGTGACCGGGGGTCCCGGCCGGGGGGGTATAAAAGGGTGCGGGTCCCTGCTCGTCCTCACTGTC
TTCCGGATCGCTGTCCAGGAGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGG
CACTCAGGTTGTCAGTTTCTAGAAACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCGGCGGAGATGCCTTTCAAG
AGCCCCTCGTCCATCTGGTCAGAAAAGACGATCTTTTTGTTGTCGAGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAG
GGCGTTGGAGAGGAGCTTGGCGATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTTCCTTGTCGGCGCGCTCCTTGGCGGC
GATGTTGAGCTGCACGTACTCGCGCGCCACGCACTTCCATTCGGGGAAGACGGTGGTCAGCTCGTCGGGCA
CGATTCTGACCTGCCAGCCCCGATTATGCAGGGTGATGAGGTCCACACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGG
GGCTCATTAGTCCAGCAGAGGCGTCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCCAGCATGACCT

[0858]

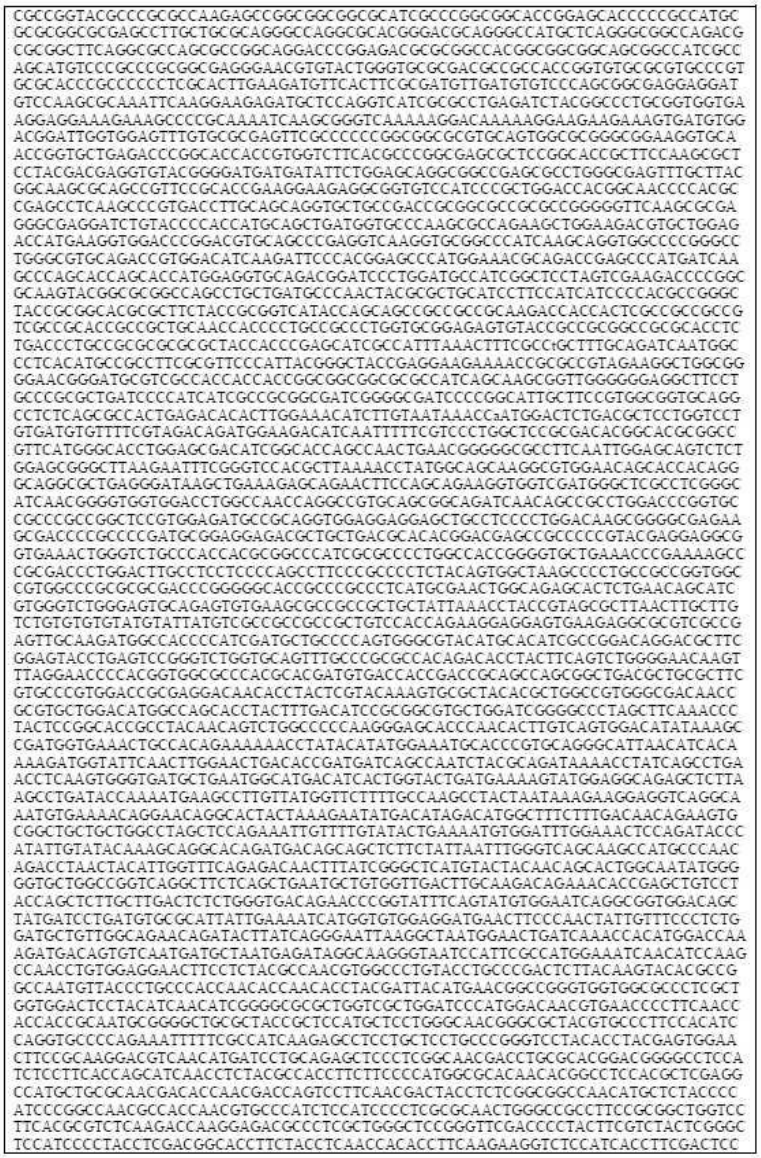
[0859]


CGTCGGGGGGGTCGGCATCGATGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGGTCGGGGTCAAAGTAGCTGATGGAAGT
GGCCAGATCGTCCAGGGCAGCTTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTG
CCCCAGGGCATGGGATGGGTAAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCT
CGAGGATGCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTC
GTGCGAGGGGGCGAGGAGCCCCGGGCCCAGGTTGGTGCGACTGGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGG
CGGAAAATGGCATGCGAGTTGGAGGAGATGGTGGGCCTTTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGTC
CGACCGAGTCGCGGATGAAGTGGGCGTAGGAGTCTTGCAGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACTAGGAC
GTCCAGAGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCCTGGATGATGTCATACTTGAGCTGTCCCTTTTGTTTCCACAGCTC
GCGGTTGAGAAGGAACTCTTCGCGGTCCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGGAACCCGTCCTGATCTGCACGGT
AAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAG
GCCTGGGCGGCCTTGCGCAGGGAGGTGTGCGTGAGGGCGAAAGTGTCCCTGACCATGACCTTGAGGAACTG
GTGCTTGAAGTCGATATCGTCGCAGCCCCCCTGCTCCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGG
GGTTGGGCAAAGCGAAAGTAACATCGTTGAAGAGGATCTTGCCCGCGCGGGGCATAAAGTTGCGAGTGAT
GCGGAAAGGTTGGGGCACCTCGGCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAAGCCGT
TGATGTTGTGGCCCACGATGTAGAGTTCCACGAATCGCGGACGGCCCTTGACGTGGGGCAGTTTCTTGAGC
TCCTCGTAGGTGAGCTCGTCGGGGTCGCTGAGCCCGTGCTGCTCGAGCGCCCAGTCGGCGAGATGGGGGTT
GGCGCGGAGGAAGGAAGTCCAGAGATCCACGGCCAGGGCGGTTTGCAGACGGTCCCGGTACTGACGGAAC
TGCTGCCCGACGGCCATTTTTTCGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCCGTGCCAGCGATCCCA
TTTGAGCTGGAGGGCGAGATCGAGGGCGAGCTCGACGAGCCGGTCGTCCCCGGAGAGTTTCATGACCAGC
ATGAAGGGGACGAGCTGCTTGCCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGGAAGA
GCCTTTCGGTGCGAGGATGCGAGCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAATTGGAGGAATGGCTG
TTGATGTGATGGAAGTAGAAATGCCGACGGCGCGCCGAACACTCGTGCTTGTGTTTATACAAGCGGCCACA
GTGCTCGCAACGCTGCACGGGATGCACGTGCTGCACGAGCTGTACCTGAGTTCCTTTGACGAGGAATTTCA
GTGGGAAGTGGAGTCGTGGCGCCTGCATCTCGTGCTGTACTACGTCGTGGTGGTCGGCCTGGCCCTCTTCTG
CCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGCCCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGACCTCGGCGCGAGCGGGTCGGAG
AGCGAGGACGAGGGCGCGCAGGCCGGAGCTGTCCAGGGTCCTGAGACGCTGCGGAGTCAGGTCAGTGGGC
AGCGGCGGCGCGCGGTTGACTTGCAGGAGTTTTTCCAGGGCGCGCGGGAGGTCCAGATGGTACTTGATCTC
CACCGCGCCATTGGTGGCGACGTCGATGGCTTGCAGGGTCCCGTGCCCCTGGGGTGTGACCACCGTCCCCC
GTTTCTTCTTGGGCGGCTGGGGCGACGGGGGCGGTGCCTCTTCCATGGTTAGAAGCGGCGGCGAGGACGCG
CGCCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGGGCCCGGAGGCAGGGGCGGCAGGGGCACGTCGGCGCCGCGCGCGG
GTAGGTTCTGGTACTGCGCCCGGAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCCTGGATCTGA
CGCCTCTGGGTGAAGGCCACGGGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGT
ATCGTTGACGGCGGCCTGCCGCAGGATCTCTTGCACGTCGCCCGAGTTGTCCTGGTAGGCGATCTCGGTCAT
GAACTGCTCGATCTCCTCCTCTTGAAGGTCTCCGCGGCCGGCGCGCTCCACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGG
AGATGCGGCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGACG
CCCTCGGGATCGCgGGCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGCGTGAAGACCGCGTA
GTTGCAGAGGCGCTGGTAGAGGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCC
AGCGGCGGAGCGGCATCTCGCTGACGTCGCCCAGCGCCTCCAAACGTTCCATGGCCTCGTAAAAGTCCACG
GCGAAGTTGAAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGG
CGATGGTGGCGCGCACCTCGCGCTCGAAGGCCCCCGGGAGTTCCTCCACTTCCTCTTCTTCCTCCTCCACTA
ACATCTCTTCTACTTCCTCCTCAGGCGGCAGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCTGCGTCGCCGGCGGCGCACG
GGCAGACGGTCGATGAAGCGCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGCCC
GTCCTCGCGGGGCCGCAGCGTGAAGACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCCGGGGGGGGTCCCCGTTGGGC
AGGGAGAGGGCGCTGACGATGCATCTTATCAATTGCCCCGTAGGGACTCCGCGCAAGGACCTGAGCGTCTC
GAGATCCACGGGATCTGAAAACCGCTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGC
ACGGTTTCTTCTGGCGGGTCATGTTGGTTGGGAGCGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGATGAAGTTGAAATA
GGCGGTTCTGAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCCGGCTTGCTGGATGCGCAGAC
GGTCGGCCATGCCCCAGGCGTGGTCCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGTAGTCCTGCATGAGCCGCTCC
ACGGGCACCTCCTCCTCGCCCGCGCGGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCGAAGCCGCGCTGGGGCTGGACGAG
CGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTCGGCGAGGATGGCTTGCTGGATCTGGGTGAGGGTGGTCTGGAAGTCAT
CAAAGTCGACGAAGCGGTGGTAGGCTCCGGTGTTGATGGTGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTG
ACGGTCTGGTGGCCCGGACGCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGTAGGCGCGCGTGTCGAAGATGTA
GTCGTTGCAGGTGCGCACCAGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGC
CATCGCTCGGTGGCGGGGGCGCCGGGCGCGAGGTCCTCGAGCATGGTGCGGTGGTAGCCGTAGATGTACCT
GGACATCCAGGTGATGCCGGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGGAACTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTG
CGCAGCGGCAGGAAGTAGTTCATGGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGGCGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTA
TACGGGCAAAAACGAAAGCGGTCAGCGGCTCGACTCCGTGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTG
CGCGTGTACCCCGGTTCGAATCTCGAATCAGGCTGGAGCCGCAGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTC
GACCCAAGCCTGCACCAACCCTCCAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTGCAACTTTTTTTTGGAGGCCGGAT
GAGACTAGTAAGCGCGGAAAGCGGCCGACCGCGATGGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAGAATCGCCAGG
GTTGCGTTGCGGTGTGCCCCGGTTCGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTAACGAGGGCGTGGCTGCCCCGTC
GTTTCCAAGACCCCATAGCCAGCCGACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCCCCTCTTTTGTTTTGTTTGTTTTTG
CCAGATGCATCCCGTACTGCGGCAGATGCGCCCCCACCACCCTCCACCGCAACAACAGCCCCCTCCACAGC
CGGCGCTTCTGCCCCCGCCCCAGCAGCAACTTCCAGCCACGACCGCCGCGGCCGCCGTGAGCGGGGCTGGA
CAGAGTTATGATCACCAGCTGGCCTTGGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGCCTGGGGGCGTCGTCGCCGG
AGCGGCACCCGCGCGTGCAGATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACGTGCCCAAGCAGAACCTGTTCAG

[0860]


AGACAGGAGCGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGCGCGGCCCGGTTCCACGCGGGGCGGGAGCTGCGGCG
CGGCCTGGACCGAAAGAGGGTGCTGAGGGACGAGGATTTCGAGGCGGACGAGCTGACGGGGATCAGCCCC
GCGCGCGCGCACGTGGCCGCGGCCAACCTGGTCACGGCGTACGAGCAGACCGTGAAGGAGGAGAGCAACT
TCCAAAAATCCTTCAACAACCACGTGCGCACCCTGATCGCGCGCGCGAGGAGGTGACCCTGGGCCTGATGCAC
CTGTGGGACCTGCTGGAGGCCATCGTGCAGAACCCCACCAGCAAGCCGCTGACGGCGCAGCTGTTCCTGGT
GGTGCAGCATAGTCGGGACAACGAAGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGGCCGC
TGGCTCCTGGACCTGGTGAACATTCTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGCGCGGGCTGCCGCTGTCCGAGAA
GCTGGCGGCCATCAACTTCTCGGTGCTGAGTTTGGGCAAGTACTACGCTAGGAAGATCTACAAGACCCCGT
ACGTGCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGGTTTTACATGCGCATGACCCTGAAAGTGCTGACCCTG
AGCGACGATCTGGGGGTGTACCGCAACGACAGGATGCACCGTGCGGTGAGCGCCAGCAGGCGGCGCGAGC
TGAGCGACCAGGAGCTGATGCATAGTCTGCAGCGGGCCCTGACCGGGGCCGGGACCGAGGGGGAGAGCTA
CTTTGACATGGGCGCGGACCTGCACTGGCAGCCCAGCCGCCGGGCCTTGGAGGCGGCGGCAGGACCCTAC
GTAGAAGAGGTGGACGATGAGGTGGACGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGATGGCGCGACCGTATTT
TTGCTAGATGCAACAACAACAGCCACCTCCTGATCCCGCGATGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCG
GCATTAACTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACGCATCATGGCGCTGACGACCCGCAACCCCGAA
GCCTTTAGACAGCAGCCCCAGGCCAACCGGCTCTCGGCCATCCTGGAGGCCGTGGTGCCCTCGCGCTCCAA
CCCCACGCACGAGAAGGTCCTGGCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGAACAAGGCCATCCGCGGCGACGAG
GCCGGCCTGGTGTACAACGCGCTGCTGGAGCGCGTGGCCCGCTACAACAGCACCAACGTGCAGACCAACCT
GGACCGCATGGTGACCGACGTGCGCGAGGCCGTGGCCCAGCGCGAGCGGTTCCACCGCGAGTCCAACCTG
GGATCCATGGTGGCGCTGAACGCCTTCCTCAGCACCCAGCCCGCCAACGTGCCCCGGGGCCAGGAGGACTA
CACCAACTTCATCAGCGCCCTGCGCCTGATGGTGACCGAGGTGCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCCGGGC
CGGACTACTTCTTCCAGACCAGTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACTTG
CAGGGCCTGTGGGGCGTGCAGGCCCCGGTCGGGGACCGCGCGACGGTGTCGAGCCTGCTGACGCCGAACT
CGCGCCTGCTGCTGCTGCTGGTGGCCCCCTTCACGGACAGCGGCAGCATCAACCGCAACTCGTACCTGGGC
TACCTGATTAACCTGTACCGCGAGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGACGAGCAGACCTACCAGGAGATCA
CCCACGTGAGCCGCGCCCTGGGCCAGGACGACCCGGGCAACCTGGAAGCCACCCTGAACTTTTTGCTGACC
AACCGGTCGCAGAAGATCCCGCCCCAGTACGCGCTCAGCACCGAGGAGGAGCGCATCCTGCGTTACGTGC
AGCAGAGCGTGGGCCTGTTCCTGATGCAGGAGGGGGCCACCCCCAGCGCCGCGCTCGACATGACCGCGCG
CAACATGGAGCCCAGCATGTACGCCAGCAACCGCCCGTTCATCAATAAACTGATGGACTACTTGCATCGGG
CGGCCGCCATGAACTCTGACTATTTCACCAACGCCATCCTGAATCCCCACTGGCTCCCGCCGCCGGGGTTCT
ACACGGGCGAGTACGACATGCCCGACCCCAATGACGGGTTCCTGTGGGACGATGTGGACAGCAGCGTGTTC
TCCCCCCGACCGGGTGCTAACGAGCGCCCCTTGTGGAAGAAGGAAGGCAGCGACCGACGCCCGTCCTCGG
CGCTGTCCGGCCGCGAGGGTGCTGCCGCGGCGGTGCCCGAGGCCGCCAGTCCTTTCCCGAGCTTGCCCTTCT
CGCTGAACAGTATCCGCAGCAGCGAGCTGGGCAGGATCACGCGCCCGCGCTTGCTGGGCGAAGAGGAGTA
CTTGAATGACTCGCTGTTGAGACCCGAGCGGGAGAAGAACTTCCCCAATAACGGGATAGAAAGCCTGGTG
GACAAGATGAGCCGCTGGAAGACGTATGCGCAGGAGCACAGGGACGATCCCCGGGCGTCGCAGGGGGCCA
CGAGCCGGGGCAGCGCCGCCCGTAAACGCCGGTGGCACGACAGGCAGCGGGGACAGATGTGGGACGATG
AGGACTCCGCCGACGACAGCAGCGTGTTGGACTTGGGTGGGAGTGGTAACCCGTTCGCTCACCTGCGCCCC
CGTATCGGGCGCATGATGTAAGAGAAACCGAAAATAAATGATACTCACCAAGGCCATGGCGACCAGCGTG
CGTTCGTTTCTTCTCTGTTGTTGTTGTATCTAGTATGATGAGGCGTGCGTACCCGGAGGGTCCTCCTCCCTCG
TACGAGAGCGTGATGCAGCAGGCGATGGCGGCGGCGGCGATGCAGCCCCCGCTGGAGGCTCCTTACGTGC
CCCCGCGGTACCTGGCGCCTACGGAGGGGCGGAACAGCATTCGTTACTCGGAGCTGGCACCCTTGTACGAT
ACCACCCGGTTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATCGCCTCGCTGAACTACCAGAACGACCACAG
CAACTTCCTGACCACCGTGGTGCAGAACAATGACTTCACCCCCACGGAGGCCAGCACCCAGACCATCAACT
TTGACGAGCGCTCGCGGTGGGGCGGCCAGCTGAAAACCATCATGCACACCAACATGCCCAACGTGAACGA
GTTCATGTACAGCAACAAGTTCAAGGCGCGGGTGATGGTCTCCCGCAAGACCCCCAATGGGGTGACAGTGA
CAGAGGATTATGATGGTAGTCAGGATGAGCTGAAGTATGAATGGGTGGAATTTGAGCTGCCCGAAGGCAA
CTTCTCGGTGACCATGACCATCGACCTGATGAACAACGCCATCATCGACAATTACTTGGCGGTGGGGCGGC
AGAACGGGGTGCTGGAGAGCGACATCGGCGTGAAGTTCGACACTAGGAACTTCAGGCTGGGCTGGGACCC
CGTGACCGAGCTGGTCATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCTTTCCATCCCGATATTGTCTTGCTGCCCGG
CTGCGGGGTGGACTTCACCGAGAGCCGCCTCAGCAACCTGCTGGGCATTCGCAAGAGGCAGCCCTTCCAGG
AAGGCTTCCAGATCATGTACGAGGATCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTGGATGTCGACGCCTAT
GAGAAAAGCAAGGAGGATGCAGCAGCTGAAGCAACTGCAGCCGTAGCTACCGCCTCTACCGAGGTCAGGG
GCGATAATTTTGCAAGCGCCGCAGCAGTGGCAGCGGCCGAGGCGGCTGAAACCGAAAGTAAGATAGTCAT
TCAGCCGGTGGAGAAGGATAGCAAGAACAGGAGCTACAACGTACTACCGGACAAGATAAACACCGCCTAC
CGCAGCTGGTACCTAGCCTACAACTATGGCGACCCCGAGAAGGGCGTGCGCTCCTGGACGCTGCTCACCAC
CTCGGACGTCACCTGCGGCGTGGAGCAAGTCTACTGGTCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCGGTCACCT
TCCGCTCCACGCGTCAAGTTAGCAACTACCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTCCTGCCCGTCTACTCCAAGAGC
TTCTTCAACGAGCAGGCCGTCTACTCGCAGCAGCTGCGCGCCTTCACCTCGCTTACGCACGTCTTCAACCGC
TTCCCCGAGAACCAGATCCTCGTCCGCCCGCCCGCGCCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTCCTGCT
CTCACAGATCACGGGACCCTGCCGCTGCGCAGCAGTATCCGGGGAGTCCAGCGCGTGACCGTTACTGACGC
CAGACGCCGCACCTGCCCCTACGTCTACAAGGCCCTGGGCATAGTCGCGCCGCGCGTCCTCTCGAGCCGCA
CCTTCTAAATGTCCATTCTCATCTCGCCCAGTAATAACACCGGTTGGGGCCTGCGCGCGCCCAGCAAGATGT
ACGGAGGCGCTCGCCAACGCTCCACGCAACACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCTCCCTGGGGC
GCCCTCAAGGGCCGCGTGCGGTCGCGCACCACCGTCGACGACGTGATCGACCAGGTGGTGGCCGACGCGC
GCAACTACACCCCCGCCGCCGCGCCCGTCTCCACCGTGGACGCCGTCATCGACAGCGTGGTGGCcGACGCG

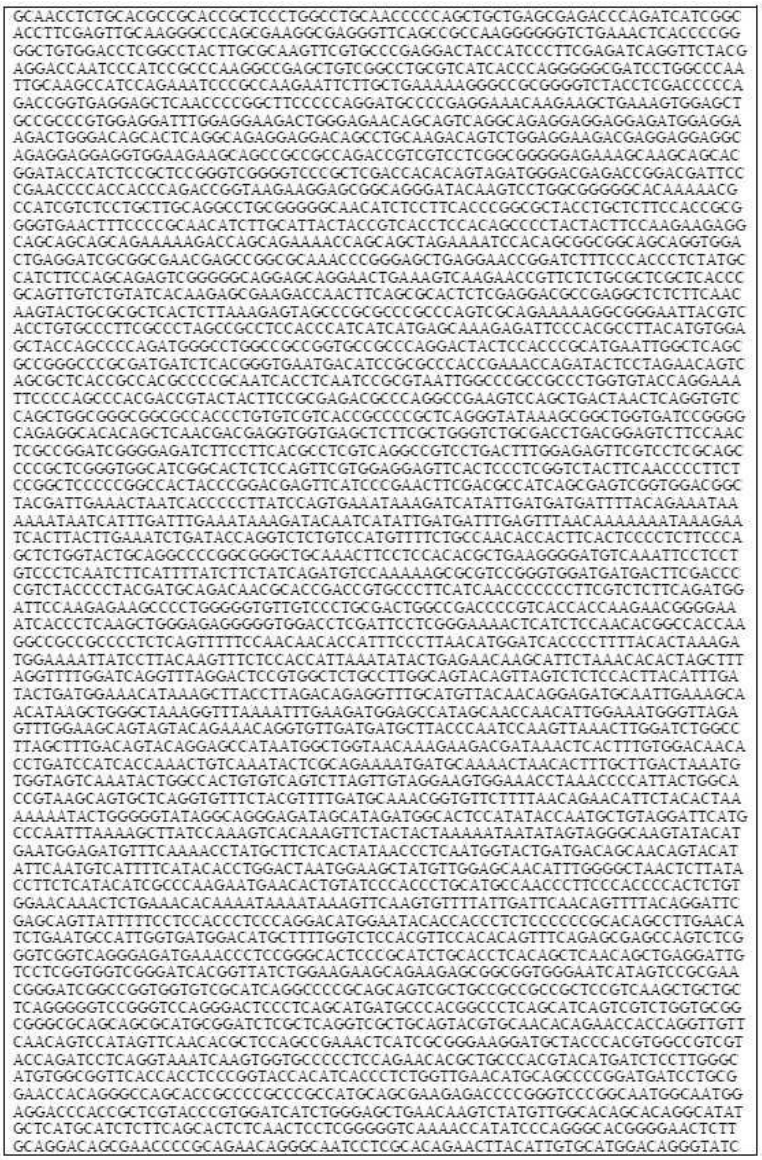
[0861]



[0862]



TCCGTCAGCTGGCCCGGCAACGACCGGCTCCTGACGCCCAACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACGG
CGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCCACTACA
ACATCGGCTACCAGGGCTTCTACGTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCC
AGCCCATGAGCCGCCAGGTGGTGGACGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTCACCCTGGCCTACCA
GCACAACAACTCGGGCTTCGTCGGCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACT
ACCCCTACCCGCTCATCGGCAAGAGCGCCGTCACCAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGACAGGGTC
ATGTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTCACCGACCTCGGCCAGAACATGCTC
TATGCCAACTCCGCCCACGCGCTAGACATGAATTTCGAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCCTTCTCTAT
GTTGTCTTCGAAGTCTTCGACGTCGTCCGAGTGCACCAGCCCCACCGCGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTG
CGCACCCCCTTCTCGGCCGGTAACGCCACCACCTAAGCTCTTGCTTCTTGCAAGCCATGGCCGCGGGCTCCG
GCGAGCAGGAGCTCAGGGCCATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCCTGGGCACCTTCGATAAG
CGCTTCCCGGGATTCATGGCCCCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGG
GGGCGAGCACTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACCTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTT
CTCGGACGAGCGCCTCAAGCAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGCAGCGCCCTGGCCA
CCGAGGACCGCTGCGTCACCCTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCCTGCGGG
CTCTTCTGCTGCATGTTCCTGCACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACCGCCCCATGGACAAGAACCCCACCATG
AACTTGCTGACGGGGGTGCCCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAGGTGGAACCCACCCTGCGCCGCAACCA
GGAGGCGCTCTACCGCTTCCTCAACTCCCACTCCGCCTACTTTCGCTCCCACCGCGCGCGCATCGAGAAGGC
CACCGCCTTCGACCGCATGAATCAAGACATGTAAACCGTGTGTGTATGTTAAATGTCTTTAATAAACAGCA
CTTTCATGTTACACATGCATCTGAGATGATTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGTCTCGGCATGGC
CCGCGGGCAGGGACACGTTGCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACTTGAACTCGGGGATCAGCAGTTTGGGC
AGCGGGGTGTCGGGGAAGGAGTCGGTCCACAGCTTCCGCGTCAGTTGCAGGGCGCCCAGCAGGTCGGGCG
CGGAGATCTTGAAATCGCAGTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGGGAGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCAC
TGGAACACCATCAGGGCCGGGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTCGCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAG
GTCCTCGGCGTTGGCCATCCCGAAGGGGGTCATCTTGCAGGTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGG
GCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCGGCGTTCATCCCCGGGTAC
ATGGCCTTCATGAAAGCCTCCAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCTTGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCCC
GCAGGACTTGCTAGAGAACTGGTTGGTGGCGCACCCGGCGTCGTGCACGCAGCAGCGCGCGTCGTTGTTGG
CCAGCTGCACCACGCTGCGCCCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGCCCGGTCGGGGTTCTCCTTCAGCGCGC
GCTGCCCGTTCTCGCTCGCCACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGC
ACCGCAGCTTGCCCTCGGCCTCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGCGCACCCGGTGCACTCCCAGTTCTTGT
GGGCGATCTGGGAATGCGCGTGCACGAAGCCCTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTGGTCAGGGTCTTGTTG
CTAGTGAAGGTCAGCGGAATGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACAGGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTC
GCCCTGCTCGGGCATCAGCTGGAAGTTGGCTTTCAGGTCGGTCTCCACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAG
TCATGATTTCCATACCCTTCTCCCAGGCCGAGACGATGGGCAGGCTCATAGGGTTCTTCACCATCATCTTAG
CGCTAGCAGCCGCGGCCAGGGGGTCGCTCTCGTCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTGCCGTCCTTCTCGGTG
ATCCGCACCGGGGGGTAGCTGAAGCCCACGGCCGCCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGTCC
TGGCTGACGTCCTGCAGGACCACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTTCTTGGGCGGCAGCGGCGGCGGAGA
TGTTGGAGATGGCGAGGGGGAGCGCGAGTTCTCGCTCACCACTACTATCTCTTCCTCTTCTTGGTCCGAGGC
CACGCGGCGGTAGGTATGTCTCTTCGGGGGCAGAGGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCCGCCGCGACTTGGC
GGATGGCTGGCAGAGCCCCTTCCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCCGGCGGCGCTCTGACTGACTTCCTCCGCG
GCCGGCCATTGTGTTCTCCTAGGGAGGAACAACAAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACCTCGCCATCTG
CCCCCACCGCCGACGAGAAGCAGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCCGCCCAGCCCCGCCAC
CTCCGACGCGGCCGTCCCAGACATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTATGTGACGC
CCGCGGAGCACGAGGAGGAGCTGGCAGTGCGCTTTTCACAAGAAGAGATACACCAAGAACAGCCAGAGCA
GGAAGCAGAGAATGAGCAGAGTCAGGCTGGGCTCGAGCATGACGGCGACTACCTCCACCTGAGCGGGGGG
GAGGACGCGCTCATCAAGCATCTGGCCCGGCAGGCCACCATCGTCAAGGATGCGCTGCTCGACCGCACCGA
GGTGCCCCTCAGCGTGGAGGAGCTCAGCCGCGCCTACGAGTTGAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCCCA
AGCGCCAGCCCAATGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCGAG
GCCCTGGCCACCTACCACATCTTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCCGTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGC
GCCGACGCCCTTTTCAACCTGGGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCCAAG
ATCTTCGAGGGTCTGGGCAGCGACGAGACTCGGGCCGCGAACGCTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGAGCATG
AGCACCACAGCGCCCTGGTCGAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGGCTGGCGGTGCTCAAACGCACGGTCGA
GCTGACCCATTTCGCCTACCCGGCTCTGAACCTGCCCCCCAAAGTCATGAGCGCGGTCATGGACCAGGTGC
TCATCAAGCGCGCGTCGCCCATCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGTGGT
CAGCGACGAGCAGCTGGCCCGGTGGCTGGGTCCTAATGCTAGTCCCCAGAGTTTGGAAGAGCGGCGCAAA
CTCATGATGGCCGTGGTCCTGGTGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGAC
CCTGCGCAAGGTCGAGGAGAACCTGCACTACCTCTTCAGGCACGGGTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCT
CCAACGTGGAGCTGACCAACCTGGTCTCCTACATGGGCATCTTGCACGAGAACCGCCTGGGGCAGAACGTG
CTGCACACCACCCTGCGCGGGGAGGCCCGGCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTCTACCTCTGCCA
CACCTGGCAGACGGGCATGGGCGTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAG
CTCCTGCAGAAGAACCTCAAGGGTCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGCACCACCGCCTCGGACCTGGCCGA
CCTCATTTTCCCCGAGCGCCTCAGGCTGACGCTGCGCAACGGCCTGCCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTT
GCAAAACTTTCGCTCTTTCATCCTCGAACGCTCCGGAATCCTGCCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGA
CTTCGTGCCGCTGACCTTCCGCGAGTGCCCCCCGCCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGGCCAA
CTACCTGGCCTACCACTCGGACGTGATCGAGGACGTCAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCT



[0863]



[0864]

[0865] **참고문헌**

1. Desrichard, A., Snyder, A. & Chan, T. A. Cancer Neoantigens and Applications for Immunotherapy. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* (2015). doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-3175

2. Schumacher, T. N. & Schreiber, R. D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* **348,** 69–74 (2015).

3. Gubin, M. M., Artyomov, M. N., Mardis, E. R. & Schreiber, R. D. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J. Clin. Invest.* **125,** 3413–3421 (2015).

4. Rizvi, N. A. *et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* **348,** 124–128 (2015).

5. Snyder, A. *et al.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N. Engl. J. Med.* **371,** 2189–2199 (2014).

6. Carreno, B. M. *et al.* Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science* **348,** 803–808 (2015).

7. Tran, E. *et al.* Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* **344,** 641–645 (2014).

8. Hacohen, N. & Wu, C. J.-Y. United States Patent Application: 20110293637 - COMPOSITIONS AND METHODS OF IDENTIFYING TUMOR SPECIFIC NEOANTIGENS. (A1). at <http://appft1.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&u=/netahtml/PTO/srchnum.html&r=1&f=G&l=50&s1=20110293637.PGNR.>

9. Lundegaard, C., Hoof, I., Lund, O. & Nielsen, M. State of the art and challenges in sequence based T-cell epitope prediction. *Immunome Res.* **6 Suppl 2,** S3 (2010).

10. Yadav, M. *et al.* Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. *Nature* **515,** 572–576 (2014).

11. Bassani-Sternberg, M., Pletscher-Frankild, S., Jensen, L. J. & Mann, M. Mass spectrometry of human leukocyte antigen class I peptidomes reveals strong effects of protein abundance and turnover on antigen presentation. *Mol. Cell. Proteomics MCP* **14,** 658–673 (2015).

12. Van Allen, E. M. *et al.* Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* **350,** 207–211 (2015).

13. Yoshida, K. & Ogawa, S. Splicing factor mutations and cancer. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA* **5,** 445–459 (2014).

14. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* **511,** 543–550 (2014).

15. Rajasagi, M. *et al.* Systematic identification of personal tumor-specific neoantigens in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **124,** 453–462 (2014).

16. Downing, S. R. *et al.* United States Patent Application: 0120208706 - OPTIMIZATION OF MULTIGENE ANALYSIS OF TUMOR SAMPLES. (A1). at <http://appft1.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&u=/netahtml/PTO/srchnum.html&r=1&f=G&l=50&s1=20120208706.PGNR.>

17. Target Capture for NextGen Sequencing - IDT. at <http://www.idtdna.com/pages/products/nextgen/target-capture>

18. Shukla, S. A. *et al.* Comprehensive analysis of cancer-associated somatic mutations in class I HLA genes. *Nat. Biotechnol.* **33,** 1152–1158 (2015).

[0866]

19. Cieslik, M. *et al.* The use of exome capture RNA-seq for highly degraded RNA with application to clinical cancer sequencing. *Genome Res.* **25,** 1372–1381 (2015).
20. Bodini, M. *et al.* The hidden genomic landscape of acute myeloid leukemia: subclonal structure revealed by undetected mutations. *Blood* **125,** 600–605 (2015).
21. Saunders, C. T. *et al.* Strelka: accurate somatic small-variant calling from sequenced tumor-normal sample pairs. *Bioinforma. Oxf. Engl.* **28,** 1811–1817 (2012).
22. Cibulskis, K. *et al.* Sensitive detection of somatic point mutations in impure and heterogeneous cancer samples. *Nat. Biotechnol.* **31,** 213–219 (2013).
23. Wilkerson, M. D. *et al.* Integrated RNA and DNA sequencing improves mutation detection in low purity tumors. *Nucleic Acids Res.* **42,** e107 (2014).
24. Mose, L. E., Wilkerson, M. D., Hayes, D. N., Perou, C. M. & Parker, J. S. ABRA: improved coding indel detection via assembly-based realignment. *Bioinforma. Oxf. Engl.* **30,** 2813–2815 (2014).
25. Ye, K., Schulz, M. H., Long, Q., Apweiler, R. & Ning, Z. Pindel: a pattern growth approach to detect break points of large deletions and medium sized insertions from paired-end short reads. *Bioinforma. Oxf. Engl.* **25,** 2865–2871 (2009).
26. Lam, H. Y. K. *et al.* Nucleotide-resolution analysis of structural variants using BreakSeq and a breakpoint library. *Nat. Biotechnol.* **28,** 47–55 (2010).
27. Frampton, G. M. *et al.* Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat. Biotechnol.* **31,** 1023–1031 (2013).
28. Boegel, S. *et al.* HLA typing from RNA-Seq sequence reads. *Genome Med.* **4,** 102 (2012).
29. Liu, C. *et al.* ATHLATES: accurate typing of human leukocyte antigen through exome sequencing. *Nucleic Acids Res.* **41,** e142 (2013).
30. Mayor, N. P. *et al.* HLA Typing for the Next Generation. *PloS One* **10,** e0127153 (2015).
31. Roy, C. K., Olson, S., Graveley, B. R., Zamore, P. D. & Moore, M. J. Assessing long-distance RNA sequence connectivity via RNA-templated DNA-DNA ligation. *eLife* **4,** (2015).
32. Song, L. & Florea, L. CLASS: constrained transcript assembly of RNA-seq reads. *BMC Bioinformatics* **14 Suppl 5,** S14 (2013).
33. Maretty, L., Sibbesen, J. A. & Krogh, A. Bayesian transcriptome assembly. *Genome Biol.* **15,** 501 (2014).
34. Pertea, M. *et al.* StringTie enables improved reconstruction of a transcriptome from RNA-seq reads. *Nat. Biotechnol.* **33,** 290–295 (2015).
35. Roberts, A., Pimentel, H., Trapnell, C. & Pachter, L. Identification of novel transcripts in annotated genomes using RNA-Seq. *Bioinforma. Oxf. Engl.* (2011). doi:10.1093/bioinformatics/btr355
36. Vitting-Seerup, K., Porse, B. T., Sandelin, A. & Waage, J. spliceR: an R package for classification of alternative splicing and prediction of coding potential from RNA-seq data. *BMC Bioinformatics* **15,** 81 (2014).
37. Rivas, M. A. *et al.* Human genomics. Effect of predicted protein-truncating genetic variants on the human transcriptome. *Science* **348,** 666–669 (2015).
38. Skelly, D. A., Johansson, M., Madeoy, J., Wakefield, J. & Akey, J. M. A powerful and flexible statistical framework for testing hypotheses of allele-specific gene expression from RNA-seq data. *Genome Res.* **21,** 1728–1737 (2011).
39. Anders, S., Pyl, P. T. & Huber, W. HTSeq--a Python framework to work with high-throughput sequencing data. *Bioinforma. Oxf. Engl.* **31,** 166–169 (2015).

[0867]

40. Furney, S. J. *et al.* SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. *Cancer Discov.* (2013). doi:10.1158/2159-8290.CD-13-0330

41. Zhou, Q. *et al.* A chemical genetics approach for the functional assessment of novel cancer genes. *Cancer Res.* (2015). doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-2930

42. Maguire, S. L. *et al.* SF3B1 mutations constitute a novel therapeutic target in breast cancer. *J. Pathol.* **235,** 571–580 (2015).

43. Carithers, L. J. *et al.* A Novel Approach to High-Quality Postmortem Tissue Procurement: The GTEx Project. *Biopreservation Biobanking* **13,** 311–319 (2015).

44. Xu, G. *et al.* RNA CoMPASS: a dual approach for pathogen and host transcriptome analysis of RNA-seq datasets. *PloS One* **9,** e89445 (2014).

45. Andreatta, M. & Nielsen, M. Gapped sequence alignment using artificial neural networks: application to the MHC class I system. *Bioinforma. Oxf. Engl.* (2015). doi:10.1093/bioinformatics/btv639

46. Jørgensen, K. W., Rasmussen, M., Buus, S. & Nielsen, M. NetMHCstab - predicting stability of peptide-MHC-I complexes; impacts for cytotoxic T lymphocyte epitope discovery. *Immunology* **141,** 18–26 (2014).

47. Larsen, M. V. *et al.* An integrative approach to CTL epitope prediction: a combined algorithm integrating MHC class I binding, TAP transport efficiency, and proteasomal cleavage predictions. *Eur. J. Immunol.* **35,** 2295–2303 (2005).

48. Nielsen, M., Lundegaard, C., Lund, O. & Keşmir, C. The role of the proteasome in generating cytotoxic T-cell epitopes: insights obtained from improved predictions of proteasomal cleavage. *Immunogenetics* **57,** 33–41 (2005).

49. Boisvert, F.-M. *et al.* A Quantitative Spatial Proteomics Analysis of Proteome Turnover in Human Cells. *Mol. Cell. Proteomics* **11,** M111.011429–M111.011429 (2012).

50. Duan, F. *et al.* Genomic and bioinformatic profiling of mutational neoepitopes reveals new rules to predict anticancer immunogenicity. *J. Exp. Med.* **211,** 2231–2248 (2014).

51. Janeway's Immunobiology: 9780815345312: Medicine & Health Science Books @ Amazon.com. at <http://www.amazon.com/Janeways-Immunobiology-Kenneth-Murphy/dp/0815345313>

52. Calis, J. J. A. *et al.* Properties of MHC Class I Presented Peptides That Enhance Immunogenicity. *PLoS Comput. Biol.* **9,** e1003266 (2013).

53. Zhang, J. *et al.* Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science* **346,** 256–259 (2014)

54. Walter, M. J. *et al.* Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 366, 1090–1098 (2012).

55. Hunt DF, Henderson RA, Shabanowitz J, Sakaguchi K, Michel H, Sevilir N, Cox AL, Appella E, Engelhard VH. Characterization of peptides bound to the class I MHC molecule HLA-A2.1 by mass spectrometry. Science 1992. 255: 1261-1263.

56. Zarling AL, Polefrone JM, Evans AM, Mikesh LM, Shabanowitz J, Lewis ST, Engelhard VH, Hunt DF. Identification of class I MHC-associated phosphopeptides as targets for cancer immunotherapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Oct 3;103(40):14889-94.

57. Bassani-Sternberg M, Pletscher-Frankild S, Jensen LJ, Mann M. Mass spectrometry of human leukocyte antigen class I peptidomes reveals strong effects of protein abundance and turnover on antigen presentation. Mol Cell Proteomics. 2015 Mar;14(3):658-73. doi: 10.1074/mcp.M114.042812.

58. Abelin JG, Trantham PD, Penny SA, Patterson AM, Ward ST, Hildebrand WH, Cobbold M, Bai DL, Shabanowitz J, Hunt DF. Complementary IMAC enrichment methods for HLA-associated phosphopeptide identification by mass spectrometry. Nat Protoc. 2015 Sep;10(9):1308-18. doi: 10.1038/nprot.2015.086. Epub 2015 Aug 6

[0868]

59. Barnstable CJ, Bodmer WF, Brown G, Galfre G, Milstein C, Williams AF, Ziegler A. Production of monoclonal antibodies to group A erythrocytes, HLA and other human cell surface antigens-new tools for genetic analysis. Cell. 1978 May;14(1):9-20.

60. Goldman JM, Hibbin J, Kearney L, Orchard K, Th'ng KH. HLA-DR monoclonal antibodies inhibit the proliferation of normal and chronic granulocytic leukaemia myeloid progenitor cells. Br J Haematol. 1982 Nov;52(3):411-20.

61. Eng JK, Jahan TA, Hoopmann MR. Comet: an open-source MS/MS sequence database search tool. Proteomics. 2013 Jan;13(1):22-4. doi: 10.1002/pmic.201200439. Epub 2012 Dec 4.

62. Eng JK, Hoopmann MR, Jahan TA, Egertson JD, Noble WS, MacCoss MJ. A deeper look into Comet--implementation and features. J Am Soc Mass Spectrom. 2015 Nov;26(11):1865-74. doi: 10.1007/s13361-015-1179-x. Epub 2015 Jun 27.

63. Lukas Käll, Jesse Canterbury, Jason Weston, William Stafford Noble and Michael J. MacCoss. Semi-supervised learning for peptide identification from shotgun proteomics datasets. Nature Methods 4:923 – 925, November 2007

64. Lukas Käll, John D. Storey, Michael J. MacCoss and William Stafford Noble. Assigning confidence measures to peptides identified by tandem mass spectrometry. Journal of Proteome Research, 7(1):29-34, January 2008

65. Lukas Käll, John D. Storey and William Stafford Noble. Nonparametric estimation of posterior error probabilities associated with peptides identified by tandem mass spectrometry. Bioinformatics, 24(16):i42-i48, August 2008

66. Kinney RM, BJ Johnson , VL Brown , DW Trent. Nucleotide Sequence of the 26 S mRNA of the Virulent Trinidad Donkey Strain of Venezuelan Equine Encephalitis Virus and Deduced Sequence of the Encoded Structural Proteins. Virology 152 (2), 400-413. 1986 Jul 30.

67. Jill E Slansky, Frédérique M Rattis, Lisa F Boyd, Tarek Fahmy, Elizabeth M Jaffee, Jonathan P Schneck, David H Margulies, Drew M Pardoll. Enhanced Antigen-Specific Antitumor Immunity with Altered Peptide Ligands that Stabilize the MHC-Peptide-TCR Complex. Immunity, Volume 13, Issue 4, 1 October 2000, Pages 529-538.

68. A Y Huang, P H Gulden, A S Woods, M C Thomas, C D Tong, W Wang, V H Engelhard, G Pasternack, R Cotter, D Hunt, D M Pardoll, and E M Jaffee. The immunodominant major histocompatibility complex class I-restricted antigen of a murine colon tumor derives from an endogenous retroviral gene product. Proc Natl Acad Sci U S A.; 93(18): 9730–9735, 1996 Sep 3.

69. JOHNSON, BARBARA J. B., RICHARD M. KINNEY, CRYSTLE L. KOST AND DENNIS W. TRENT. Molecular Determinants of Alphavirus Neurovirulence: Nucleotide and Deduced Protein Sequence Changes during Attenuation of Venezuelan Equine Encephalitis Virus. J Gen Virol 67:1951-1960, 1986.

70. Aarnoudse, C.A., Krüse, M., Konopitzky, R., Brouwenstijn, N., and Schrier, P.I. (2002). TCR reconstitution in Jurkat reporter cells facilitates the identification of novel tumor antigens by cDNA expression cloning. Int J Cancer 99, 7–13.

71. Alexander, J., Sidney, J., Southwood, S., Ruppert, J., Oseroff, C., Maewal, A., Snoke, K., Serra, H.M., Kubo, R.T., and Sette, A. (1994). Development of high potency universal DR-restricted helper epitopes by modification of high affinity DR-blocking peptides. Immunity 1, 751–761.

72. Banu, N., Chia, A., Ho, Z.Z., Garcia, A.T., Paravasivam, K., Grotenbreg, G.M., Bertoletti, A., and Gehring, A.J. (2014). Building and optimizing a virus-specific T cell receptor library for targeted immunotherapy in viral infections. Scientific Reports 4, 4166.

73. Cornet, S., Miconnet, I., Menez, J., Lemonnier, F., and Kosmatopoulos, K. (2006). Optimal organization of a polypeptide-based candidate cancer vaccine composed of cryptic

[0869]

tumor peptides with enhanced immunogenicity. Vaccine 24, 2102–2109.

74. Depla, E., van der Aa, A., Livingston, B.D., Crimi, C., Allosery, K., de Brabandere, V., Krakover, J., Murthy, S., Huang, M., Power, S., et al. (2008). Rational design of a multiepitope vaccine encoding T-lymphocyte epitopes for treatment of chronic hepatitis B virus infections. Journal of Virology 82, 435–450.

75. Ishioka, G.Y., Fikes, J., Hermanson, G., Livingston, B., Crimi, C., Qin, M., del Guercio, M.F., Oseroff, C., Dahlberg, C., Alexander, J., et al. (1999). Utilization of MHC class I transgenic mice for development of minigene DNA vaccines encoding multiple HLA-restricted CTL epitopes. J Immunol 162, 3915–3925.

76. Janetzki, S., Price, L., Schroeder, H., Britten, C.M., Welters, M.J.P., and Hoos, A. (2015). Guidelines for the automated evaluation of Elispot assays. Nat Protoc 10, 1098–1115.

77. Lyons, G.E., Moore, T., Brasic, N., Li, M., Roszkowski, J.J., and Nishimura, M.I. (2006). Influence of human CD8 on antigen recognition by T-cell receptor-transduced cells. Cancer Res 66, 11455–11461.

78. Nagai, K., Ochi, T., Fujiwara, H., An, J., Shirakata, T., Mineno, J., Kuzushima, K., Shiku, H., Melenhorst, J.J., Gostick, E., et al. (2012). Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene transfer redirects T lymphocytes to display effective antileukemia reactivity. Blood 119, 368–376.

79. Panina-Bordignon, P., Tan, A., Termijtelen, A., Demotz, S., Corradin, G., and Lanzavecchia, A. (1989). Universally immunogenic T cell epitopes: promiscuous binding to human MHC class II and promiscuous recognition by T cells. Eur J Immunol 19, 2237–2242.

80. Vitiello, A., Marchesini, D., Furze, J., Sherman, L.A., and Chesnut, R.W. (1991). Analysis of the HLA-restricted influenza-specific cytotoxic T lymphocyte response in transgenic mice carrying a chimeric human-mouse class I major histocompatibility complex. J Exp Med 173, 1007–1015.

81. Yachi, P.P., Ampudia, J., Zal, T., and Gascoigne, N.R.J. (2006). Altered peptide ligands induce delayed CD8-T cell receptor interaction--a role for CD8 in distinguishing antigen quality. Immunity 25, 203–211.

82. Pushko P, Parker M, Ludwig GV, Davis NL, Johnston RE, Smith JF. Replicon-helper systems from attenuated Venezuelan equine encephalitis virus: expression of heterologous genes in vitro and immunization against heterologous pathogens in vivo. Virology. 1997 Dec 22;239(2):389-401.

83. Strauss, JH and E G Strauss. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. Microbiol Rev. 1994 Sep; 58(3): 491–562.

84. Rhême C, Ehrengruber MU, Grandgirard D. Alphaviral cytotoxicity and its implication in vector development. Exp Physiol. 2005 Jan;90(1):45-52. Epub 2004 Nov 12.

85. Riley, Michael K. II, and Wilfred Vermerris. Recent Advances in Nanomaterials for Gene Delivery—A Review. Nanomaterials 2017, 7(5), 94.

86. Frolov I, Hardy R, Rice CM. Cis-acting RNA elements at the 5' end of Sindbis virus genome RNA regulate minus- and plus-strand RNA synthesis. RNA. 2001 Nov;7(11):1638-51.

87. Jose J, Snyder JE, Kuhn RJ. A structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. Future Microbiol. 2009 Sep;4(7):837-56.

88. Bo Li and C. olin N. Dewey. RSEM: accurate transcript quantification from RNA-Seq data with or without a referenfe genome. BMC Bioinformatics, 12:323, August 2011

89. Hillary Pearson, Tariq Daouda, Diana Paola Granados, Chantal Durette, Eric Bonneil, Mathieu Courcelles, Anja Rodenbrock, Jean-Philippe Laverdure, Caroline Côté, Sylvie Mader, Sébastien Lemieux, Pierre Thibault, and Claude Perreault. MHC class I-associated peptides derive from selective regions of the human genome. The Journal of Clinical Investigation, 2016,

[0870]

90. Juliane Liepe, Fabio Marino, John Sidney, Anita Jeko, Daniel E. Bunting, Alessandro Sette, Peter M. Kloetzel, Michael P. H. Stumpf, Albert J. R. Heck, Michele Mishto. A large fraction of HLA class I ligands are proteasome-generated spliced peptides. Science, 21, October 2016.

91. Mommen GP., Marino, F., Meiring HD., Poelen, MC., van Gaans-van den Brink, JA., Mohammed S., Heck AJ., and van Els CA. Sampling From the Proteome to the Human Leukocyte Antigen-DR (HLA-DR) Ligandome Proceeds Via High Specificity. Mol Cell Proteomics 15(4): 1412-1423, April 2016.

92. Sebastian Kreiter, Mathias Vormehr, Niels van de Roemer, Mustafa Diken, Martin Löwer, Jan Diekmann, Sebastian Boegel, Barbara Schrörs, Fulvia Vascotto, John C. Castle, Arbel D. Tadmor, Stephen P. Schoenberger, Christoph Huber, Özlem Türeci, and Ugur Sahin. Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to caner. Nature 520, 692-696, April 2015.

93. Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Somerville R.P., Hogan K., Hinrichs C.S., Parkhurst M.R., Yang J.C., Rosenberg S.A. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. Science 344(6184) 641-645, May 2014.

94. Andreatta M., Karosiene E., Rasmussen M., Stryhn A., Buus S., Nielsen M. Accurate pan-specific prediction of peptide-MHC class II binding affinity with improved binding core identification. Immunogenetics 67(11-12) 641-650, November 2015.

95. Nielsen, M., Lund, O. NN-align. An artificial neural network-based alignment algorithm for MHC class II peptide binding prediction. BMC Bioinformatics 10:296, September 2009.

96. Nielsen, M., Lundegaard, C., Lund, O. Prediction of MHC class II binding affinity using SMM-align, a novel stabilization matrix alignment method. BMC Bioinformatics 8:238, July 2007.

97. Zhang, J., et al. PEAKS DB: de novo sequencing assisted database search for sensitive and accurate peptide identification. Molecular & Cellular Proteomics. 11(4):1-8. 1/2/2012.

98. Jensen, Kamilla Kjaergaard, et al. "Improved Methods for Prediting Peptide Binding Affinity to MHC Class II Molecules." Immunology, 2018, doi:10.1111/imm.12889.

99. Carter, S.L., Cibulskis, K., Helman, E., McKenna, A., Shen, H., Zack, T., Laird, P.W., Onofrio, R.C., Winckler, W., Weir, B.A., et al. (2012). Absolute quantification of somatic DNA alterations in human cancer. Nat. Biotechnol. 30, 413–421

100. McGranahan, N., Rosenthal, R., Hiley, C.T., Rowan, A.J., Watkins, T.B.K., Wilson, G.A., Birkbak, N.J., Veeriah, S., Van Loo, P., Herrero, J., et al. (2017). Allele-Specific HLA Loss and Immune Escape in Lung Cancer Evolution. Cell 171, 1259–1271.e11.

101. Shukla, S.A., Rooney, M.S., Rajasagi, M., Tiao, G., Dixon, P.M., Lawrence, M.S., Stevens, J., Lane, W.J., Dellagatta, J.L., Steelman, S., et al. (2015). Comprehensive analysis of cancer-associated somatic mutations in class I HLA genes. Nat. Biotechnol. 33, 1152–1158.

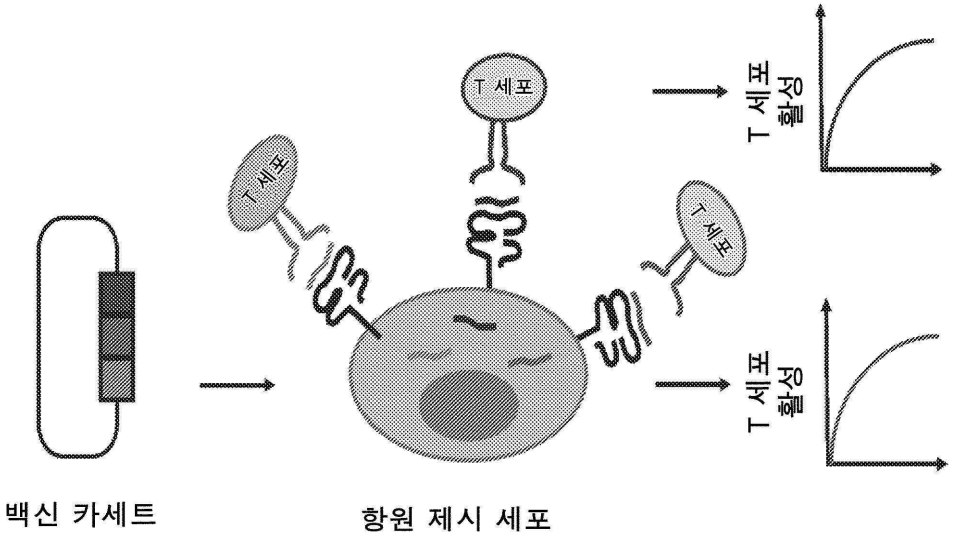
102. Van Loo, P., Nordgard, S.H., Lingjærde, O.C., Russnes, H.G., Rye, I.H., Sun, W., Weigman, V.J., Marynen, P., Zetterberg, A., Naume, B., et al. (2010). Allele-specific copy number analysis of tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107, 16910–16915.

103. Van Loo, P., Nordgard, S.H., Lingjærde, O.C., Russnes, H.G., Rye, I.H., Sun, W., Weigman, V.J., Marynen, P., Zetterberg, A., Naume, B., et al. (2010). Allele-specific copy number analysis of tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107, 16910–16915.

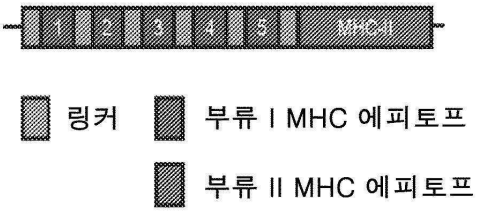
[0871]

도면

도면1



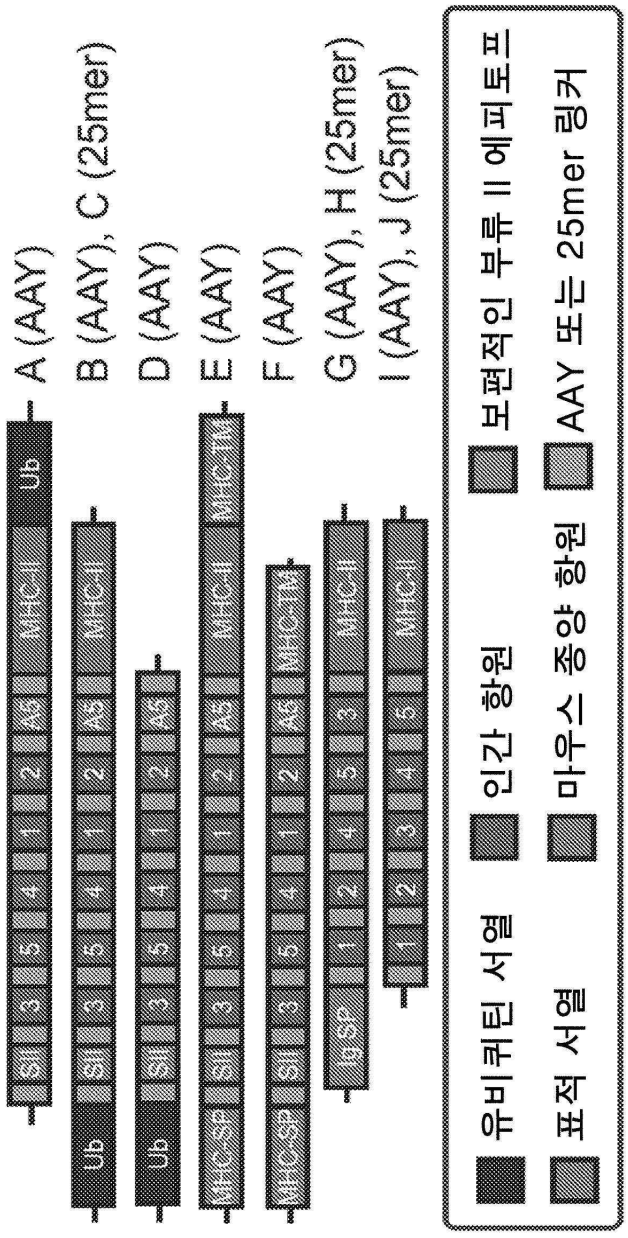
도면2a



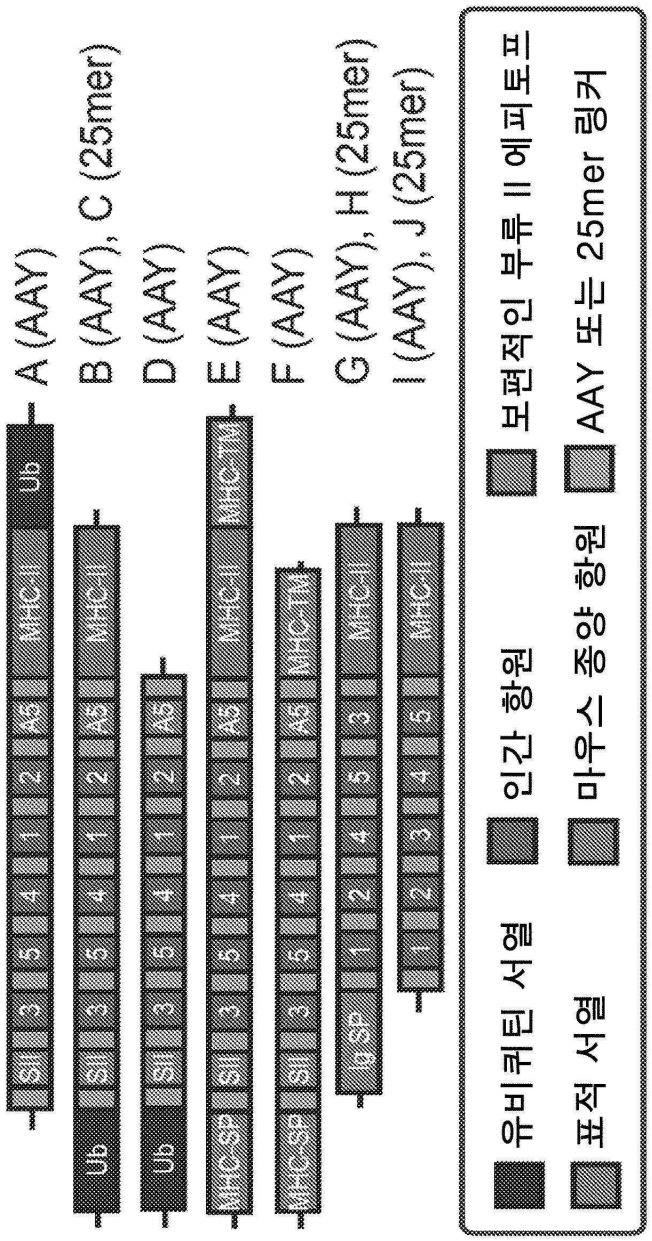
도면2b

#	HLA	서열	기원(Origin)
1	A*0201	NLVPMVATV	HCMV pp65 (495-503)
2	A*0201	CLGGLLTMV	EBV LMP2A(426-434)
3	A*0201	GLCTLVAML	EBV BMLF1 (280-288)
4	A*0201	LLFGYPVYV	HTLV-1 Tax (11-19)
5	A*0201	GILGFVFTL	인플루엔자 A 기질 1 (58-66)
	MHC-II	AKFVAAWTLKAAA	PADRE (인위적 서열)
	MHC-II	QYIKANSKFIGITE	파상풍 변독소 (830-844)

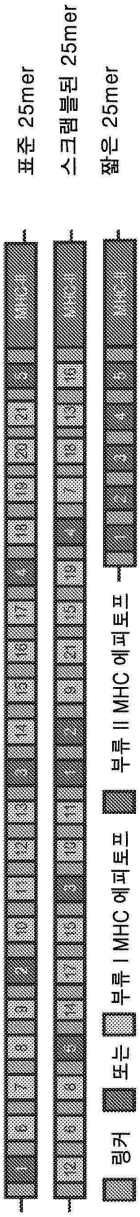
도면3


A (AAY)
B (AAY), C (25mer)
D (AAY)
E (AAY)
F (AAY)
G (AAY), H (25mer)
I (AAY), J (25mer)
Ub
SII
MHC-II
MHC-TM
Ig SP
A5
A6
유비퀴틴 서열
인간 항원
보편적인 부류 II 에피토프
표적 서열
마우스 종양 항원
AAY 또는 25mer 링커

도면4


A (AAY)
B (AAY), C (25mer)
D (AAY)
E (AAY)
F (AAY)
G (AAY), H (25mer)
I (AAY), J (25mer)
Ub
SII
MHC-II
A5
A6
MHC-TM
MHC-SP
IgSP
유비퀴틴 서열
인간 항원
보편적인 부류 II 에피토프
표적 서열
마우스 종양 항원
AAY 또는 25mer 링커

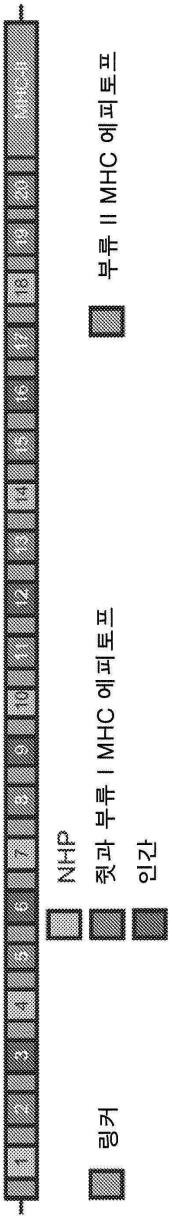
도면5a



도면5b

#	HLA	서열	기원
1	A*02:01	NLVPMVATV	HCMV pp65 495-504
2	A*02:01	CLGGLLTMV	EBV LMP-2 426-434
3	A*02:01	GLCTLVAML	EBV BMLF-1 259-267
4	A*02:01	LLFGYPVYV	HTLV1 Tax 11-19
5	A*02:01	GILGFVFTL	인플루엔자 A MP 58-66
6	A*02:01	DLMGYIPAV	HCV 코어 132-140
7	A*02:01	FLPSDFFPSV	HBV 코어 항원 18-27
8	A*02:01	FLLTRILTI	HBV 엔벨로프 183-191
9	A*02:01	WLSLLVPFV	HBV 표면 항원 172-181
10	A*02:01	FLLSLGIHL	HBV 폴리메라아제 573-581
11	A*02:01	ILKEPVHGV	HIV-1 RT 476-484
12	A*02:01	YMLDLQPETT	HPV 16 E7 11-20
13	A*02:01	CINGVCWTV	HCV NS3 1073-1081
14	A*02:01	YLLPRRGPRL	HCV 코어 35-44
15	A*02:01	FLYALALLL	EBV LMP-2 356-364
16	A*02:01	AAGIGILTV	MELAN-A/MART-1 (27-35)
17	A*02:01	SLLMWITQV	NY-ESO-1(157-165) C9V
18	A*03:01	KLGGALQAK	CVM-IE1
19	A*03:01	RLRAEAQVK	EBV-EBNA-3a
20	B*44:05	EENLLDFVRF	EBV EBNASC (281-290)
21	B*44:05	EEYLQAFTY	자기 ABCD3 단백질

도면6a



도면6b

쥣과 MHC-I 에피토프

	MHC	서열
2	H-2Kb	SIINFEKL
5	H-2Ld	SPSYAYHQF
8	H-2Db	EGPRNQDWL
11	H-2Kb	DWENVSPEL
13	H-2Kb	SIIVFNLL
15	H-2Db	ASMTNMELM
17	H-2Db	AQLANDVVL
19	H-2Kb	SVYDFFVWL
20	H-2Ld	MNKYAYHML

보편적인 MHC-II 에피토프

	HLA	서열
1	MHC-II	AKFVAAWTLKAAA
2	MHC-II	QYIKANSKFIGITEL

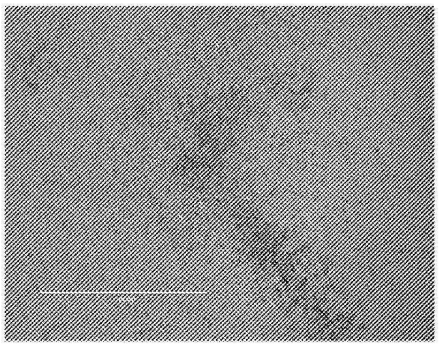
NHP 에피토프

	MHC	서열
1	Mamu*01	CTPYDINQM
4	Mamu*01	TTPESANL
7	Mamu*01	CAPPGYALL
10	Mamu*01	SGPKTNIIV
14	Mamu*01	LSPRTLNAW
18	Mamu*01	TVPWPNASL

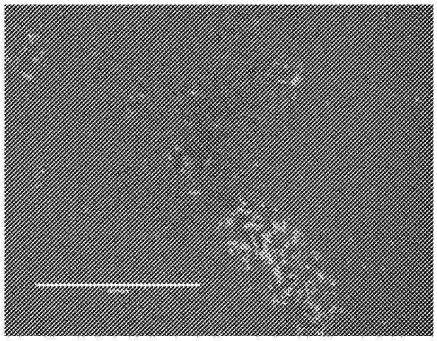
인간 에피토프

	HLA	서열
3	A*02:01	GILGFVFTL
6	A*02:01	LLFGYPVYV
9	A*02:01	GLCTLVAML
12	A*02:01	NLVPMVATV
16	A*02:01	CLGGLLTMV

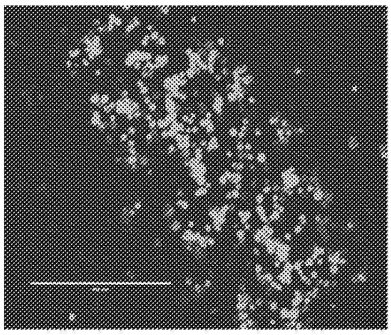
도면7a



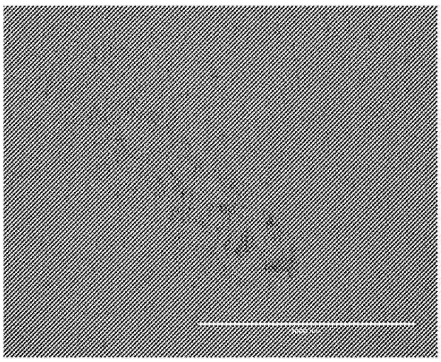
도면7b



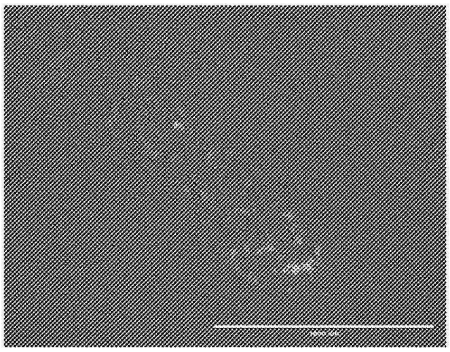
도면7c



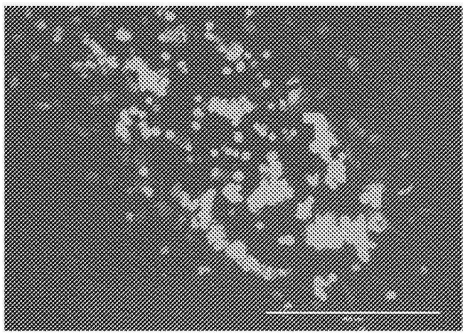
도면8a



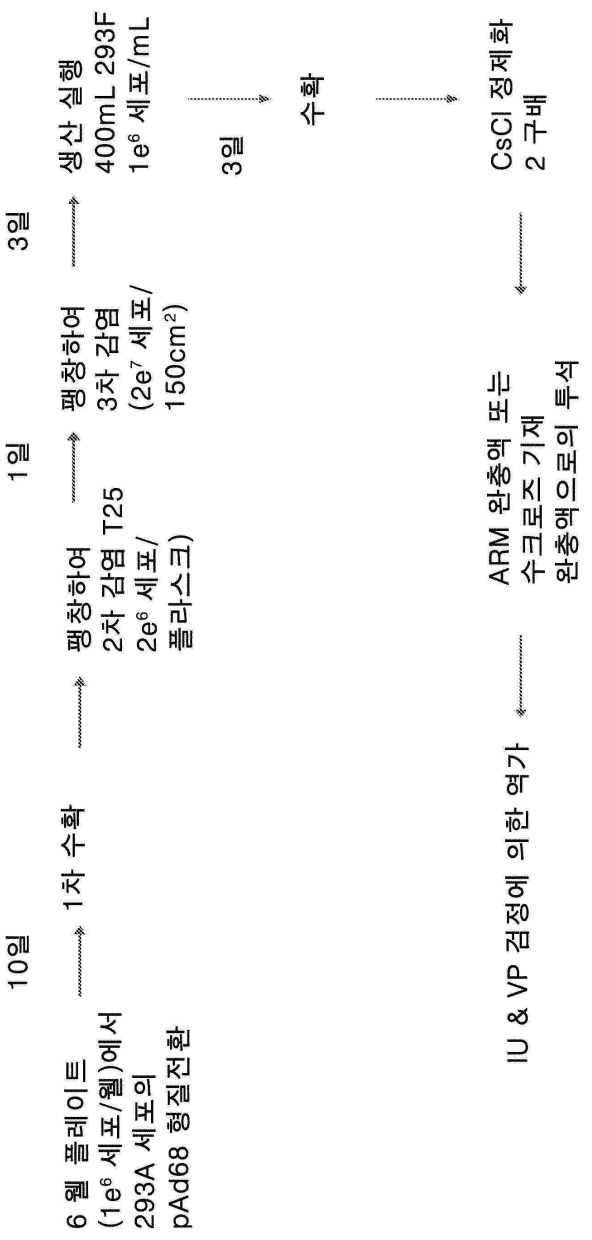
도면8b



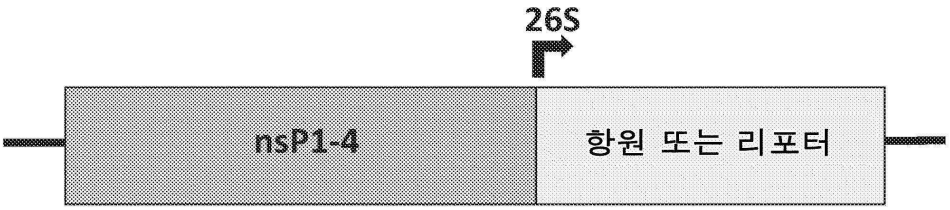
도면8c



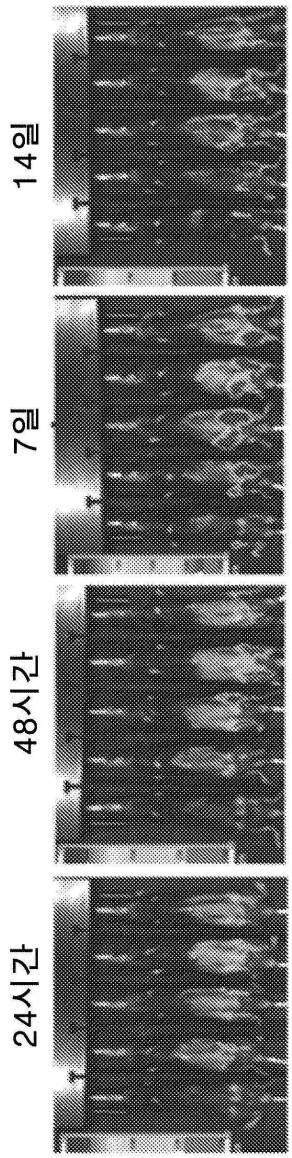
도면9


10일
6 웰 플레이트
(1e6 세포/웰)에서
293A 세포의
pAd68 형질전환
1차 수확
1일
팽창하여
2차 감염 T25
2e6 세포/
플라스크)
3일
팽창하여
3차 감염
(2e7 세포/
150cm2)
3일
생산 실행
400mL 293F
1e6 세포/mL
수확
CsCl 정제화
2 구배
ARM 완충액 또는
수크로즈 기재
완충액으로의 투석
IU & VP 검정에 의한 역가

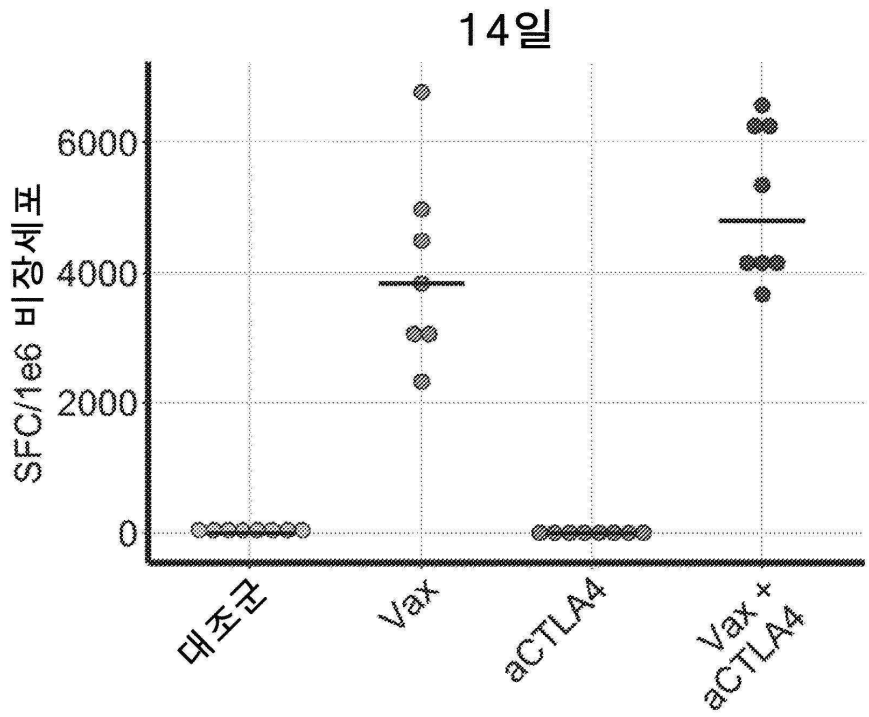
도면10



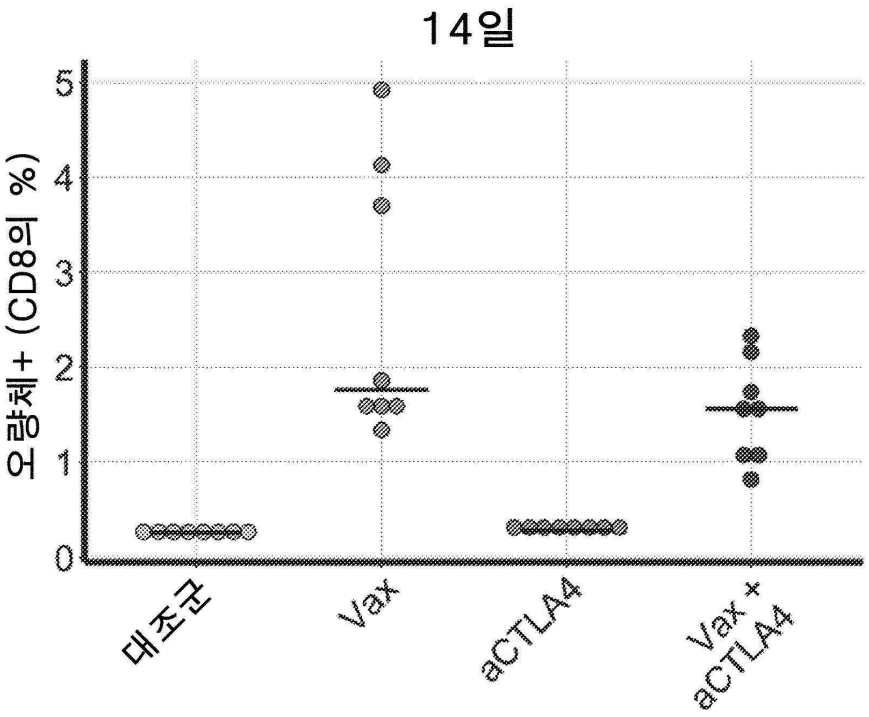
도면11



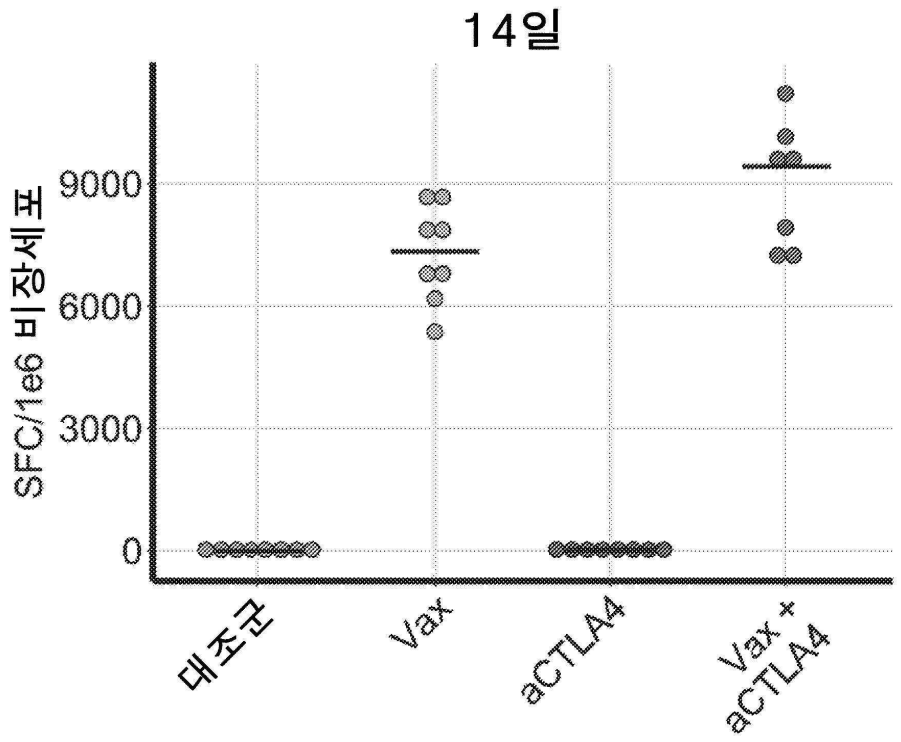
도면12a


14일
SFC/1e6 비장세포
6000
4000
2000
0
대조군
Vax
aCTLA4
Vax + aCTLA4

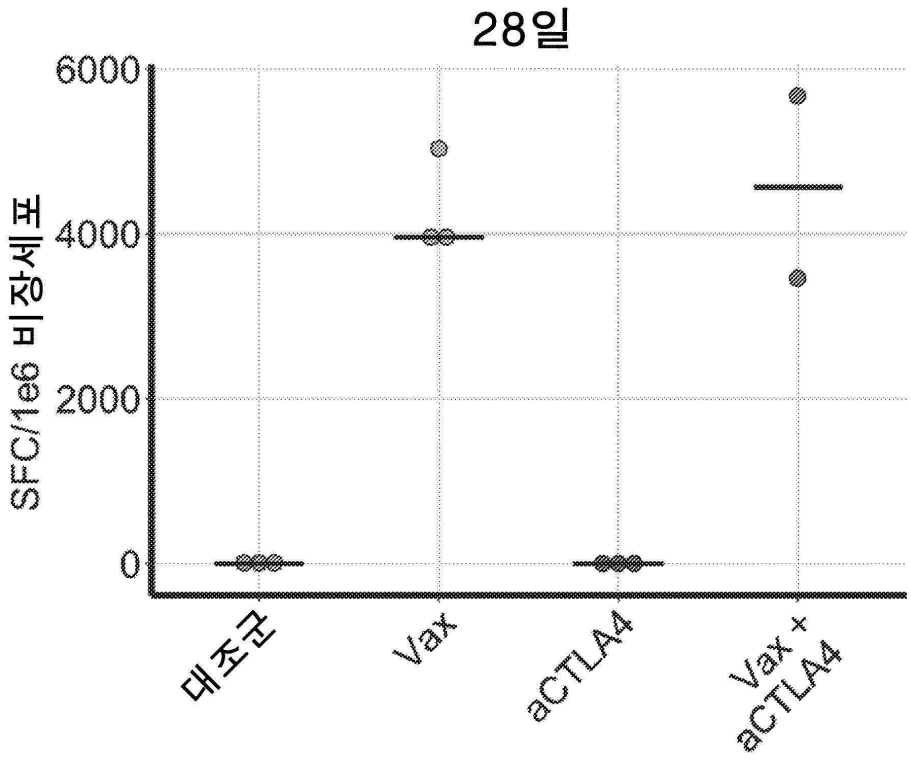
도면12b


14일
오량체+ (CD8의 %)
5
4
3
2
1
0
대조군
Vax
aCTLA4
Vax + aCTLA4

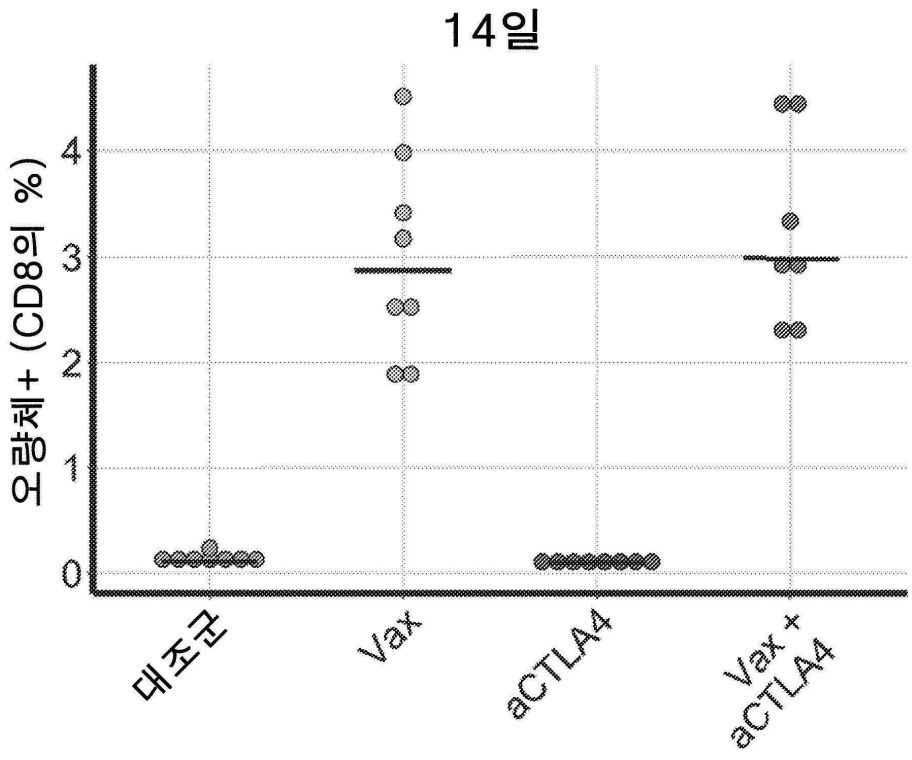
도면13a


14일
SFC/1e6 비장세포
9000
6000
3000
0
대조군
Vax
aCTLA4
Vax +
aCTLA4

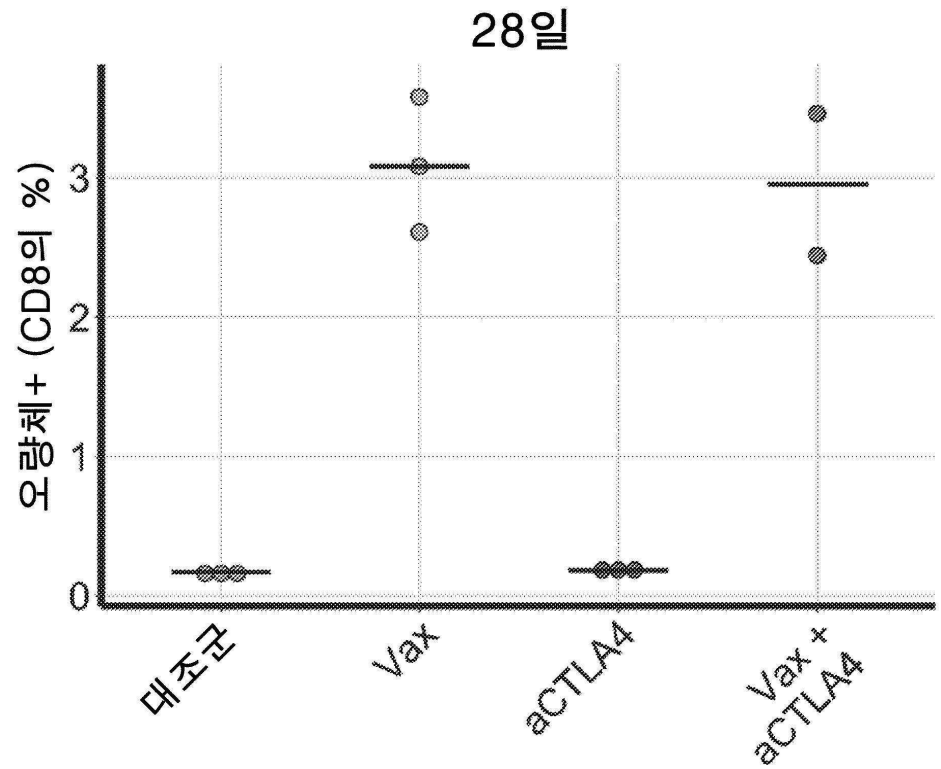
도면13b


28일
SFC/1e6 비장세포
6000
4000
2000
0
대조군
Vax
aCTLA4
Vax +
aCTLA4

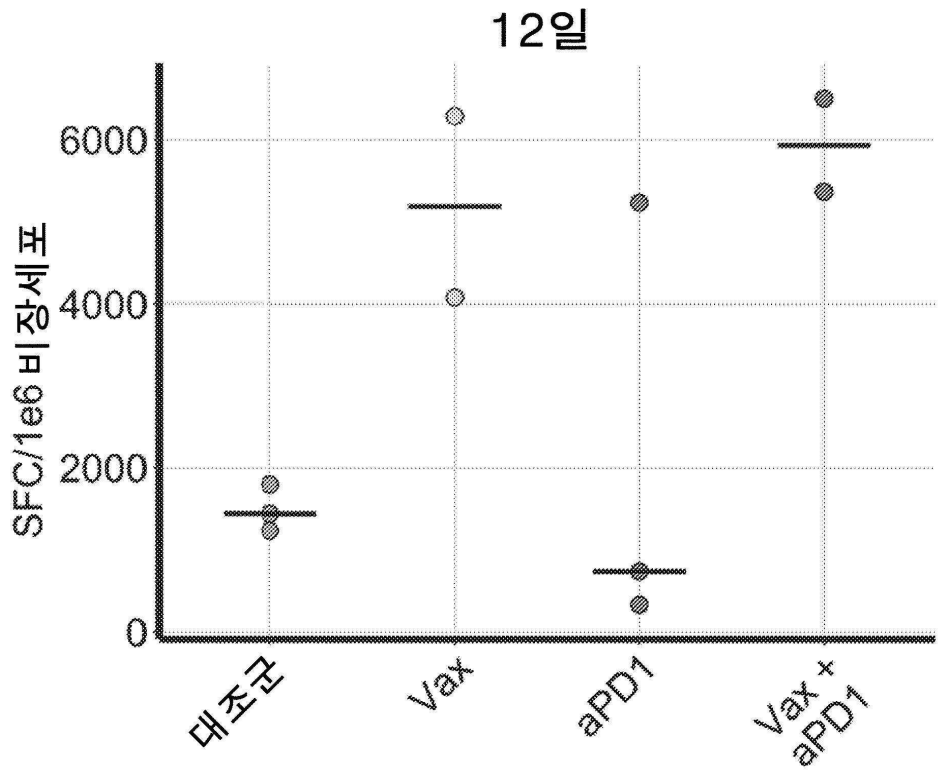
도면13c


14일
오량체+ (CD8의 %)
0
1
2
3
4
대조군
Vax
aCTLA4
Vax + aCTLA4

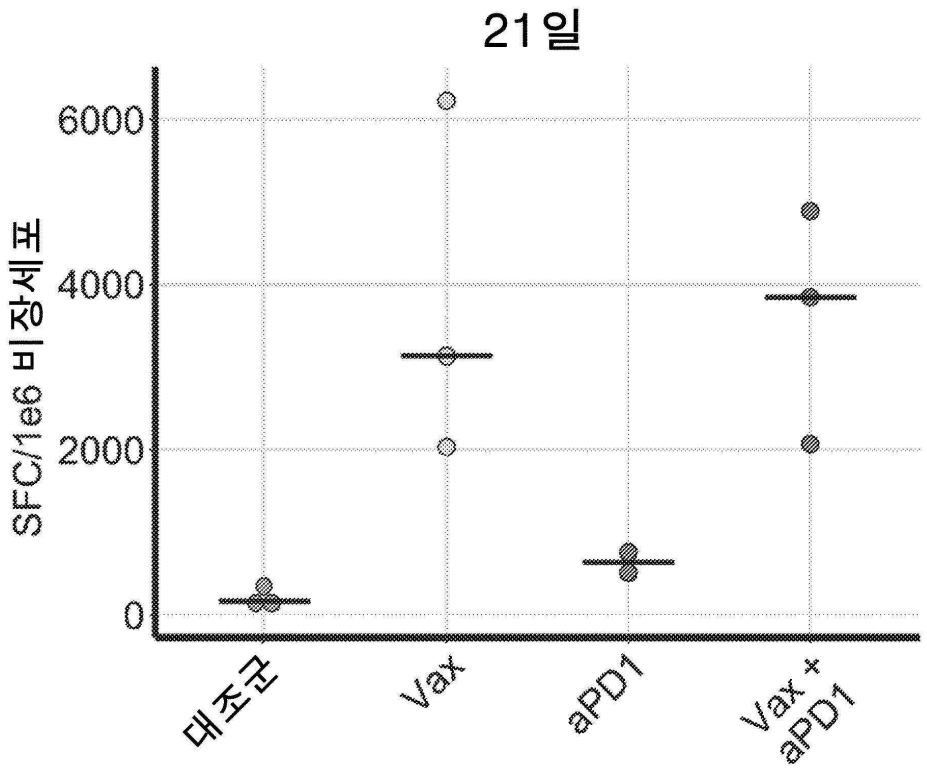
도면13d


28일
오량체+ (CD8의 %)
0
1
2
3
대조군
Vax
aCTLA4
Vax + aCTLA4

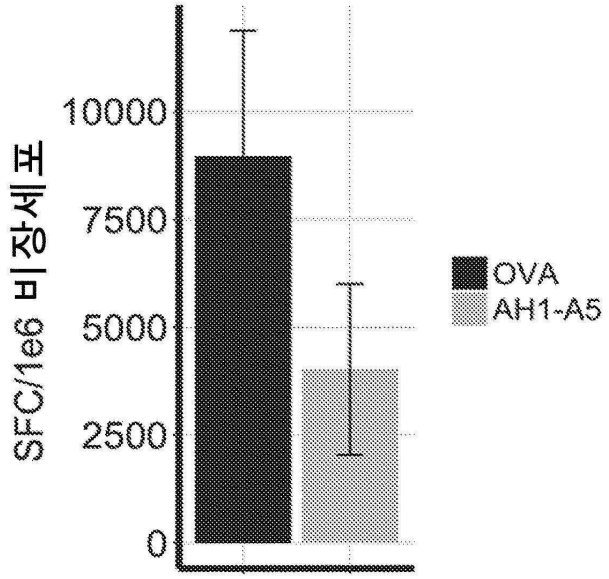
도면14a


12일
SFC/1e6 비장세포
6000
4000
2000
0
대조군
Vax
aPD1
Vax + aPD1

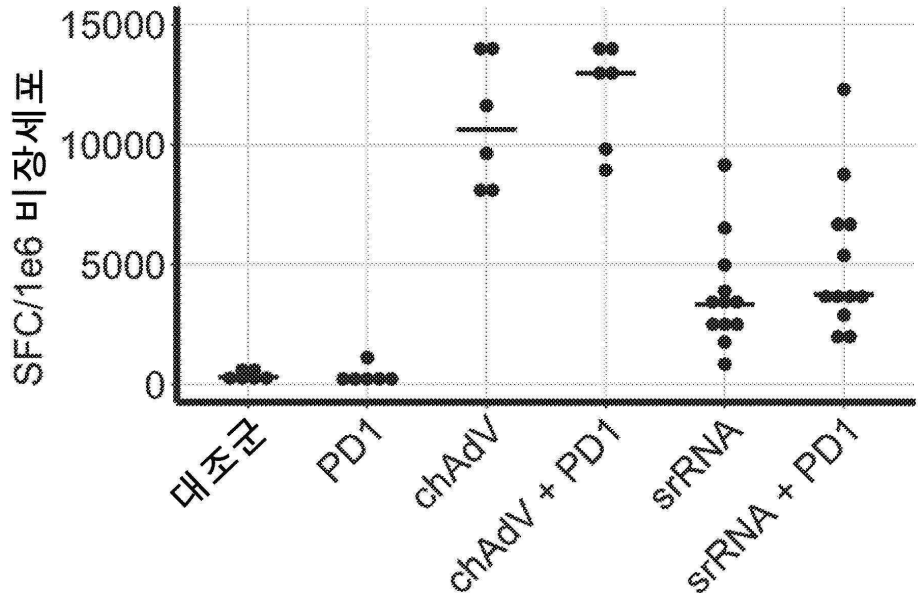
도면14b


21일
SFC/1e6 비장세포
6000
4000
2000
0
대조군
Vax
aPD1
Vax + aPD1

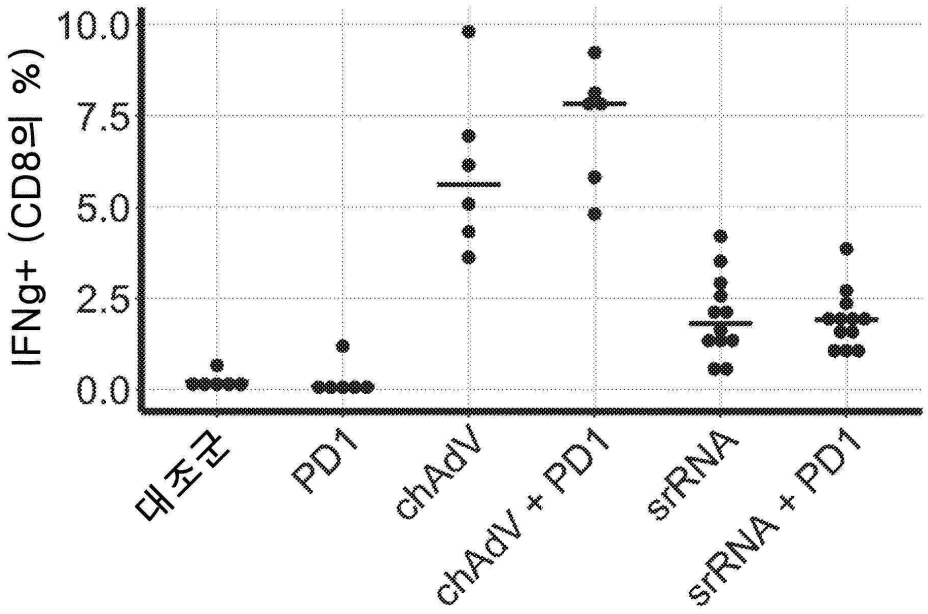
도면15


SFC/1e6 비장세포
10000
7500
5000
2500
0
OVA
AH1-A5

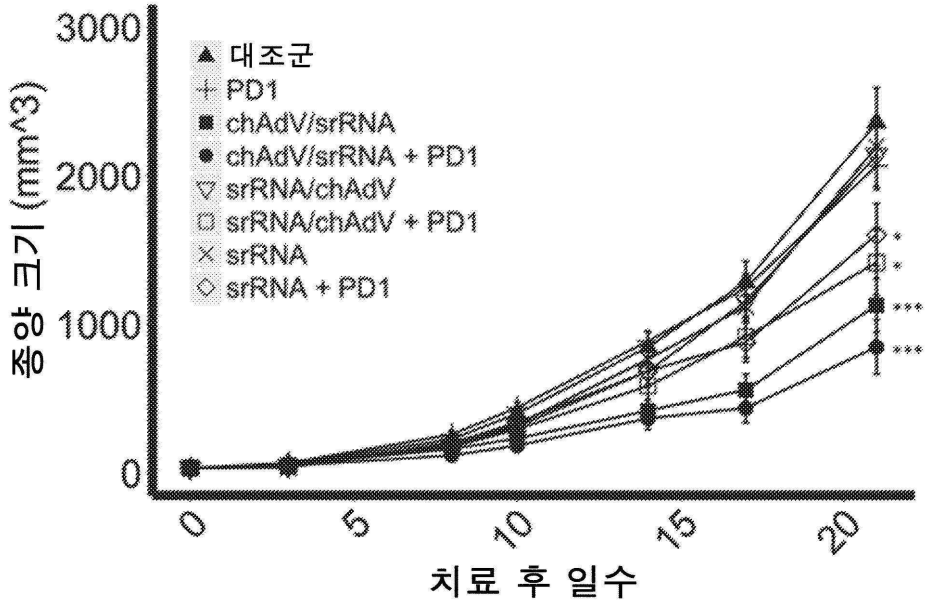
도면16


SFC/1e6 비장세포
15000
10000
5000
0
대조군
PD1
chAdV
chAdV + PD1
srRNA
srRNA + PD1

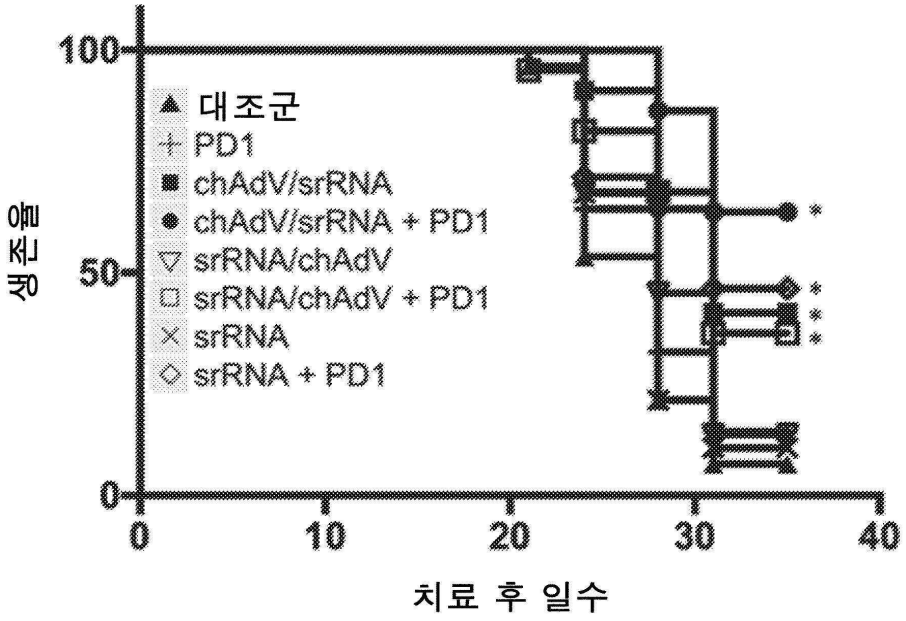
도면17


IFNg+ (CD8의 %)
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
대조군
PD1
chAdV
chAdV + PD1
srRNA
srRNA + PD1

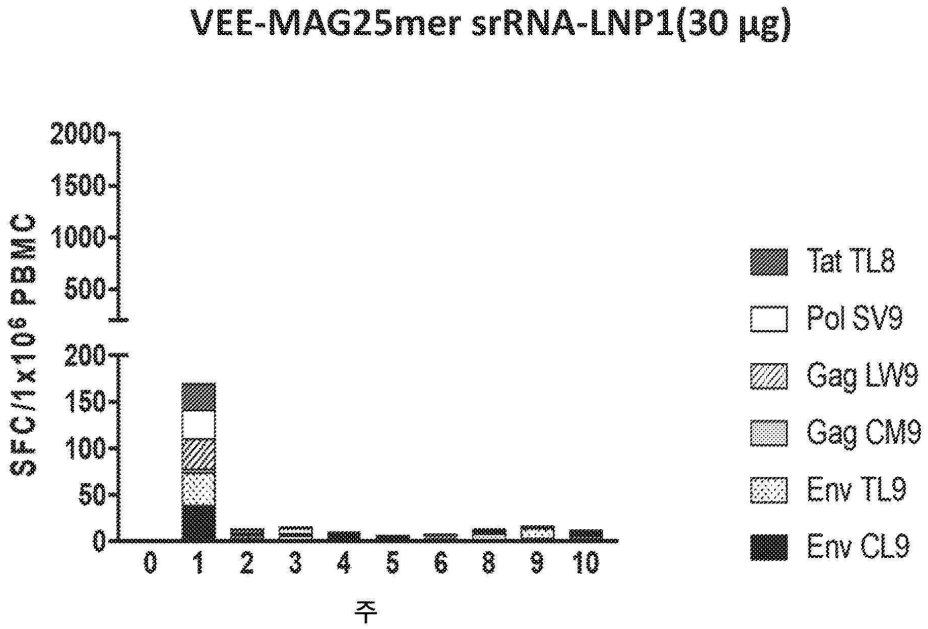
도면18


종양 크기 (mm^3)
3000
2000
1000
0
대조군
PD1
chAdV/srRNA
chAdV/srRNA + PD1
srRNA/chAdV
srRNA/chAdV + PD1
srRNA
srRNA + PD1
0
5
10
15
20
치료 후 일수

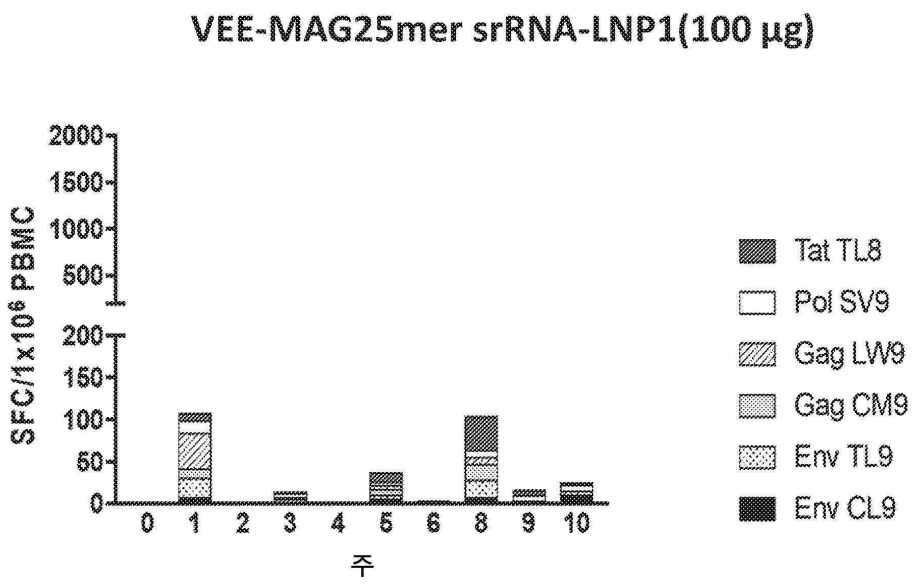
도면19


100
50
0
생존율
대조군
PD1
chAdV/srRNA
chAdV/srRNA + PD1
srRNA/chAdV
srRNA/chAdV + PD1
srRNA
srRNA + PD1
0
10
20
30
40
치료 후 일수

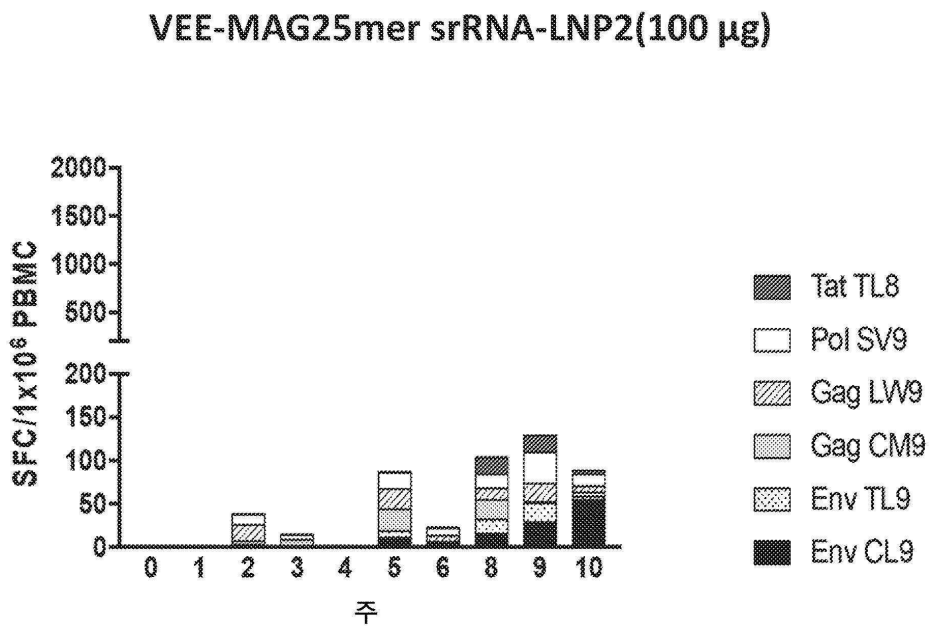
도면20a


VEE-MAG25mer srRNA-LNP1(30 μg)
SFC/1x10⁶ PBMC
2000
1500
1000
500
200
150
100
50
0
0 1 2 3 4 5 6 8 9 10
주
Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9

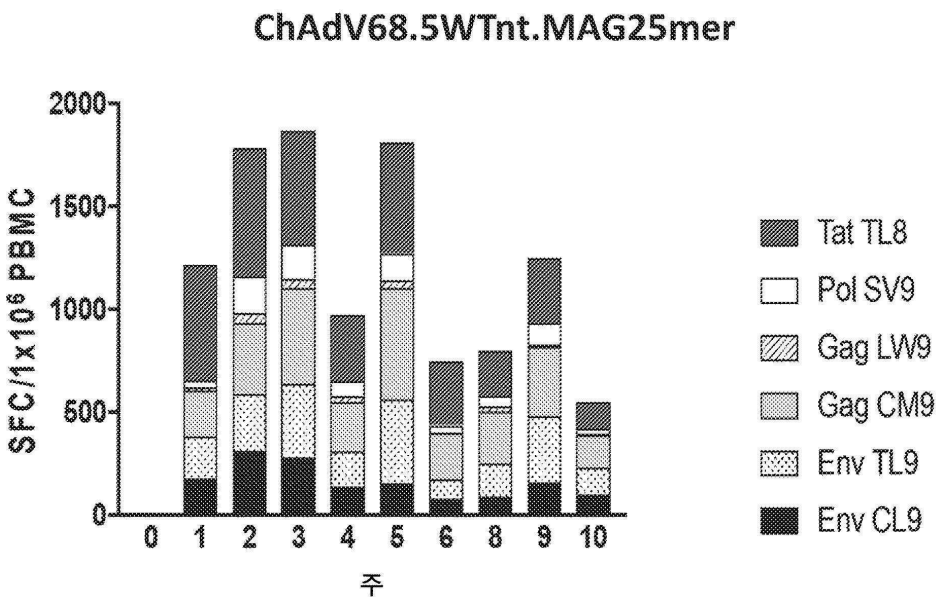
도면20b


VEE-MAG25mer srRNA-LNP1(100 μg)
SFC/1x10^6 PBMC
2000
1500
1000
500
200
150
100
50
0
0 1 2 3 4 5 6 8 9 10
주
Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9

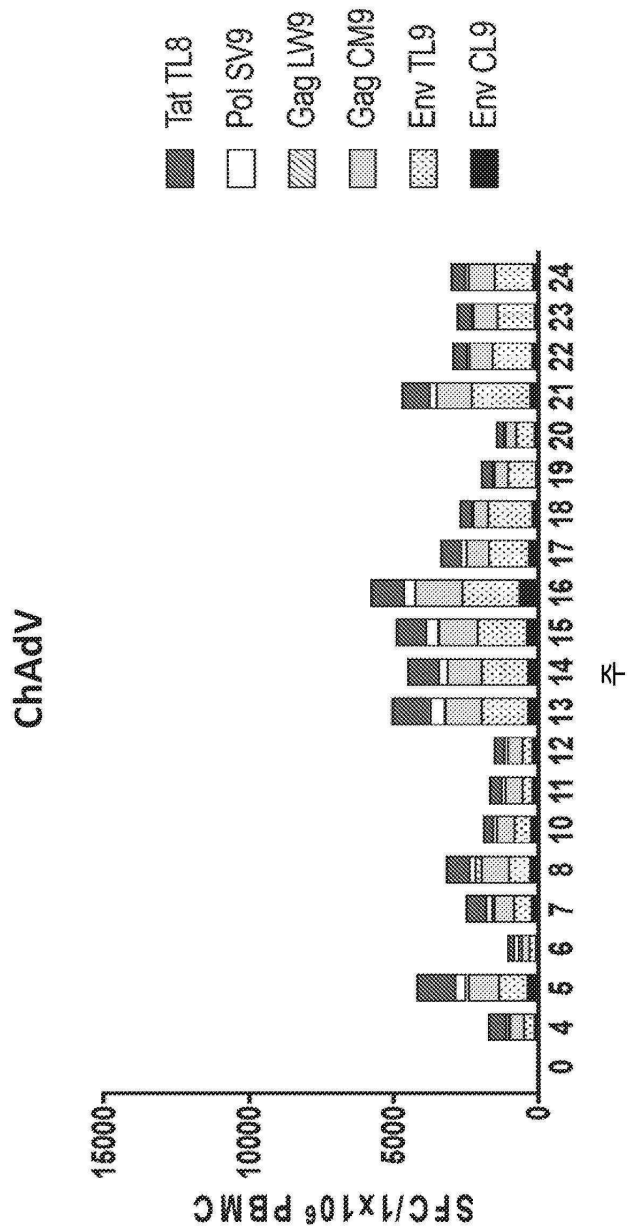
도면20c


VEE-MAG25mer srRNA-LNP2(100 μg)
SFC/1x10^6 PBMC
2000
1500
1000
500
200
150
100
50
0
0 1 2 3 4 5 6 8 9 10
주
Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9

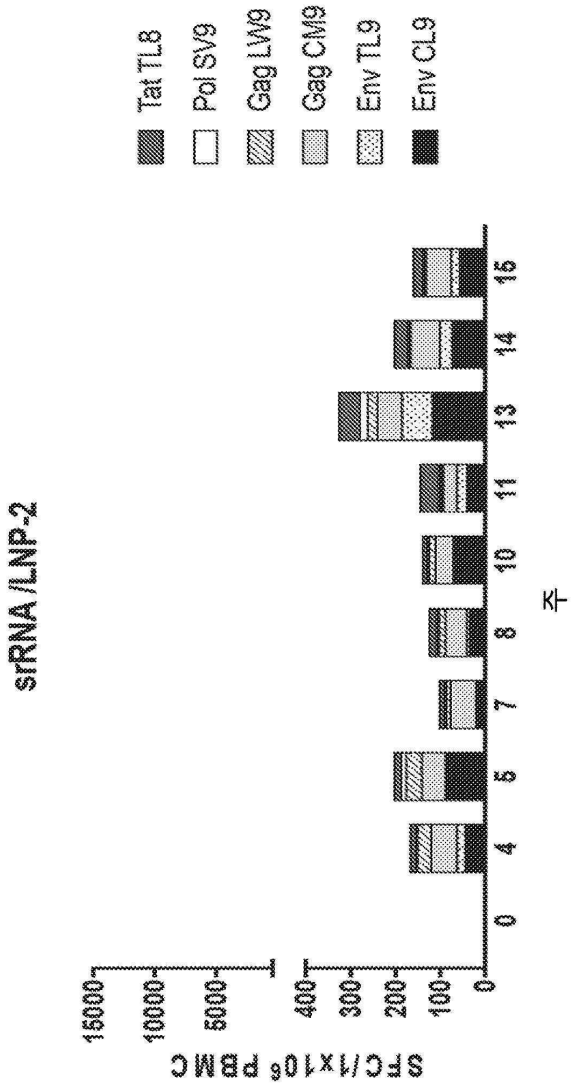
도면20d


ChAdV68.5WTnt.MAG25mer
SFC/1x10^6 PBMC
2000
1500
1000
500
0
0 1 2 3 4 5 6 8 9 10
주
Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9

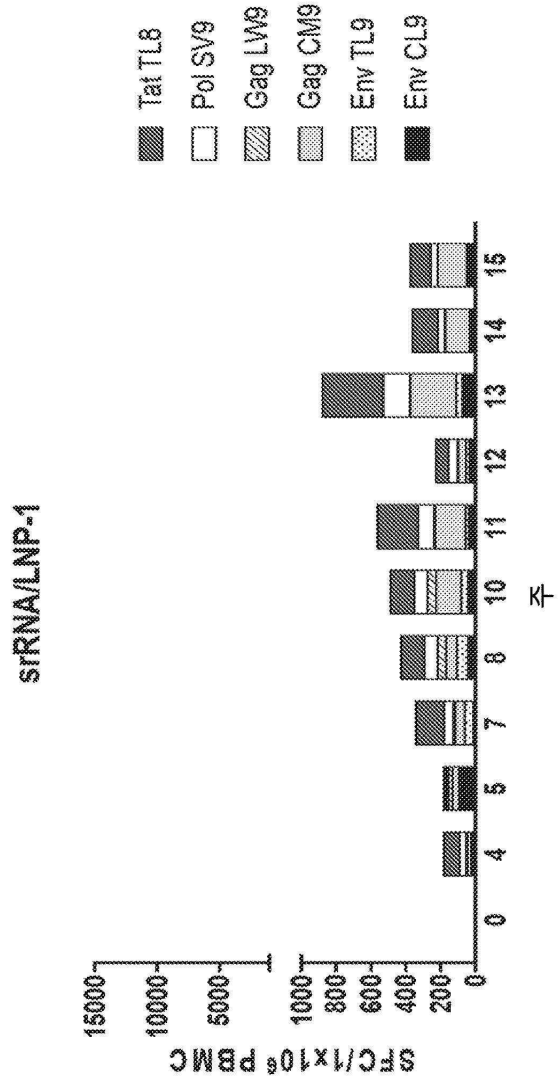
도면21


Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9
ChAdV
SFC/1x10⁶ PBMC
15000
10000
5000
0
0 4 5 6 7 8 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
사

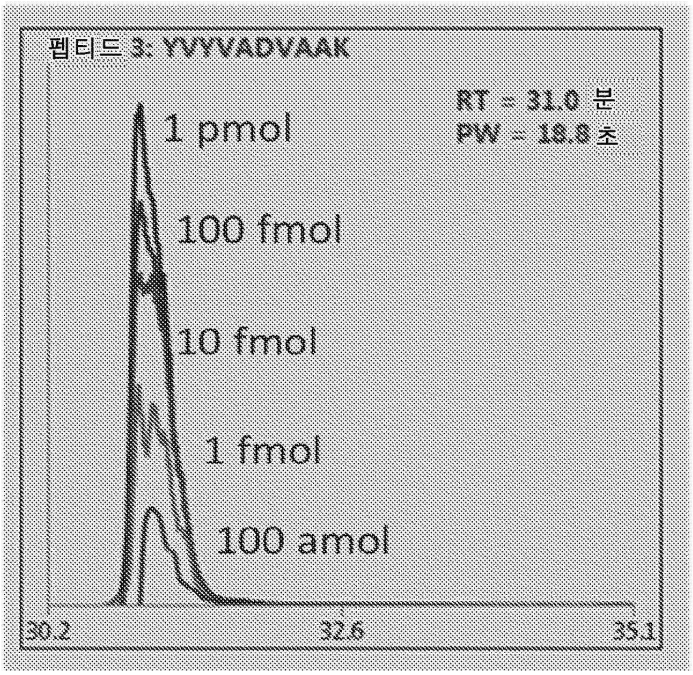
도면22


Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9
srRNA /LNP-2
SFC/1x10⁶ PBMC
15000
10000
5000
400
300
200
100
0
0
4
5
7
8
10
11
13
14
15
차

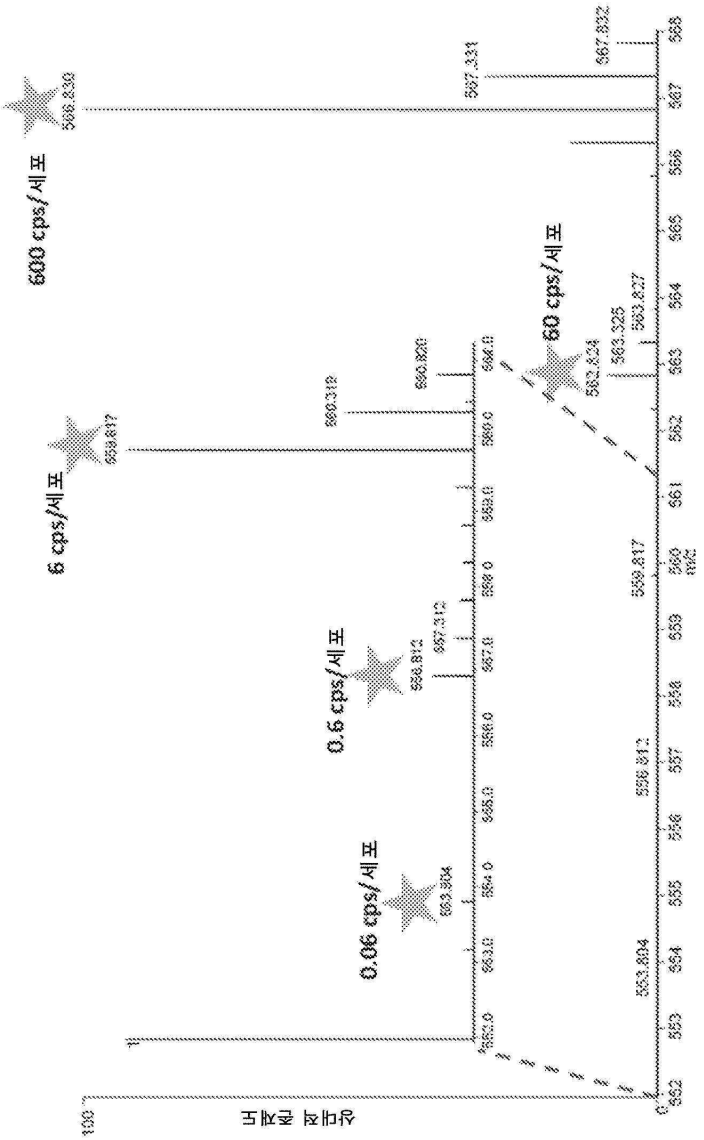
도면23


Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9
srRNA/LNP-1
SFC/1x10⁶ PBMC
15000
10000
5000
1000
800
600
400
200
0
0
4
5
7
8
10
11
12
13
14
15
차

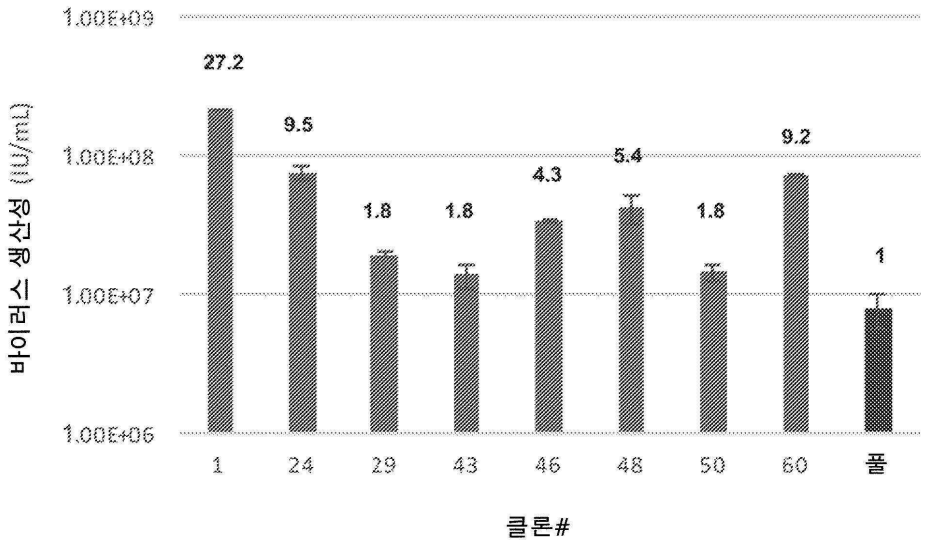
도면24a


펩티드 3: YVYVADVAAK
RT = 31.0 분
PW = 18.8 초
1 pmol
100 fmol
10 fmol
1 fmol
100 amol
30.2
32.6
35.1

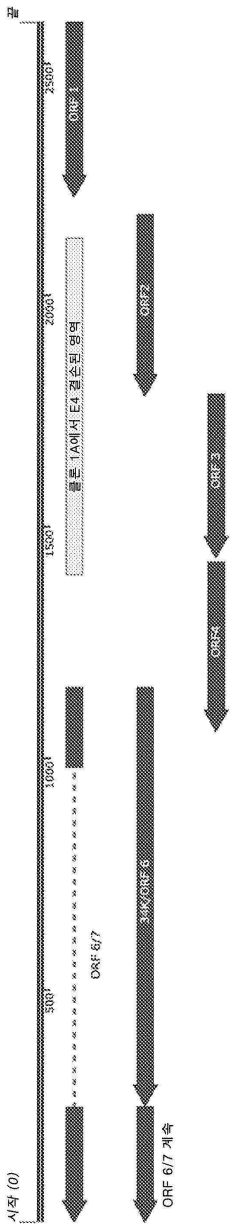
도면24b


600 cps/세포
6 cps/세포
0.6 cps/세포
0.06 cps/세포
60 cps/세포
상대적 존재도

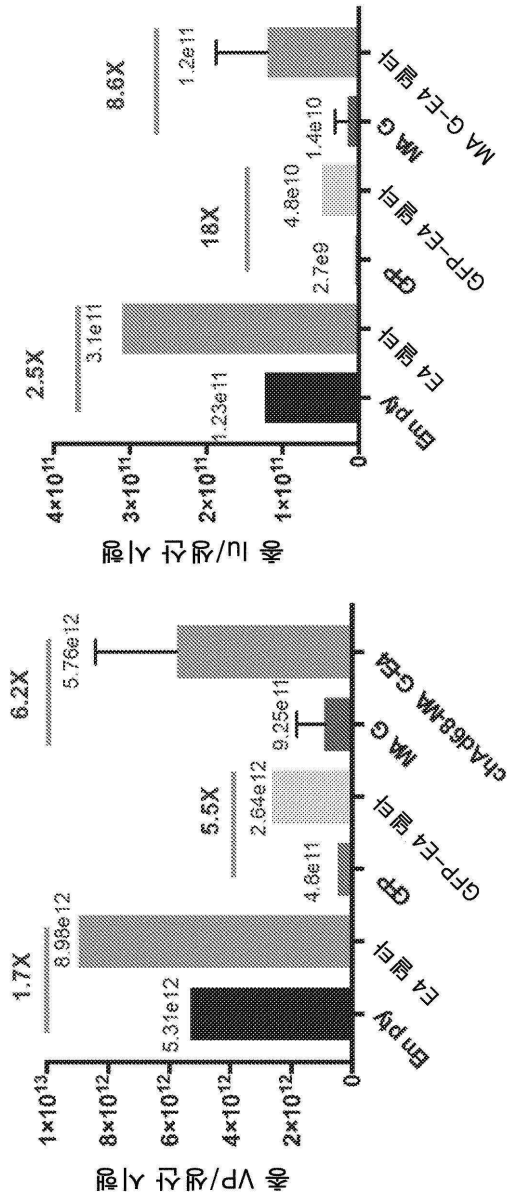
도면25


바이러스 생산성 (IU/mL)
1.00E+09
1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
27.2
9.5
1.8
1.8
4.3
5.4
1.8
9.2
1
1
24
29
43
46
48
50
60
풀
클론#

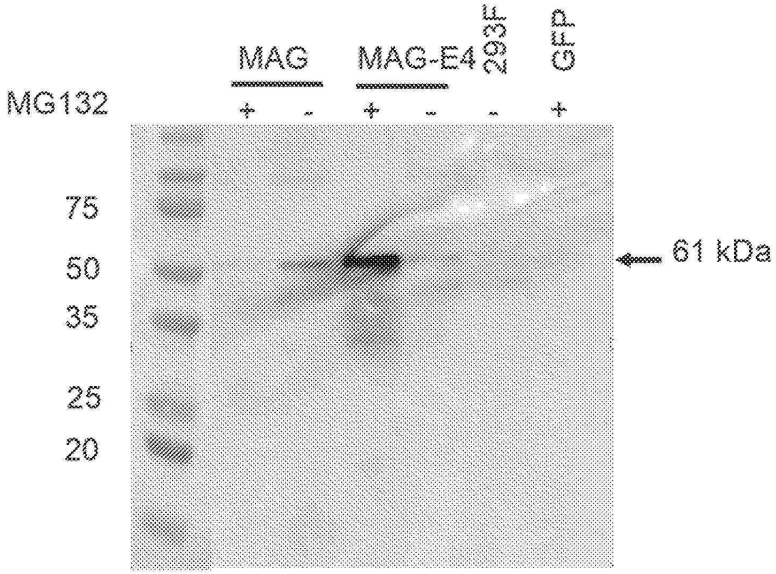
도면26


끝
25601
ORF 1
20001
블록 1A에서 E4 결손로 영역
ORF2
15001
ORF 3
ORF4
10001
3001
ORF 6/7
ORF 6/7 계속
시작 (0)

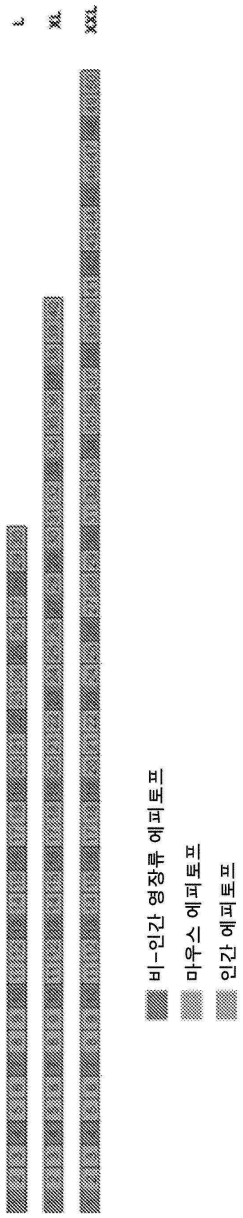
도면27


총 VP/생산 시행
1×10^13
8×10^12
6×10^12
4×10^12
2×10^12
0
1.7X
8.98e12
5.31e12
6.2X
5.76e12
5.5X
2.64e12
4.8e11
Em Py
E4 벡터
GP
GFP-E4 벡터
MA G
chAd68.MA G-EA
총 Iu/생산 시행
4×10^11
3×10^11
2×10^11
1×10^11
0
2.5X
3.1e11
1.23e11
18X
2.7e9
4.8e10
8.6X
1.2e11
1.4e10
Em Py
E4 벡터
GP
GFP-E4 벡터
MA G
MA G-E4 벡터

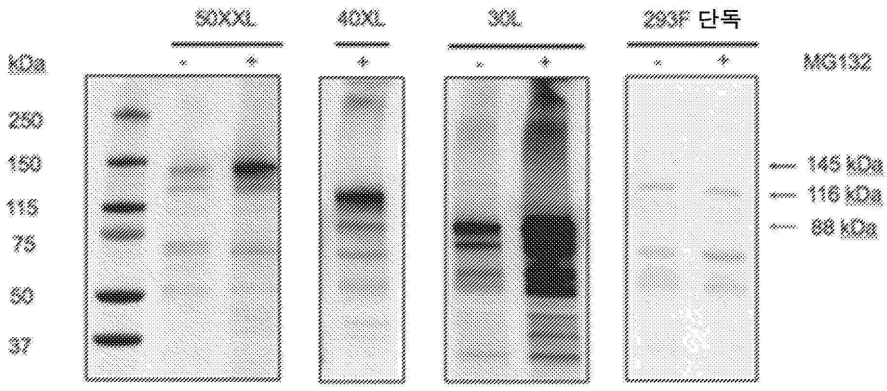
도면28



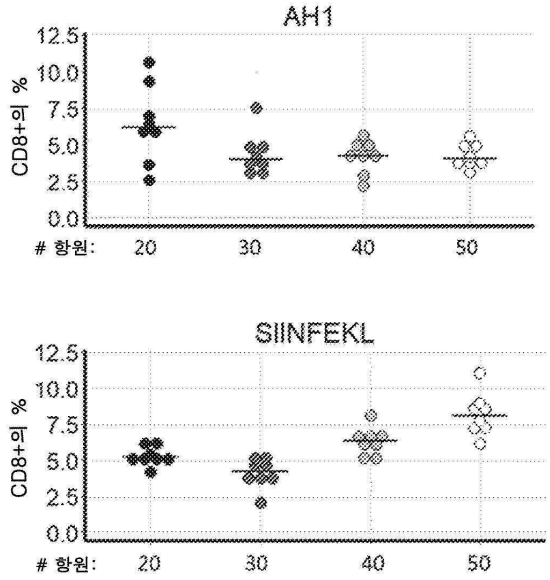
도면29


L
XL
XXL
비-인간 영장류 에피토프
마우스 에피토프
인간 에피토프

도면30

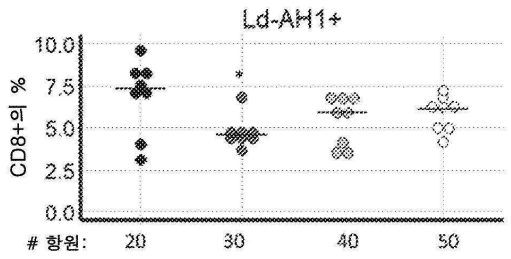

50XXL
40XL
30L
293F 단독
kDa
MG132
250
150
115
75
50
37
145 kDa
116 kDa
88 kDa

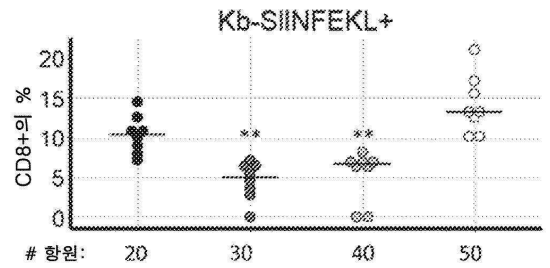
도면31


AH1
CD8+의 %
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
항원:
20
30
40
50

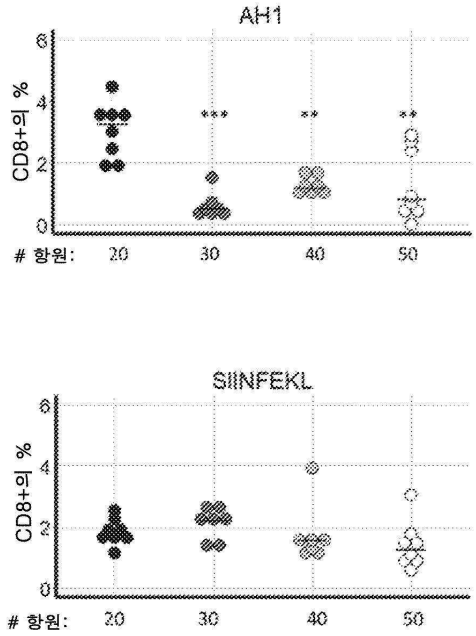
SIINFEKL
CD8+의 %
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
항원:
20
30
40
50

도면32

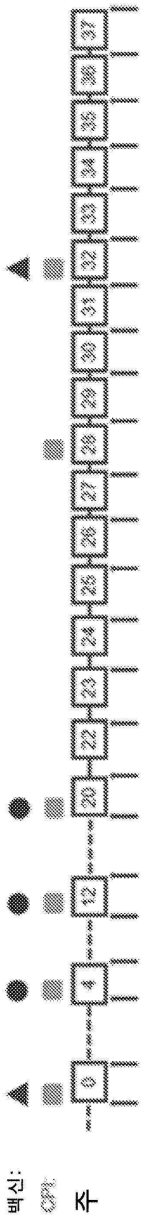

Ld-AH1+
CD8+의 %
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
*
항원:
20
30
40
50


Kb-SIINFEKL+
CD8+의 %
20
15
10
5
0
**
**
항원:
20
30
40
50

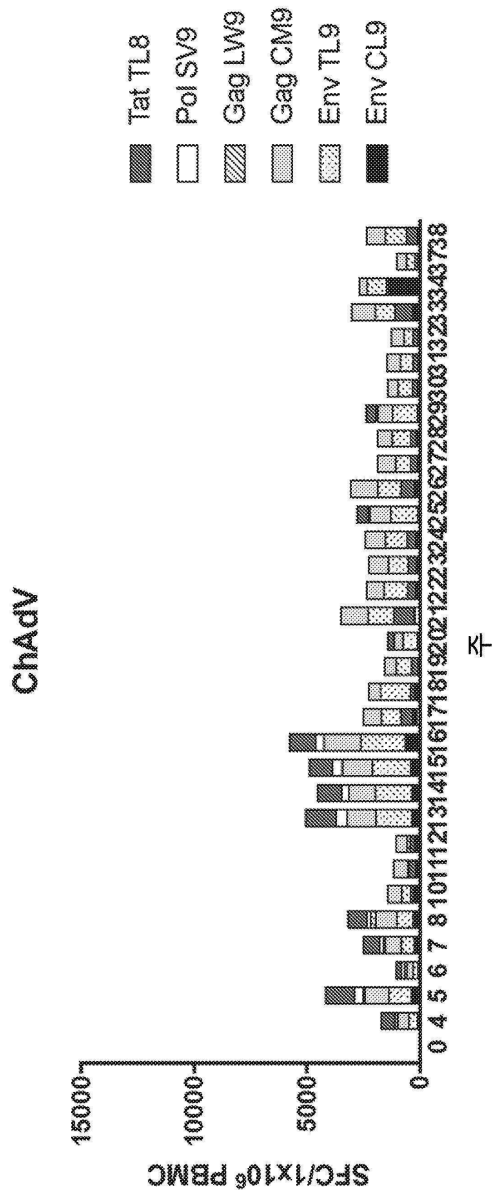
도면33



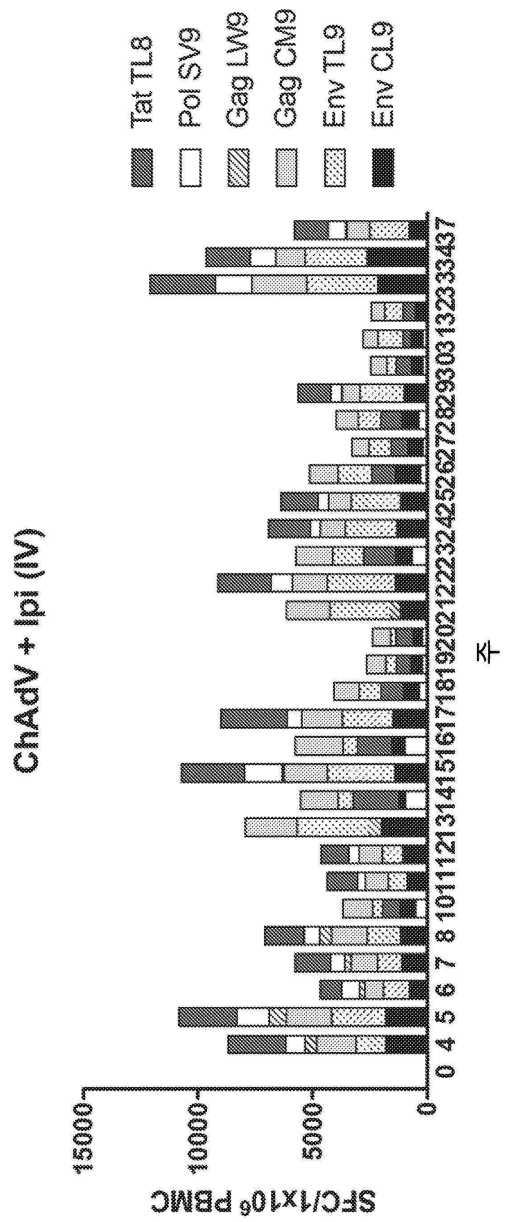
도면34



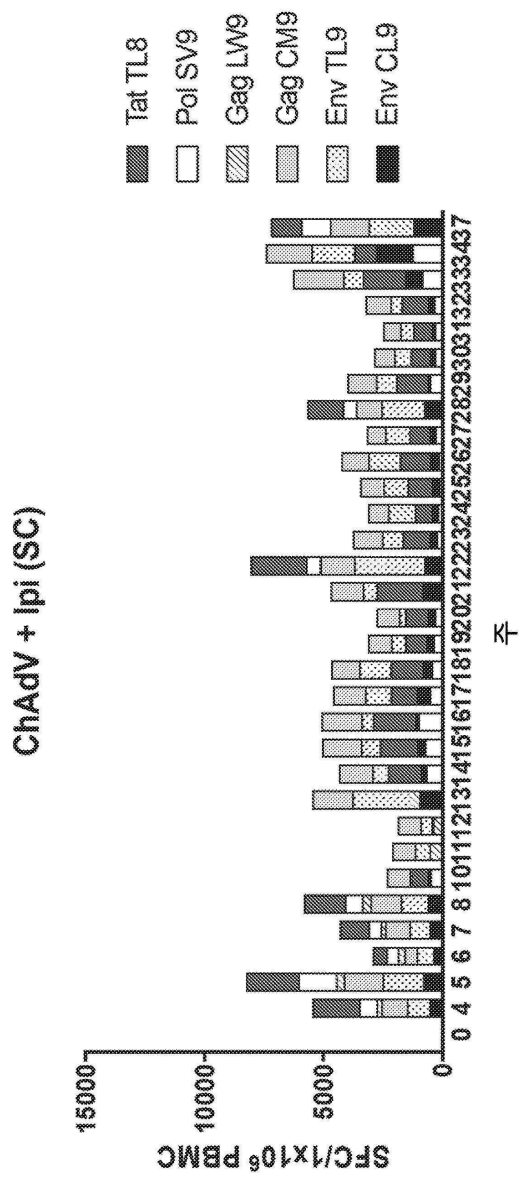
도면35


Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9
ChAdV
SFC/1x10⁶ PBMC
15000
10000
5000
0
0 4 5 6 7 8 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 37 38
사

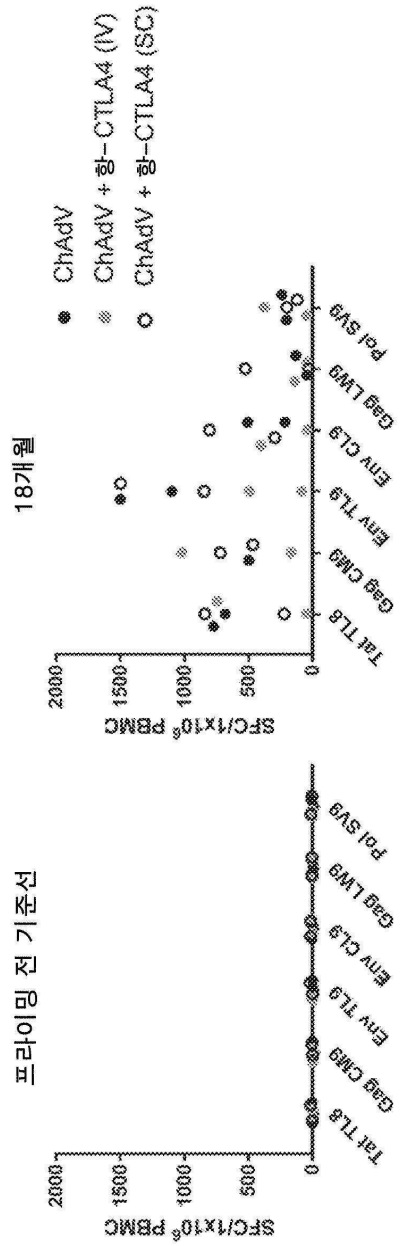
도면36


Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9
ChAdV + Ipi (IV)
SFC/1x10⁶ PBMC
15000
10000
5000
0
0 4 5 6 7 8 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 37
자

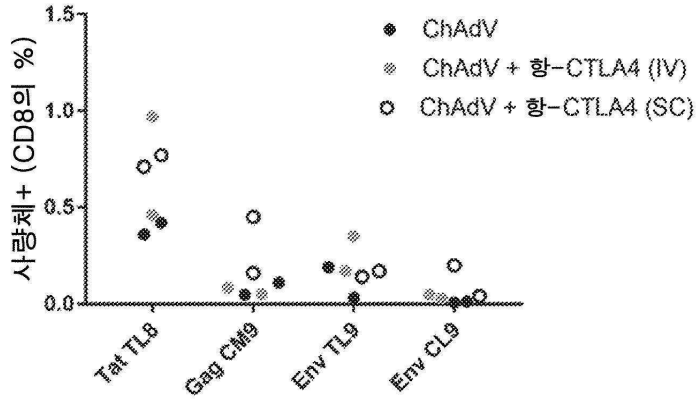
도면37


Tat TL8
Pol SV9
Gag LW9
Gag CM9
Env TL9
Env CL9
ChAdV + Ipi (SC)
SFC/1x10⁶ PBMC
15000
10000
5000
0
0 4 5 6 7 8 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 37
Day

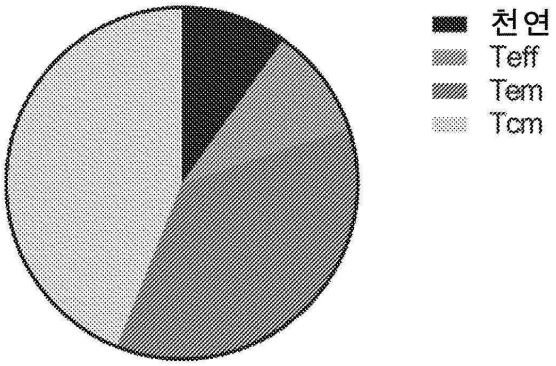
도면38


ChAdV
ChAdV + 항-CTLA4 (IV)
ChAdV + 항-CTLA4 (SC)
18개월
SFC/1x10^6 PBMC
2000
1500
1000
500
0
Tat TL8
Gag CM9
Env TL9
Env CL9
Gag LW9
Pol SV9
프라이밍 전 기준선

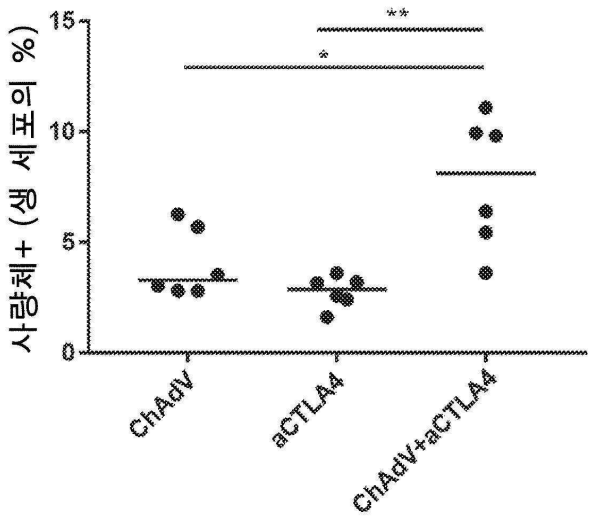
도면39


ChAdV
ChAdV + 항-CTLA4 (IV)
ChAdV + 항-CTLA4 (SC)
사량체+ (CD8의 %)
1.5
1.0
0.5
0.0
Tat TL8
Gag CM9
Env TL9
Env CL9

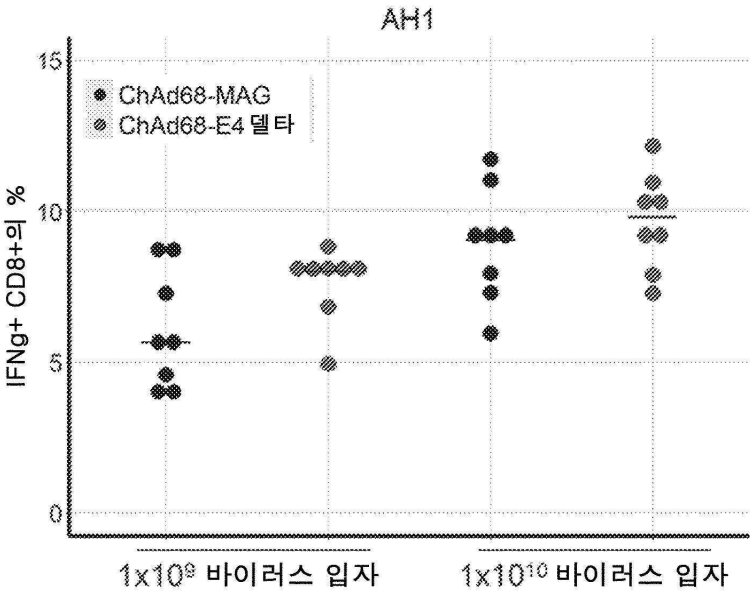
도면40



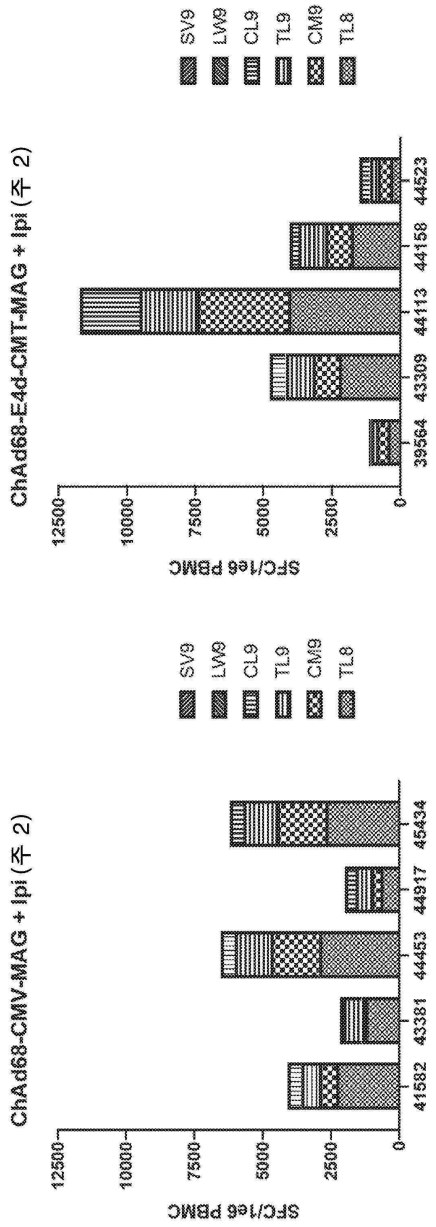
도면41



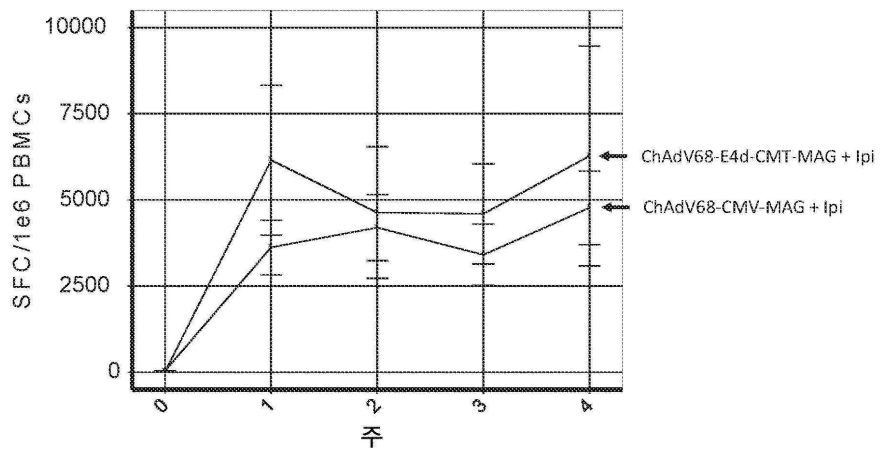
도면42a



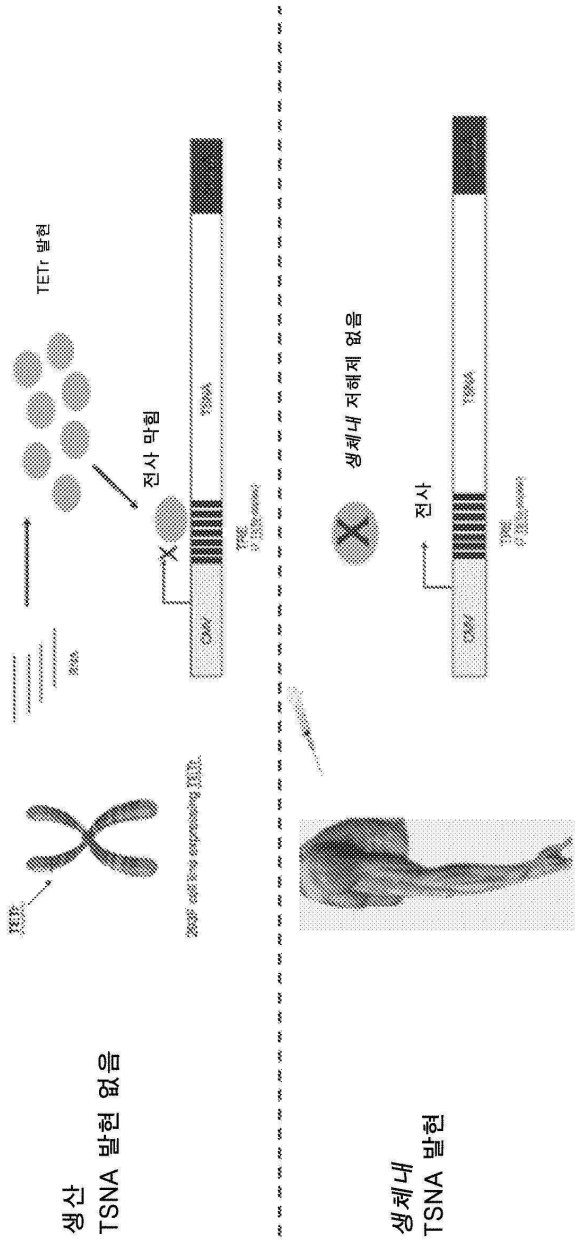
도면42b


SV9
LV9
CL9
TL9
CM9
TL8
ChAd68-E4d-CMT-MAG + Ipi (주 2)
12500
10000
7500
5000
2500
0
39564
43309
44113
44158
44523
SFC/1e6 PBMC
SV9
LV9
CL9
TL9
CM9
TL8
ChAd68-CMV-MAG + Ipi (주 2)
12500
10000
7500
5000
2500
0
41582
43381
44453
44917
45434
SFC/1e6 PBMC

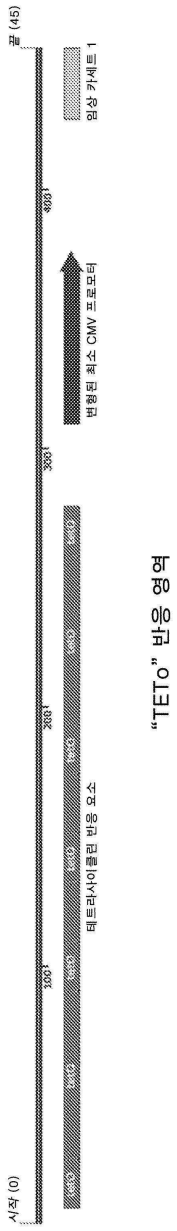
도면42c


SFC/1e6 PBMCs
10000
7500
5000
2500
0
0
1
2
3
4
주
ChAdV68-E4d-CMT-MAG + Ipi
ChAdV68-CMV-MAG + Ipi

도면43

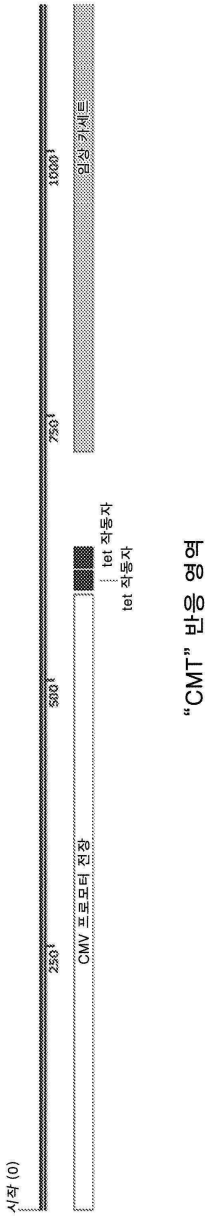


도면44a



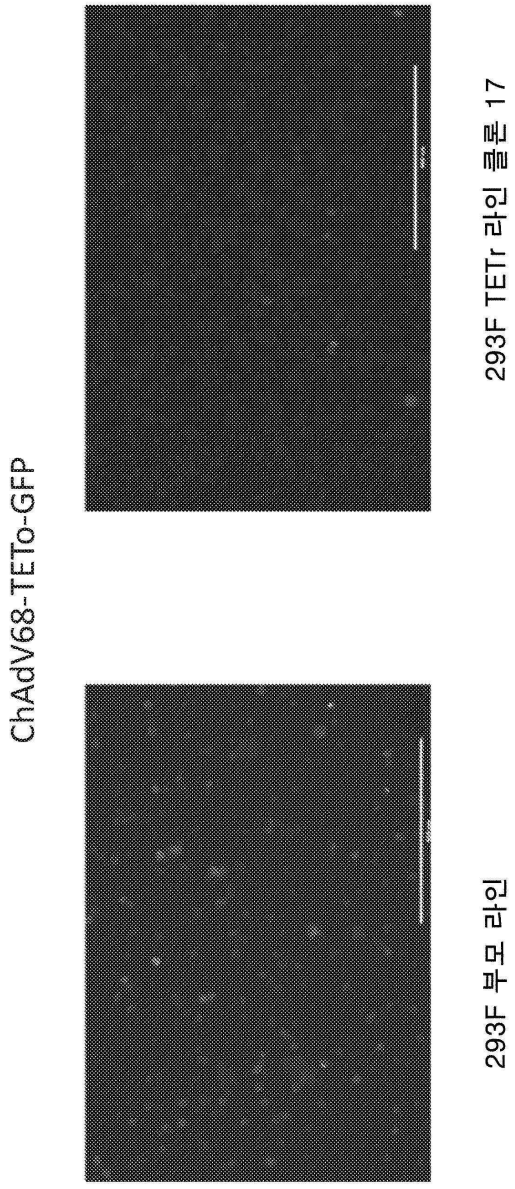
"TETo" 반응 영역

도면44b

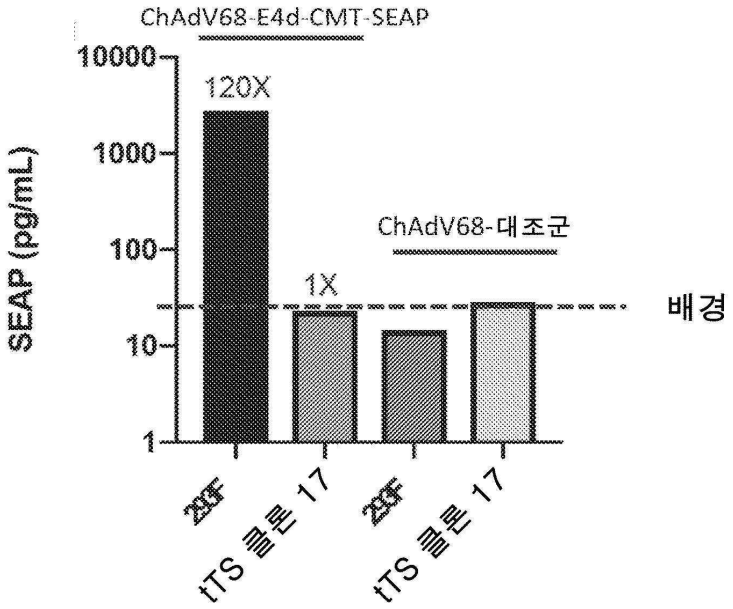


"CMT" 반응 영역

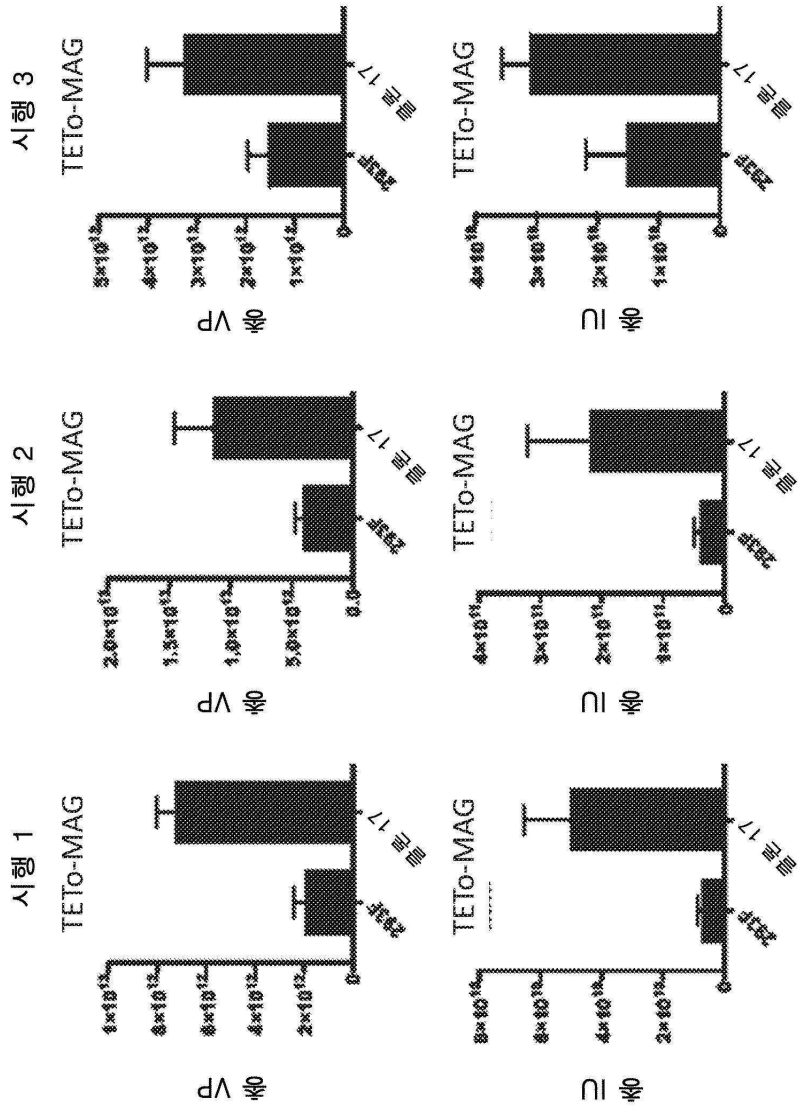
도면45a



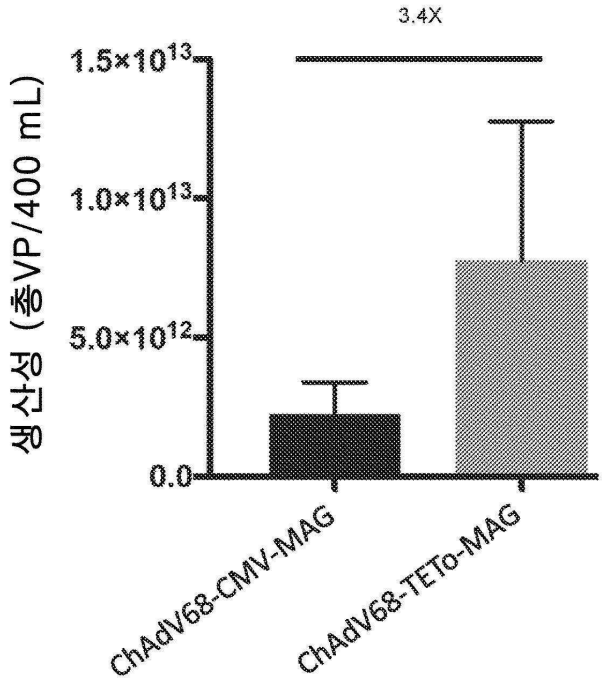
도면45b


ChAdV68-E4d-CMT-SEAP
10000
1000
100
10
1
SEAP (pg/mL)
120X
1X
ChAdV68-대조군
배경
2XF
tTS 클론 17
2XF
tTS 클론 17

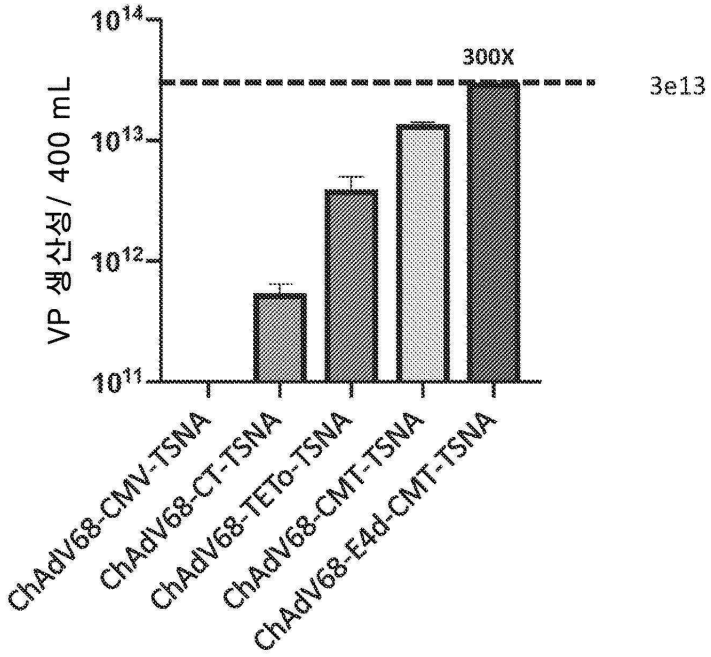
도면46


시험 1
시험 2
시험 3
TETo-MAG
TETo-MAG
TETo-MAG
TETo-MAG
TETo-MAG
TETo-MAG
vp 역가
iu 역가
vp 역가
iu 역가
vp 역가
iu 역가
293F
293F
293F
293F
293F
293F
클론 17
클론 17
클론 17
클론 17
클론 17
클론 17

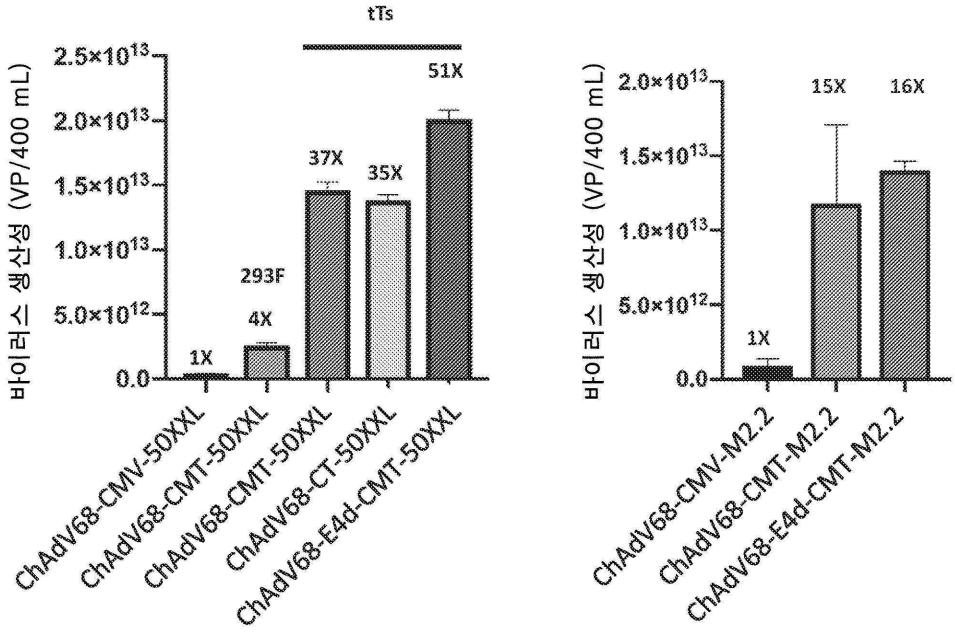
도면47a


3.4X
생산성 (총VP/400 mL)
1.5×10^13
1.0×10^13
5.0×10^12
0.0
ChAdV68-CMV-MAG
ChAdV68-TETo-MAG

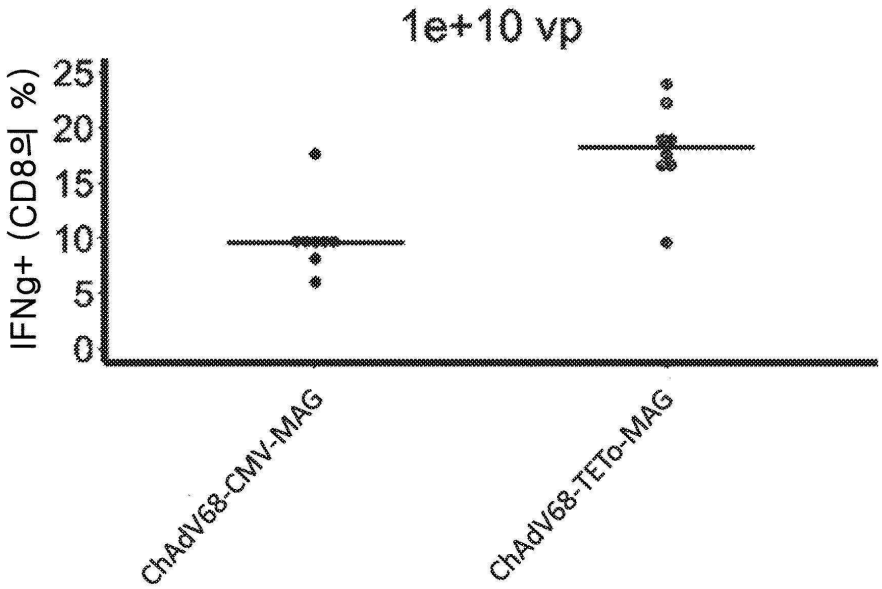
도면47b


VP 생산성/ 400 mL
10^14
10^13
10^12
10^11
300X
3e13
ChAdV68-CMV-TSNA
ChAdV68-CT-TSNA
ChAdV68-TETo-TSNA
ChAdV68-CMT-TSNA
ChAdV68-E4d-CMT-TSNA

도면47c



도면48



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> GRITSTONE ONCOLOGY, INC.

<120> Modified Adenovirus

<130> GSO-033

<140>

<141>

<150>

<151>

<160> 56

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 36519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

ccatcwtcaa taatatacct caaacttttt gtgcgcgtta atatgcaaat gaggcgtttg 60

aatttgggga ggaagggcgg tgattggtcg agggatgagc gaccgttagg ggcggggcga 120

gtgacgtttt gatgacgtgg ttgcgaggag gagccagttt gcaagttctc gtgggaaaag 180

tgacgtcaaa cgaggtgtgg tttgaacacg gaaatactca attttcccgc gctctctgac 240

aggaaatgag gtgtttctgg gcggatgcaa gtgaaaacgg gccattttcg cgcgaaaact 300

gaatgaggaa gtgaaaatct gagtaatttc gcgtttatgg cagggaggag tatttgccga 360

gggccgagta gactttgacc gattacgtgg gggtttcgat taccgtgttt ttcacctaaa 420

tttccgcgta cggtgtcaaa gtccggtgtt tttacgtagg tgtcagctga tcgccagggt 480

atttaaacct gcgctctcca gtcaagaggc cactcttgag tgccagcgag aagagttttc 540

tcctccgcgc cgcgagtcag atctacactt tgaaagatga ggcacctgag agacctgccc 600

gatgagaaaa tcatcatcgc ttccgggaac gagattctgg aactggtggt aaatgccatg 660

atgggcgacg accctccgga gccccccacc ccatttgaga caccttcgct gcacgatttg 720

tatgatctgg aggtggatgt gcccgaggac gatcccaatg aggaggcggt aaatgatttt 780

tttagcgatg ccgcgctgct agctgccgag gaggcttcga gctctagctc agacagcgac 840

tcttcactgc ataccccctag acccggcaga ggtgagaaaa agatccccga gcttaaaggg 900

gaagagatgg acttgcgctg ctatgaggaa tgcttgcccc cgagcgatga tgaggacgag 960

caggcgatcc agaacgcagc gagccaggga gtgcaagccg ccagcgagag ctttgcgctg 1020

gactgcccgc ctctgcccgg acacggctgt aagtcttgtg aatttcatcg catgaatact 1080

ggagataaag ctgtgttgtg tgcactttgc tatatgagag cttacaacca ttgtgtttac 1140

agtaagtgtg attaagttga actttagagg gaggcagaga gcagggtgac tgggcgatga 1200

ctggtttatt tatgtatata tgttctttat ataggtcccg tctctgacgc agatgatgag 1260

acccccacta caaagtccac ttcgtcaccc ccagaaattg gcacatctcc acctgagaat 1320

attgttagac cagttcctgt tagagccact gggaggagag cagctgtgga atgtttggat 1380

gacttgctac agggtggggt tgaacctttg gacttgtgta cccggaaacg ccccaggcac 1440

taagtgccac acatgtgtgt ttacttgagg tgatgtcagt atttataggg tgtggagtgc 1500

aataaaaaat gtgttgactt taagtgcgtg gtttatgact caggggtggg gactgtgagt 1560

atataagcag gtgcagacct gtgtggttag ctcagagcgg catggagatt tggacggtct 1620

tggaagactt tcacaagact agacagctgc tagagaacgc ctcgaacgga gtctcttacc 1680

tgtggagatt ctgcttcggt ggcgacctag ctaggctagt ctacagggcc aaacaggatt 1740

atagtgaaca atttgaggtt attttgagag agtgttctgg tctttttgac gctcttaact 1800

tgggccatca gtctcacttt aaccagagga tttcgagagc ccttgatttt actactcctg 1860

gcagaaccac tgcagcagta gccttttttg cttttattct tgacaaatgg agtcaagaaa 1920

cccatttcag cagggattac cagctggatt tcttagcagt agctttgtgg agaacatgga 1980

agtgccagcg cctgaatgca atctccggct acttgccggt acagccgcta gacactctga 2040

ggatcctgaa tctccaggag agtcccaggg cacgccaacg tcgccagcag cagcagcagg 2100

aggaggatca agaagagaac ccgagagccg gcctggaccc tccggcggag gaggaggagt 2160

agctgacctg tttcctgaac tgcgccgggt gctgactagg tcttcgagtg gtcgggagag 2220

ggggattaag cgggagaggc atgatgagac taatcacaga actgaactga ctgtgggtct 2280

gatgagtcgc aagcgcccag aaacagtgtg gtggcatgag gtgcagtcga ctggcacaga 2340

tgaggtgtcg gtgatgcatg agaggttttc tctagaacaa gtcaagactt gttggttaga 2400

gcctgaggat gattgggagg tagccatcag gaattatgcc aagctggctc tgaggccaga 2460

caagaagtac aagattacta agctgataaa tatcagaaat gcctgctaca tctcagggaa 2520

tggggctgaa gtggagatct gtctccagga aagggtggct ttcagatgct gcatgatgaa 2580

tatgtacccg ggagtggtgg gcatggatgg ggttaccttt atgaacatga ggttcagggg 2640

agatgggtat aatggcacgg tctttatggc caataccaag ctgacagtcc atggctgctc 2700

cttctttggg tttaataaca cctgcatcga ggcctggggt caggtcggtg tgaggggctg 2760

cagtttttca gccaactgga tgggggtcgt gggcaggacc aagagtatgc tgtccgtgaa 2820

gaaatgcttg tttgagaggt gccacctggg ggtgatgagc gagggcgaag ccagaatccg 2880

ccactgcgcc tctaccgaga cgggctgctt tgtgctgtgc aagggcaatg ctaagatcaa 2940

gcataatatg atctgtggag cctcggacga gcgcggctac cagatgctga cctgcgccgg 3000

cgggaacagc catatgctgg ccaccgtaca tgtggcttcc catgctcgca agccctggcc 3060

cgagttcgag cacaatgtca tgaccaggtg caatatgcat ctggggtccc gccgaggcat 3120

gttcatgccc taccagtgca acctgaatta tgtgaaggtg ctgctggagc ccgatgccat 3180
gtccagagtg agcctgacgg gggtgtttga catgaatgtg gaggtgtgga agattctgag 3240
atatgatgaa tccaagacca ggtgccgagc ctgcgagtgc ggagggaagc atgccaggtt 3300
ccagcccgtg tgtgtggatg tgacggagga cctgcgaccc gatcatttgg tgttgccctg 3360
caccgggacg gagttcggtt ccagcgggga agaatctgac tagagtgagt agtgttctgg 3420
ggcgggggag gacctgcatg agggccagaa taactgaaat ctgtgctttt ctgtgtgttg 3480
cagcagcatg agcggaagcg gctcctttga gggaggggta ttcagccctt atctgacggg 3540

gcgtctcccc tcctgggcgg gagtgcgtca gaatgtgatg ggatccacgg tggacggccg 3600
gcccgtgcag cccgcgaact cttcaaccct gacctatgca accctgagct cttcgtcgtt 3660
ggacgcagct gccgccgcag ctgctgcatc tgccgccagc gccgtgcgcg gaatggccat 3720
gggcgccggc tactacggca ctctggtggc caactcgagt tccaccaata atcccgccag 3780
cctgaacgag gagaagctgt tgctgctgat ggcccagctc gaggccttga cccagcgcct 3840
gggcgagctg acccagcagg tggctcagct gcaggagcag acgcgggccg cggttgccac 3900
ggtgaaatcc aaataaaaaa tgaatcaata aataaacgga gacggttgtt gattttaaca 3960

cagagtctga atctttattt gatttttcgc gcgcggtagg ccctggacca ccggtctcga 4020
tcattgagca cccggtggat cttttccagg acccggtaga ggtgggcttg gatgttgagg 4080
tacatgggca tgagcccgtc ccgggggtgg aggtagctcc attgcagggc ctcgtgctcg 4140
ggggtggtgt tgtaaatcac ccagtcatag caggggcgca gggcatggtg ttgcacaata 4200
tctttgagga ggagactgat ggccacgggc agcctttgg tgtaggtgtt tacaaatctg 4260
ttgagctggg agggatgcat gcgggggggag atgaggtgca tcttggcctg gatcttgaga 4320
ttggcgatgt taccgcccag atcccgcctg gggttcatgt tgtgcaggac caccagcacg 4380

gtgtatccgg tgcacttggg gaatttatca tgcaacttgg aagggaaggc gtgaaagaat 4440
ttggcgacgc ctttgtgccc gcccaggttt tccatgcact catccatgat gatggcgatg 4500
ggcccgtggg cggcggcctg ggcaaagacg tttcgggggt cggacacatc atagttgtgg 4560
tcctgggtga ggtcatcata ggccatttta atgaatttgg ggcggagggt gccggactgg 4620
gggacaaagg taccctcgat cccgggggcg tagttcccct cacagatctg catctcccag 4680
gctttgagct cggaggggggg gatcatgtcc acctgcgggg cgataaagaa cacggtttcc 4740
ggggcggggg agatgagctg ggccgaaagc aagttccgga gcagctggga cttgccgcag 4800

ccggtggggc cgtagatgac cccgatgacc ggctgcaggt ggtagttgag ggagagacag 4860

ctgccgtcct cccggaggag gggggccacc tcgttcatca tctcgcgcac gtgcatgttc 4920

tcgcgcacca gttccgccag gaggcgctct ccccccaggg ataggagctc ctggagcgag 4980

gcgaagtttt tcagcggctt gagtccgtcg gccatgggca ttttggagag ggtttgttgc 5040

aagagttcca ggcggtccca gagctcggtg atgtgctcta cggcatctcg atccagcaga 5100

cctcctcgtt tcgcgggttg ggacggctgc gggagtaggg caccagacga tgggcgtcca 5160

gcgcagccag ggtccggtcc ttccagggtc gcagcgtccg cgtcagggtg gtctccgtca 5220

cggtgaaggg gtgcgcgccg ggctgggcgc ttgcgagggt gcgcttcagg ctcatccggc 5280

tggtcgaaaa ccgctcccga tcggcgccct gcgcgtcggc caggtagcaa ttgaccatga 5340

gttcgtagtt gagcgcctcg gccgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagtct 5400

gcccgcaggc gggacagagg agggacttga gggcgtagag cttgggggcg aggaagacgg 5460

actcgggggc gtaggcgtcc gcgccgcagt gggcgcagac ggtctcgcac tccacgagcc 5520

aggtgaggtc gggctggtcg gggtcaaaaa ccagtttccc gccgttcttt ttgatgcgtt 5580

tcttaccttt ggtctccatg agctcgtgtc cccgctgggt gacaaagagg ctgtccgtgt 5640

ccccgtagac cgactttatg ggccggtcct cgagcggtgt gccgcggtcc tcctcgtaga 5700

ggaaccccgc ccactccgag acgaaagccc gggtccaggc cagcacgaag gaggccacgt 5760

gggacgggta gcggtcgttg tccaccagcg ggtccacctt ttccagggta tgcaaacaca 5820

tgtccccctc gtccacatcc aggaaggtga ttggcttgta agtgtaggcc acgtgaccgg 5880

gggtcccggc cgggggggta taaaagggtg cgggtccctg ctcgtcctca ctgtcttccg 5940

gatcgctgtc caggagcgcc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga 6000

cctcggcact caggttgtca gtttctagaa acgaggagga tttgatattg acggtgccgg 6060

cggagatgcc tttcaagagc ccctcgtcca tctggtcaga aaagacgatc tttttgttgt 6120

cgagcttggt ggcgaaggag ccgtagaggg cgttggagag gagcttggcg atggagcgca 6180

tggtctggtt tttttccttg tcggcgcgct ccttggcggc gatgttgagc tgcacgtact 6240

cgcgcgccac gcacttccat tcggggaaga cggtggtcag ctcgtcgggc acgattctga 6300

cctgccagcc ccgattatgc agggtgatga ggtccacact ggtggccacc tcgccgcgca 6360

ggggctcatt agtccagcag aggcgtccgc ccttgcgcga gcagaagggg ggcagggggt 6420

ccagcatgac ctcgtcgggg gggtcggcat cgatggtgaa gatgccgggc aggaggtcgg 6480

ggtcaaagta gctgatggaa gtggccagat cgtccagggc agcttgccat tcgcgcacgg 6540

ccagcgcgcg ctcgtaggga ctgaggggcg tgccccaggg catgggatgg gtaagcgcgg 6600

aggcgtacat gccgcagatg tcgtagacgt agaggggctc ctcgaggatg ccgatgtagg 6660

tggggtagca gcgccccccg cggatgctgg cgcgcacgta gtcatacagc tcgtgcgagg 6720

gggcgaggag ccccgggccc aggttggtgc gactgggctt ttcggcgcgg tagacgatct 6780

ggcggaaaat ggcatgcgag ttggaggaga tggtgggcct ttggaagatg ttgaagtggg 6840

cgtggggcag tccgaccgag tcgcggatga agtgggcgta ggagtcttgc agcttggcga 6900

cgagctcggc ggtgactagg acgtccagag cgcagtagtc gagggtctcc tggatgatgt 6960

catacttgag ctgtcccttt tgtttccaca gctcgcggtt gagaaggaac tcttcgcggt 7020

ccttccagta ctcttcgagg gggaacccgt cctgatctgc acggtaagag cctagcatgt 7080

agaactggtt gacggccttg taggcgcagc agcccttctc cacggggagg gcgtaggcct 7140

gggcggcctt gcgcagggag gtgtgcgtga gggcgaaagt gtccctgacc atgaccttga 7200

ggaactggtg cttgaagtcg atatcgtcgc agccccccctg ctcccagagc tggaagtccg 7260

tgcgcttctt gtaggcgggg ttgggcaaag cgaaagtaac atcgttgaag aggatcttgc 7320

ccgcgcgggg cataaagttg cgagtgatgc ggaaaggttg gggcacctcg gcccggttgt 7380

tgatgacctg ggcggcgagc acgatctcgt cgaagccgtt gatgttgtgg cccacgatgt 7440

agagttccac gaatcgcgga cggcccttga cgtggggcag tttcttgagc tcctcgtagg 7500

tgagctcgtc ggggtcgctg agcccgtgct gctcgagcgc ccagtcggcg agatgggggt 7560

tggcgcggag gaaggaagtc cagagatcca cggccagggc ggtttgcaga cggtcccggt 7620

actgacggaa ctgctgcccg acggccattt tttcgggggt gacgcagtag aaggtgcggg 7680

ggtccccgtg ccagcgatcc catttgagct ggagggcgag atcgagggcg agctcgacga 7740

gccggtcgtc cccggagagt ttcatgacca gcatgaaggg gacgagctgc ttgccgaagg 7800

accccatcca ggtgtaggtt tccacatcgt aggtgaggaa gagcctttcg gtgcgaggat 7860

gcgagccgat ggggaagaac tggatctcct gccaccaatt ggaggaatgg ctgttgatgt 7920

gatggaagta gaaatgccga cggcgcgccg aacactcgtg cttgtgttta tacaagcggc 7980

cacagtgctc gcaacgctgc acgggatgca cgtgctgcac gagctgtacc tgagttcctt 8040

tgacgaggaa tttcagtggg aagtggagtc gtggcgcctg catctcgtgc tgtactacgt 8100

cgtggtggtc ggcctggccc tcttctgcct cgatggtggt catgctgacg agcccgcgcg 8160

ggaggcaggt ccagacctcg gcgcgagcgg gtcggagagc gaggacgagg gcgcgcaggc 8220

cggagctgtc cagggtcctg agacgctgcg gagtcaggtc agtgggcagc ggcggcgcgc 8280

ggttgacttg caggagtttt tccagggcgc gcgggaggtc cagatggtac ttgatctcca 8340

ccgcgccatt ggtggcgacg tcgatggctt gcagggtccc gtgcccctgg ggtgtgacca 8400

ccgtcccccg tttcttcttg ggcggctggg gcgacggggg cggtgcctct tccatggtta 8460

gaagcggcgg cgaggacgcg cgccgggcgg caggggcggc tcggggcccg gaggcagggg 8520

cggcaggggc acgtcggcgc cgcgcgcggg taggttctgg tactgcgccc ggagaagact 8580

ggcgtgagcg acgacgcgac ggttgacgtc ctggatctga cgcctctggg tgaaggccac 8640

gggacccgtg agtttgaacc tgaaagagag ttcgacagaa tcaatctcgg tatcgttgac 8700

ggcggcctgc cgcaggatct cttgcacgtc gcccgagttg tcctggtagg cgatctcggt 8760

catgaactgc tcgatctcct cctcttgaag gtctccgcgg ccggcgcgct ccacggtggc 8820

cgcgaggtcg ttggagatgc ggcccatgag ctgcgagaag gcgttcatgc ccgcctcgtt 8880

ccagacgcgg ctgtagacca cgacgccctc gggatcgcgg gcgcgcatga ccacctgggc 8940

gaggttgagc tccacgtggc gcgtgaagac cgcgtagttg cagaggcgct ggtagaggta 9000

gttgagcgtg gtggcgatgt gctcggtgac gaagaaatac atgatccagc ggcggagcgg 9060

catctcgctg acgtcgccca gcgcctccaa acgttccatg gcctcgtaaa agtccacggc 9120

gaagttgaaa aactgggagt tgcgcgccga gacggtcaac tcctcctcca gaagacggat 9180

gagctcggcg atggtggcgc gcacctcgcg ctcgaaggcc cccgggagtt cctccacttc 9240

ctcttcttcc tcctccacta acatctcttc tacttcctcc tcaggcggca gtggtggcgg 9300

gggaggggggc ctgcgtcgcc ggcggcgcac gggcagacgg tcgatgaagc gctcgatggt 9360

ctcgccgcgc cggcgtcgca tggtctcggt gacggcgcgc ccgtcctcgc ggggccgcag 9420

cgtgaagacg ccgccgcgca tctccaggtg gccgggggggg tccccgttgg gcagggagag 9480

ggcgctgacg atgcatctta tcaattgccc cgtagggact ccgcgcaagg acctgagcgt 9540

ctcgagatcc acgggatctg aaaaccgctg aacgaaggct tcgagccagt cgcagtcgca 9600

aggtaggctg agcacggttt cttctggcgg gtcatgttgg ttgggagcgg ggcgggcgat 9660

gctgctggtg atgaagttga aataggcggt tctgagacgg cggatggtgg cgaggagcac 9720

caggtctttg ggcccggctt gctggatgcg cagacggtcg gccatgcccc aggcgtggtc 9780

ctgacacctg gccaggtcct tgtagtagtc ctgcatgagc cgctccacgg gcacctcctc 9840

ctcgcccgcg cggccgtgca tgcgcgtgag cccgaagccg cgctggggct ggacgagcgc 9900

caggtcggcg acgacgcgct cggcgaggat ggcttgctgg atctgggtga gggtggtctg 9960

gaagtcatca aagtcgacga agcggtggta ggctccggtg ttgatggtgt aggagcagtt 10020

ggccatgacg gaccagttga cggtctggtg gcccggacgc acgagctcgt ggtacttgag 10080

gcgcgagtag gcgcgcgtgt cgaagatgta gtcgttgcag gtgcgcacca ggtactggta 10140

gccgatgagg aagtgcggcg gcggctggcg gtagagcggc catcgctcgg tggcgggggc 10200

gccgggcgcg aggtcctcga gcatggtgcg gtggtagccg tagatgtacc tggacatcca 10260

ggtgatgccg gcggcggtgg tggaggcgcg cgggaactcg cggacgcggt tccagatgtt 10320

gcgcagcggc aggaagtagt tcatggtggg cacggtctgg cccgtgaggc gcgcgcagtc 10380

gtggatgctc tatacgggca aaaacgaaag cggtcagcgg ctcgactccg tggcctggag 10440

gctaagcgaa cgggttgggc tgcgcgtgta ccccggttcg aatctcgaat caggctggag 10500

ccgcagctaa cgtggtattg gcactcccgt ctcgacccaa gcctgcacca accctccagg 10560

atacggaggc gggtcgtttt gcaacttttt tttggaggcc ggatgagact agtaagcgcg 10620

gaaagcggcc gaccgcgatg gctcgctgcc gtagtctgga gaagaatcgc cagggttgcg 10680

ttgcggtgtg ccccggttcg aggccggccg gattccgcgg ctaacgaggg cgtggctgcc 10740

ccgtcgtttc caagacccca tagccagccg acttctccag ttacggagcg agcccctctt 10800

ttgttttgtt tgtttttgcc agatgcatcc cgtactgcgg cagatgcgcc cccaccaccc 10860

tccaccgcaa caacagcccc ctccacagcc ggcgcttctg cccccgcccc agcagcaact 10920

tccagccacg accgccgcgg ccgccgtgag cggggctgga cagagttatg atcaccagct 10980

ggccttggaa gagggcgagg ggctggcgcg cctgggggcg tcgtcgccgg agcggcaccc 11040

gcgcgtgcag atgaaaaggg acgctcgcga ggcctacgtg cccaagcaga acctgttcag 11100

agacaggagc ggcgaggagc ccgaggagat gcgcgcggcc cggttccacg cggggcggga 11160

gctgcggcgc ggcctggacc gaaagagggt gctgagggac gaggatttcg aggcggacga 11220

gctgacgggg atcagccccg cgcgcgcgca cgtggccgcg gccaacctgg tcacggcgta 11280

cgagcagacc gtgaaggagg agagcaactt ccaaaaatcc ttcaacaacc acgtgcgcac 11340

cctgatcgcg cgcgaggagg tgaccctggg cctgatgcac ctgtgggacc tgctggaggc 11400

catcgtgcag aaccccacca gcaagccgct gacggcgcag ctgttcctgg tggtgcagca 11460

tagtcgggac aacgaagcgt tcagggaggc gctgctgaat atcaccgagc ccgagggccg 11520

ctggctcctg gacctggtga acattctgca gagcatcgtg gtgcaggagc gcgggctgcc 11580

gctgtccgag aagctggcgg ccatcaactt ctcggtgctg agtttgggca agtactacgc 11640

taggaagatc tacaagaccc cgtacgtgcc catagacaag gaggtgaaga tcgacgggtt 11700

ttacatgcgc atgaccctga aagtgctgac cctgagcgac gatctggggg tgtaccgcaa 11760

cgacaggatg caccgtgcgg tgagcgccag caggcggcgc gagctgagcg accaggagct 11820

gatgcatagt ctgcagcggg ccctgaccgg ggccgggacc gaggggggaga gctactttga 11880

catgggcgcg gacctgcact ggcagcccag ccgccgggcc ttggaggcgg cggcaggacc 11940

ctacgtagaa gaggtggacg atgaggtgga cgaggagggc gagtacctgg aagactgatg 12000

gcgcgaccgt atttttgcta gatgcaacaa caacagccac ctcctgatcc cgcgatgcgg 12060

gcggcgctgc agagccagcc gtccggcatt aactcctcgg acgattggac ccaggccatg 12120

caacgcatca tggcgctgac gacccgcaac cccgaagcct ttagacagca gccccaggcc 12180

aaccggctct cggccatcct ggaggccgtg gtgccctcgc gctccaaccc cacgcacgag 12240

aaggtcctgg ccatcgtgaa cgcgctggtg gagaacaagg ccatccgcgg cgacgaggcc 12300

ggcctggtgt acaacgcgct gctggagcgc gtggcccgct acaacagcac caacgtgcag 12360

accaacctgg accgcatggt gaccgacgtg cgcgaggccg tggcccagcg cgagcggttc 12420

caccgcgagt ccaacctggg atccatggtg gcgctgaacg ccttcctcag cacccagccc 12480

gccaacgtgc cccggggcca ggaggactac accaacttca tcagcgccct gcgcctgatg 12540

gtgaccgagg tgccccagag cgaggtgtac cagtccgggc cggactactt cttccagacc 12600

agtcgccagg gcttgcagac cgtgaacctg agccaggctt tcaagaactt gcagggcctg 12660

tggggcgtgc aggccccggt cggggaccgc gcgacggtgt cgagcctgct gacgccgaac 12720

tcgcgcctgc tgctgctgct ggtggccccc ttcacggaca gcggcagcat caaccgcaac 12780

tcgtacctgg gctacctgat taacctgtac cgcgaggcca tcggccaggc gcacgtggac 12840

gagcagacct accaggagat cacccacgtg agccgcgccc tgggccagga cgacccgggc 12900

aacctggaag ccaccctgaa ctttttgctg accaaccggt cgcagaagat cccgccccag 12960

tacgcgctca gcaccgagga ggagcgcatc ctgcgttacg tgcagcagag cgtgggcctg 13020

ttcctgatgc aggagggggc cacccccagc gccgcgctcg acatgaccgc gcgcaacatg 13080

gagcccagca tgtacgccag caaccgcccg ttcatcaata aactgatgga ctacttgcat 13140

cgggcggccg ccatgaactc tgactatttc accaacgcca tcctgaatcc ccactggctc 13200

ccgccgccgg ggttctacac gggcgagtac gacatgcccg accccaatga cgggttcctg 13260

tgggacgatg tggacagcag cgtgttctcc ccccgaccgg gtgctaacga gcgccccttg 13320

tggaagaagg aaggcagcga ccgacgcccg tcctcggcgc tgtccggccg cgagggtgct 13380

gccgcggcgg tgcccgaggc cgccagtcct ttcccgagct tgcccttctc gctgaacagt 13440

atccgcagca gcgagctggg caggatcacg cgcccgcgct tgctgggcga agaggagtac 13500

ttgaatgact cgctgttgag acccgagcgg gagaagaact tccccaataa cgggatagaa 13560

agcctggtgg acaagatgag ccgctggaag acgtatgcgc aggagcacag ggacgatccc 13620

cgggcgtcgc agggggccac gagccggggc agcgccgccc gtaaacgccg gtggcacgac 13680

aggcagcggg gacagatgtg ggacgatgag gactccgccg acgacagcag cgtgttggac 13740

ttgggtggga gtggtaaccc gttcgctcac ctgcgccccc gtatcgggcg catgatgtaa 13800

gagaaaccga aaataaatga tactcaccaa ggccatggcg accagcgtgc gttcgtttct 13860

tctctgttgt tgttgtatct agtatgatga ggcgtgcgta cccggagggt cctcctccct 13920

cgtacgagag cgtgatgcag caggcgatgg cggcggcggc gatgcagccc ccgctggagg 13980

ctccttacgt gcccccgcgg tacctggcgc ctacggaggg gcggaacagc attcgttact 14040

cggagctggc acccttgtac gataccaccc ggttgtacct ggtggacaac aagtcggcgg 14100
acatcgcctc gctgaactac cagaacgacc acagcaactt cctgaccacc gtggtgcaga 14160
acaatgactt caccccccacg gaggccagca cccagaccat caactttgac gagcgctcgc 14220
ggtggggcgg ccagctgaaa accatcatgc acaccaacat gcccaacgtg aacgagttca 14280
tgtacagcaa caagttcaag gcgcgggtga tggtctcccg caagaccccc aatggggtga 14340
cagtgacaga ggattatgat ggtagtcagg atgagctgaa gtatgaatgg gtggaatttg 14400
agctgcccga aggcaacttc tcggtgacca tgaccatcga cctgatgaac aacgccatca 14460

tcgacaatta cttggcggtg gggcggcaga acggggtgct ggagagcgac atcggcgtga 14520
agttcgacac taggaacttc aggctgggct gggaccccgt gaccgagctg gtcatgcccg 14580
gggtgtacac caacgaggct ttccatcccg atattgtctt gctgcccggc tgcggggtgg 14640
acttcaccga gagccgcctc agcaacctgc tgggcattcg caagaggcag cccttccagg 14700
aaggcttcca gatcatgtac gaggatctgg agggggggcaa catccccgcg ctcctggatg 14760
tcgacgccta tgagaaaagc aaggaggatg cagcagctga agcaactgca gccgtagcta 14820
ccgcctctac cgaggtcagg ggcgataatt ttgcaagcgc cgcagcagtg gcagcggccg 14880

aggcggctga aaccgaaagt aagatagtca ttcagccggt ggagaaggat agcaagaaca 14940
ggagctacaa cgtactaccg gacaagataa acaccgccta ccgcagctgg tacctagcct 15000
acaactatgg cgaccccgag aagggcgtgc gctcctggac gctgctcacc acctcggacg 15060
tcacctgcgg cgtggagcaa gtctactggt cgctgcccga catgatgcaa gacccggtca 15120
ccttccgctc cacgcgtcaa gttagcaact acccggtggt gggcgccgag ctcctgcccg 15180
tctactccaa gagcttcttc aacgagcagg ccgtctactc gcagcagctg cgcgccttca 15240
cctcgcttac gcacgtcttc aaccgcttcc ccgagaacca gatcctcgtc cgcccgcccg 15300

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15360
cgctgcgcag cagtatccgg ggagtccagc gcgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15420
cctgccccta cgtctacaag gccctgggca tagtcgcgcc gcgcgtcctc tcgagccgca 15480
ccttctaaat gtccattctc atctcgccca gtaataacac cggttggggc ctgcgcgcgc 15540
ccagcaagat gtacggaggc gctcgccaac gctccacgca acaccccgtg cgcgtgcgcg 15600
ggcacttccg cgctccctgg ggcgccctca agggccgcgt gcggtcgcgc accaccgtcg 15660
acgacgtgat cgaccaggtg gtggccgacg cgcgcaacta cacccccgcc gccgcgcccg 15720

tctccaccgt ggacgccgtc atcgacagcg tggtggccga cgcgcgccgg tacgcccgcg 15780

ccaagagccg gcggcggcgc atcgcccggc ggcaccggag cacccccgcc atgcgcgcgg 15840

cgcgagcctt gctgcgcagg gccaggcgca cgggacgcag ggccatgctc agggcggcca 15900

gacgcgcggc ttcaggcgcc agcgccggca ggacccggag acgcgcggcc acggcggcgg 15960

cagcggccat cgccagcatg tcccgcccgc ggcgagggaa cgtgtactgg gtgcgcgacg 16020

ccgccaccgg tgtgcgcgtg cccgtgcgca cccgcccccc tcgcacttga agatgttcac 16080

ttcgcgatgt tgatgtgtcc cagcggcgag gaggatgtcc aagcgcaaat tcaaggaaga 16140

gatgctccag gtcatcgcgc ctgagatcta cggccctgcg gtggtgaagg aggaaagaaa 16200

gccccgcaaa atcaagcggg tcaaaaagga caaaaaggaa gaagaaagtg atgtggacgg 16260

attggtggag tttgtgcgcg agttcgcccc ccggcggcgc gtgcagtggc gcgggcggaa 16320

ggtgcaaccg gtgctgagac ccggcaccac cgtggtcttc acgcccggcg agcgctccgg 16380

caccgcttcc aagcgctcct acgacgaggt gtacggggat gatgatattc tggagcaggc 16440

ggccgagcgc ctgggcgagt ttgcttacgg caagcgcagc cgttccgcac cgaaggaaga 16500

ggcggtgtcc atcccgctgg accacggcaa ccccacgccg agcctcaagc ccgtgacctt 16560

gcagcaggtg ctgccgaccg cggcgccgcg ccgggggttc aagcgcgagg gcgaggatct 16620

gtaccccacc atgcagctga tggtgcccaa gcgccagaag ctggaagacg tgctggagac 16680

catgaaggtg gacccggacg tgcagcccga ggtcaaggtg cggcccatca agcaggtggc 16740

cccgggcctg ggcgtgcaga ccgtggacat caagattccc acggagccca tggaaacgca 16800

gaccgagccc atgatcaagc ccagcaccag caccatggag gtgcagacgg atccctggat 16860

gccatcggct cctagtcgaa gaccccggcg caagtacggc gcggccagcc tgctgatgcc 16920

caactacgcg ctgcatcctt ccatcatccc cacgccgggc taccgcggca cgcgcttcta 16980

ccgcggtcat accagcagcc gccgccgcaa gaccaccact cgccgccgcc gtcgccgcac 17040

cgccgctgca accacccctg ccgccctggt gcggagagtg taccgccgcg gccgcgcacc 17100

tctgaccctg ccgcgcgcgc gctaccaccc gagcatcgcc atttaaactt tcgcctgctt 17160

tgcagatcaa tggccctcac atgccgcctt cgcgttccca ttacgggcta ccgaggaaga 17220

aaaccgcgcc gtagaaggct ggcggggaac gggatgcgtc gccaccacca ccggcggcgg 17280

cgcgccatca gcaagcggtt gggggggaggc ttcctgcccg cgctgatccc catcatcgcc 17340

gcggcgatcg gggcgatccc cggcattgct tccgtggcgg tgcaggcctc tcagcgccac 17400

tgagacacac ttggaaacat cttgtaataa accaatggac tctgacgctc ctggtcctgt 17460

gatgtgtttt cgtagacaga tggaagacat caatttttcg tccctggctc cgcgacacgg 17520

cacgcggccg ttcatgggca cctggagcga catcggcacc agccaactga acgggggcgc 17580

cttcaattgg agcagtctct ggagcgggct taagaatttc gggtccacgc ttaaaaccta 17640

tggcagcaag gcgtggaaca gcaccacagg gcaggcgctg agggataagc tgaaagagca 17700

gaacttccag cagaaggtgg tcgatgggct cgcctcgggc atcaacgggg tggtggacct 17760

ggccaaccag gccgtgcagc ggcagatcaa cagccgcctg gacccggtgc cgcccgccgg 17820

ctccgtggag atgccgcagg tggaggagga gctgcctccc ctggacaagc ggggcgagaa 17880

gcgaccccgc cccgatgcgg aggagacgct gctgacgcac acggacgagc cgcccccgta 17940

cgaggaggcg gtgaaactgg gtctgcccac cacgcggccc atcgcgcccc tggccaccgg 18000

ggtgctgaaa cccgaaaagc ccgcgaccct ggacttgcct cctccccagc cttcccgccc 18060

ctctacagtg gctaagcccc tgccgccggt ggccgtggcc cgcgcgcgac ccgggggcac 18120

cgcccgccct catgcgaact ggcagagcac tctgaacagc atcgtgggtc tgggagtgca 18180

gagtgtgaag cgccgccgct gctattaaac ctaccgtagc gcttaacttg cttgtctgtg 18240

tgtgtatgta ttatgtcgcc gccgccgctg tccaccagaa ggaggagtga agaggcgcgt 18300

cgccgagttg caagatggcc accccatcga tgctgcccca gtgggcgtac atgcacatcg 18360

ccggacagga cgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagtttgcc cgcgccacag 18420

acacctactt cagtctgggg aacaagttta ggaaccccac ggtggcgccc acgcacgatg 18480

tgaccaccga ccgcagccag cggctgacgc tgcgcttcgt gcccgtggac cgcgaggaca 18540

acacctactc gtacaaagtg cgctacacgc tggccgtggg cgacaaccgc gtgctggaca 18600

tggccagcac ctactttgac atccgcggcg tgctggatcg gggccctagc ttcaaaccct 18660

actccggcac cgcctacaac agtctggccc ccaagggagc acccaacact tgtcagtgga 18720

catataaagc cgatggtgaa actgccacag aaaaaaccta tacatatgga aatgcacccg 18780

tgcagggcat taacatcaca aaagatggta ttcaacttgg aactgacacc gatgatcagc 18840

caatctacgc agataaaacc tatcagcctg aacctcaagt gggtgatgct gaatggcatg 18900

acatcactgg tactgatgaa aagtatggag gcagagctct taagcctgat accaaaatga 18960

agccttgtta tggttctttt gccaagccta ctaataaaga aggaggtcag gcaaatgtga 19020

aaacaggaac aggcactact aaagaatatg acatagacat ggctttcttt gacaacagaa 19080

gtgcggctgc tgctggccta gctccagaaa ttgttttgta tactgaaaat gtggatttgg 19140

aaactccaga tacccatatt gtatacaaag caggcacaga tgacagcagc tcttctatta 19200

atttgggtca gcaagccatg cccaacagac ctaactacat tggtttcaga gacaacttta 19260

tcgggctcat gtactacaac agcactggca atatgggggt gctggccggt caggcttctc 19320

agctgaatgc tgtggttgac ttgcaagaca gaaacaccga gctgtcctac cagctcttgc 19380

ttgactctct gggtgacaga acccggtatt tcagtatgtg gaatcaggcg gtggacagct 19440

atgatcctga tgtgcgcatt attgaaaatc atggtgtgga ggatgaactt cccaactatt 19500

gtttccctct ggatgctgtt ggcagaacag atacttatca gggaattaag gctaatggaa 19560
ctgatcaaac cacatggacc aaagatgaca gtgtcaatga tgctaatgag ataggcaagg 19620
gtaatccatt cgccatggaa atcaacatcc aagccaacct gtggaggaac ttcctctacg 19680
ccaacgtggc cctgtacctg cccgactctt acaagtacac gccggccaat gttaccctgc 19740
ccaccaacac caacacctac gattacatga acggccgggt ggtggcgccc tcgctggtgg 19800
actcctacat caacatcggg gcgcgctggt cgctggatcc catggacaac gtgaacccct 19860
tcaaccacca ccgcaatgcg gggctgcgct accgctccat gctcctgggc aacgggcgct 19920

acgtgccctt ccacatccag gtgccccaga aatttttcgc catcaagagc ctcctgctcc 19980
tgcccgggtc ctacacctac gagtggaact tccgcaagga cgtcaacatg atcctgcaga 20040
gctccctcgg caacgacctg cgcacggacg gggcctccat ctccttcacc agcatcaacc 20100
tctacgccac cttcttcccc atggcgcaca acacggcctc cacgctcgag gccatgctgc 20160
gcaacgacac caacgaccag tccttcaacg actacctctc ggcggccaac atgctctacc 20220
ccatcccggc caacgccacc aacgtgccca tctccatccc ctcgcgcaac tgggccgcct 20280
tccgcggctg gtccttcacg cgtctcaaga ccaaggagac gccctcgctg ggctccgggt 20340

tcgaccccta cttcgtctac tcgggctcca tcccctacct cgacggcacc ttctacctca 20400
accacacctt caagaaggtc tccatcacct tcgactcctc cgtcagctgg cccggcaacg 20460
accggctcct gacgcccaac gagttcgaaa tcaagcgcac cgtcgacggc gagggctaca 20520
acgtggccca gtgcaacatg accaaggact ggttcctggt ccagatgctg gcccactaca 20580
acatcggcta ccagggcttc tacgtgcccg agggctacaa ggaccgcatg tactccttct 20640
tccgcaactt ccagcccatg agccgccagg tggtggacga ggtcaactac aaggactacc 20700
aggccgtcac cctggcctac cagcacaaca actcgggctt cgtcggctac ctcgcgccca 20760

ccatgcgcca gggccagccc taccccgcca actaccccta cccgctcatc ggcaagagcg 20820
ccgtcaccag cgtcacccag aaaaagttcc tctgcgacag ggtcatgtgg cgcatccccc 20880
tctccagcaa cttcatgtcc atgggcgcgc tcaccgacct cggccagaac atgctctatg 20940
ccaactccgc ccacgcgcta gacatgaatt tcgaagtcga ccccatggat gagtccaccc 21000
ttctctatgt tgtcttcgaa gtcttcgacg tcgtccgagt gcaccagccc caccgcggcg 21060
tcatcgaggc cgtctacctg cgcacccccc tctcggccgg taacgccacc acctaagctc 21120
ttgcttcttg caagccatgg ccgcgggctc cggcgagcag gagctcaggg ccatcatccg 21180

cgacctgggc tgcgggccct acttcctggg caccttcgat aagcgcttcc cgggattcat 21240

ggccccgcac aagctggcct gcgccatcgt caacacggcc ggccgcgaga ccgggggcga 21300

gcactggctg gccttcgcct ggaacccgcg ctcgaacacc tgctacctct tcgacccctt 21360

cgggttctcg gacgagcgcc tcaagcagat ctaccagttc gagtacgagg gcctgctgcg 21420

ccgcagcgcc ctggccaccg aggaccgctg cgtcaccctg gaaaagtcca cccagaccgt 21480

gcagggtccg cgctcggccg cctgcgggct cttctgctgc atgttcctgc acgccttcgt 21540

gcactggccc gaccgcccca tggacaagaa ccccaccatg aacttgctga cgggggtgcc 21600

caacggcatg ctccagtcgc cccaggtgga acccaccctg cgccgcaacc aggaggcgct 21660

ctaccgcttc ctcaactccc actccgccta ctttcgctcc caccgcgcgc gcatcgagaa 21720

ggccaccgcc ttcgaccgca tgaatcaaga catgtaaacc gtgtgtgtat gttaaatgtc 21780

tttaataaac agcactttca tgttacacat gcatctgaga tgatttattt agaaatcgaa 21840

agggttctgc cgggtctcgg catggcccgc gggcagggac acgttgcgga actggtactt 21900

ggccagccac ttgaactcgg ggatcagcag tttgggcagc ggggtgtcgg ggaaggagtc 21960

ggtccacagc ttccgcgtca gttgcagggc gcccagcagg tcgggcgcgg agatcttgaa 22020

atcgcagttg ggacccgcgt tctgcgcgcg ggagttgcgg tacacggggt tgcagcactg 22080

gaacaccatc agggccgggt gcttcacgct cgccagcacc gtcgcgtcgg tgatgctctc 22140

cacgtcgagg tcctcggcgt tggccatccc gaaggggggtc atcttgcagg tctgccttcc 22200

catggtgggc acgcacccgg gcttgtggtt gcaatcgcag tgcaggggga tcagcatcat 22260

ctgggcctgg tcggcgttca tccccgggta catggccttc atgaaagcct ccaattgcct 22320

gaacgcctgc tgggccttgg ctccctcggt gaagaagacc ccgcaggact tgctagagaa 22380

ctggttggtg gcgcacccgg cgtcgtgcac gcagcagcgc gcgtcgttgt tggccagctg 22440

caccacgctg cgcccccagc ggttctgggt gatcttggcc cggtcggggt tctccttcag 22500

cgcgcgctgc ccgttctcgc tcgccacatc catctcgatc atgtgctcct tctggatcat 22560

ggtggtcccg tgcaggcacc gcagcttgcc ctcggcctcg gtgcacccgt gcagccacag 22620

cgcgcacccg gtgcactccc agttcttgtg ggcgatctgg gaatgcgcgt gcacgaagcc 22680

ctgcaggaag cggcccatca tggtggtcag ggtcttgttg ctagtgaagg tcagcggaat 22740

gccgcggtgc tcctcgttga tgtacaggtg gcagatgcgg cggtacacct cgccctgctc 22800

gggcatcagc tggaagttgg ctttcaggtc ggtctccacg cggtagcggt ccatcagcat 22860

agtcatgatt tccataccct tctcccaggc cgagacgatg ggcaggctca tagggttctt 22920

caccatcatc ttagcgctag cagccgcggc caggggggtcg ctctcgtcca gggtctcaaa 22980

gctccgcttg ccgtccttct cggtgatccg caccgggggg tagctgaagc ccacggccgc 23040

cagctcctcc tcggcctgtc tttcgtcctc gctgtcctgg ctgacgtcct gcaggaccac 23100

atgcttggtc ttgcggggtt tcttcttggg cggcagcggc ggcggagatg ttggagatgg 23160

cgaggggggag cgcgagttct cgctcaccac tactatctct tcctcttctt ggtccgaggc 23220

cacgcggcgg taggtatgtc tcttcggggg cagaggcgga ggcgacgggc tctcgccgcc 23280

gcgacttggc ggatggctgg cagagcccct tccgcgttcg ggggtgcgct cccggcggcg 23340

ctctgactga cttcctccgc ggccggccat tgtgttctcc tagggaggaa caacaagcat 23400

ggagactcag ccatcgccaa cctcgccatc tgcccccacc gccgacgaga agcagcagca 23460

gcagaatgaa agcttaaccg ccccgccgcc cagccccgcc acctccgacg cggccgtccc 23520

agacatgcaa gagatggagg aatccatcga gattgacctg ggctatgtga cgcccgcgga 23580

gcacgaggag gagctggcag tgcgcttttc acaagaagag atacaccaag aacagccaga 23640

gcaggaagca gagaatgagc agagtcaggc tgggctcgag catgacggcg actacctcca 23700

cctgagcggg ggggaggacg cgctcatcaa gcatctggcc cggcaggcca ccatcgtcaa 23760

ggatgcgctg ctcgaccgca ccgaggtgcc cctcagcgtg gaggagctca gccgcgccta 23820

cgagttgaac ctcttctcgc cgcgcgtgcc ccccaagcgc cagcccaatg gcacctgcga 23880

gcccaacccg cgcctcaact tctacccggt cttcgcggtg cccgaggccc tggccaccta 23940

ccacatcttt ttcaagaacc aaaagatccc cgtctcctgc cgcgccaacc gcacccgcgc 24000

cgacgccctt ttcaacctgg gtcccggcgc ccgcctacct gatatcgcct ccttggaaga 24060

ggttcccaag atcttcgagg gtctgggcag cgacgagact cgggccgcga acgctctgca 24120

aggagaagga ggagagcatg agcaccacag cgccctggtc gagttggaag gcgacaacgc 24180

gcggctggcg gtgctcaaac gcacggtcga gctgacccat ttcgcctacc cggctctgaa 24240

cctgcccccc aaagtcatga gcgcggtcat ggaccaggtg ctcatcaagc gcgcgtcgcc 24300

catctccgag gacgagggca tgcaagactc cgaggagggc aagcccgtgg tcagcgacga 24360

gcagctggcc cggtggctgg gtcctaatgc tagtccccag agtttggaag agcggcgcaa 24420

actcatgatg gccgtggtcc tggtgaccgt ggagctggag tgcctgcgcc gcttcttcgc 24480

cgacgcggag accctgcgca aggtcgagga gaacctgcac tacctcttca ggcacgggtt 24540

cgtgcgccag gcctgcaaga tctccaacgt ggagctgacc aacctggtct cctacatggg 24600

catcttgcac gagaaccgcc tggggcagaa cgtgctgcac accaccctgc gcggggaggc 24660

ccggcgcgac tacatccgcg actgcgtcta cctctacctc tgccacacct ggcagacggg 24720

catgggcgtg tggcagcagt gtctggagga gcagaacctg aaagagctct gcaagctcct 24780

gcagaagaac ctcaagggtc tgtggaccgg gttcgacgag cgcaccaccg cctcggacct 24840

ggccgacctc attttccccg agcgcctcag gctgacgctg cgcaacggcc tgcccgactt 24900

tatgagccaa agcatgttgc aaaactttcg ctctttcatc ctcgaacgct ccggaatcct 24960

gcccgccacc tgctccgcgc tgccctcgga cttcgtgccg ctgaccttcc gcgagtgccc 25020
cccgccgctg tggagccact gctacctgct gcgcctggcc aactacctgg cctaccactc 25080
ggacgtgatc gaggacgtca gcggcgaggg cctgctcgag tgccactgcc gctgcaacct 25140
ctgcacgccg caccgctccc tggcctgcaa ccccccagctg ctgagcgaga cccagatcat 25200
cggcaccttc gagttgcaag ggcccagcga aggcgagggt tcagccgcca agggggggtct 25260
gaaactcacc ccggggctgt ggacctcggc ctacttgcgc aagttcgtgc ccgaggacta 25320
ccatcccttc gagatcaggt tctacgagga ccaatcccat ccgcccaagg ccgagctgtc 25380

ggcctgcgtc atcacccagg gggcgatcct ggcccaattg caagccatcc agaaatcccg 25440
ccaagaattc ttgctgaaaa agggccgcgg ggtctacctc gacccccaga ccggtgagga 25500
gctcaacccc ggcttccccc aggatgcccc gaggaaacaa gaagctgaaa gtggagctgc 25560
cgcccgtgga ggatttggag gaagactggg agaacagcag tcaggcagag gaggaggaga 25620
tggaggaaga ctgggacagc actcaggcag aggaggacag cctgcaagac agtctggagg 25680
aagacgagga ggaggcagag gaggaggtgg aagaagcagc cgccgccaga ccgtcgtcct 25740
cggcgggggga gaaagcaagc agcacggata ccatctccgc tccgggtcgg ggtcccgctc 25800

gaccacacag tagatgggac gagaccggac gattcccgaa ccccaccacc cagaccggta 25860
agaaggagcg gcagggatac aagtcctggc gggggcacaa aaacgccatc gtctcctgct 25920
tgcaggcctg cgggggcaac atctccttca cccggcgcta cctgctcttc caccgcgggg 25980
tgaactttcc ccgcaacatc ttgcattact accgtcacct ccacagcccc tactacttcc 26040
aagaagaggc agcagcagca gaaaaagacc agcagaaaac cagcagctag aaaatccaca 26100
gcggcggcag caggtggact gaggatcgcg gcgaacgagc cggcgcaaac ccgggagctg 26160
aggaaccgga tctttcccac cctctatgcc atcttccagc agagtcgggg gcaggagcag 26220

gaactgaaag tcaagaaccg ttctctgcgc tcgctcaccc gcagttgtct gtatcacaag 26280
agcgaagacc aacttcagcg cactctcgag gacgccgagg ctctcttcaa caagtactgc 26340
gcgctcactc ttaaagagta gcccgcgccc gcccagtcgc agaaaaaggc gggaattacg 26400
tcacctgtgc ccttcgccct agccgcctcc acccatcatc atgagcaaag agattcccac 26460
gccttacatg tggagctacc agccccagat gggcctggcc gccggtgccg cccaggacta 26520
ctccacccgc atgaattggc tcagcgccgg gcccgcgatg atctcacggg tgaatgacat 26580
ccgcgcccac cgaaaccaga tactcctaga acagtcagcg ctcaccgcca cgccccgcaa 26640

tcacctcaat ccgcgtaatt ggcccgccgc cctggtgtac caggaaattc cccagcccac 26700

gaccgtacta cttccgcgag acgcccaggc cgaagtccag ctgactaact caggtgtcca 26760

gctggcgggc ggcgccaccc tgtgtcgtca ccgccccgct cagggtataa agcggctggt 26820

gatccggggc agaggcacac agctcaacga cgaggtggtg agctcttcgc tgggtctgcg 26880

acctgacgga gtcttccaac tcgccggatc ggggagatct tccttcacgc ctcgtcaggc 26940

cgtcctgact ttggagagtt cgtcctcgca gccccgctcg ggtggcatcg gcactctcca 27000

gttcgtggag gagttcactc cctcggtcta cttcaacccc ttctccggct cccccggcca 27060

ctacccggac gagttcatcc cgaacttcga cgccatcagc gagtcggtgg acggctacga 27120

ttgaatgtcc catggtggcg cagctgacct agctcggctt cgacacctgg accactgccg 27180

ccgcttccgc tgcttcgctc gggatctcgc cgagtttgcc tactttgagc tgcccgagga 27240

gcaccctcag ggcccggccc acggagtgcg gatcgtcgtc gaaggggccc tcgactccca 27300

cctgcttcgg atcttcagcc agcgtccgat cctggtcgag cgcgagcaag gacagaccct 27360

tctgactctg tactgcatct gcaaccaccc cggcctgcat gaaagtcttt gttgtctgct 27420

gtgtactgag tataataaaa gctgagatca gcgactactc cggacttccg tgtgttcctg 27480

aatccatcaa ccagtctttg ttcttcaccg ggaacgagac cgagctccag ctccagtgta 27540

agccccacaa gaagtacctc acctggctgt tccagggctc cccgatcgcc gttgtcaacc 27600

actgcgacaa cgacggagtc ctgctgagcg gccctgccaa ccttactttt tccacccgca 27660

gaagcaagct ccagctcttc caacccttcc tccccgggac ctatcagtgc gtctcgggac 27720

cctgccatca caccttccac ctgatcccga ataccacagc gtcgctcccc gctactaaca 27780

accaaactaa cctccaccaa cgccaccgtc gcgacctttc tgaatctaat actaccaccc 27840

acaccggagg tgagctccga ggtcaaccaa cctctgggat ttactacggc ccctgggagg 27900

tggttgggtt aatagcgcta ggcctagttg cgggtgggct tttggttctc tgctacctat 27960

acctcccttg ctgttcgtac ttagtggtgc tgtgttgctg gtttaagaaa tggggaagat 28020

caccctagtg agctgcggtg cgctggtggc ggtgttgctt tcgattgtgg gactgggcgg 28080

tgcggctgta gtgaaggaga aggccgatcc ctgcttgcat ttcaatccca acaaatgcca 28140

gctgagtttt cagcccgatg gcaatcggtg cgcggtactg atcaagtgcg gatgggaatg 28200

cgagaacgtg agaatcgagt acaataacaa gactcggaac aatactctcg cgtccgtgtg 28260

gcagcccggg gaccccgagt ggtacaccgt ctctgtcccc ggtgctgacg gctccccgcg 28320

caccgtgaat aatactttca tttttgcgca catgtgcgac acggtcatgt ggatgagcaa 28380

gcagtacgat atgtggcccc ccacgaagga gaacatcgtg gtcttctcca tcgcttacag 28440

cctgtgcacg gcgctaatca ccgctatcgt gtgcctgagc attcacatgc tcatcgctat 28500

tcgccccaga aataatgccg aaaaagaaaa acagccataa cgtttttttt cacacctttt 28560

tcagaccatg gcctctgtta aatttttgct tttatttgcc agtctcattg ccgtcattca 28620

tggaatgagt aatgagaaaa ttactattta cactggcact aatcacacat tgaaaggtcc 28680

agaaaaagcc acagaagttt catggtattg ttattttaat gaatcagatg tatctactga 28740

actctgtgga aacaataaca aaaaaaatga gagcattact ctcatcaagt ttcaatgtgg 28800

atctgactta accctaatta acatcactag agactatgta ggtatgtatt atggaactac 28860

agcaggcatt tcggacatgg aattttatca agtttctgtg tctgaaccca ccacgcctag 28920

aatgaccaca accacaaaaa ctacacctgt taccactatg cagctcacta ccaataacat 28980

ttttgccatg cgtcaaatgg tcaacaatag cactcaaccc accccaccca gtgaggaaat 29040

tcccaaatcc atgattggca ttattgttgc tgtagtggtg tgcatgttga tcatcgcctt 29100

gtgcatggtg tactatgcct tctgctacag aaagcacaga ctgaacgaca agctggaaca 29160

cttactaagt gttgaatttt aatttttag aaccatgaag atcctaggcc ttttaatttt 29220

ttctatcatt acctctgctc tatgcaattc tgacaatgag gacgttactg tcgttgtcgg 29280

atcaaattat acactgaaag gtccagcgaa gggtatgctt tcgtggtatt gctattttgg 29340

atctgacact acagaaactg aattatgcaa tcttaagaat ggcaaaattc aaaattctaa 29400

aattaacaat tatatatgca atggtactga tctgatactc ctcaatatca cgaaatcata 29460

tgctggcagt tacacctgcc ctggagatga tgctgacagt atgatttttt acaaagtaac 29520

tgttgttgat cccactactc cacctccacc caccacaact actcacacca cacacacaga 29580

tcaaaccgca gcagaggagg cagcaaagtt agccttgcag gtccaagaca gttcatttgt 29640

tggcattacc cctacacctg atcagcggtg tccggggctg ctagtcagcg gcattgtcgg 29700

tgtgctttcg ggattagcag tcataatcat ctgcatgttc atttttgctt gctgctatag 29760

aaggctttac cgacaaaaat cagacccact gctgaacctc tatgtttaat tttttccaga 29820

gtcatgaagg cagttagcgc tctagttttt tgttctttga ttggcattgt tttttgcaat 29880

cctattccta aagttagctt tattaaagat gtgaatgtta ctgaggggggg caatgtgaca 29940

ctggtaggtg tagagggtgc tgaaaacacc acctggacaa aataccacct caatgggtgg 30000

aaagatattt gcaattggag tgtattagtt tatacatgtg agggagttaa tcttaccatt 30060

gtcaatgcca cctcagctca aaatggtaga attcaaggac aaagtgtcag tgtatctaat 30120

gggtatttta cccaacatac ttttatctat gacgttaaag tcataccact gcctacgcct 30180

agcccaccta gcactaccac acagacaacc cacactacac agacaaccac atacagtaca 30240

ttaaatcagc ctaccaccac tacagcagca gaggttgcca gctcgtctgg ggtccgagtg 30300

gcatttttga tgtgggcccc atctagcagt cccactgcta gtaccaatga gcagactact 30360

gaatttttgt ccactgtcga gagccacacc acagctacct ccagtgcctt ctctagcacc 30420

gccaatctct cctcgctttc ctctacacca atcagtcccg ctactactcc tagccccgct 30480
cctcttccca ctcccctgaa gcaaacagac ggcggcatgc aatggcagat caccctgctc 30540
attgtgatcg ggttggtcat cctggccgtg ttgctctact acatcttctg ccgccgcatt 30600
cccaacgcgc accgcaagcc ggtctacaag cccatcattg tcgggcagcc ggagccgctt 30660
caggtggaag ggggtctaag gaatcttctc ttctctttta cagtatggtg attgaactat 30720
gattcctaga caattcttga tcactattct tatctgcctc ctccaagtct gtgccaccct 30780
cgctctggtg gccaacgcca gtccagactg tattgggccc ttcgcctcct acgtgctctt 30840

tgccttcacc acctgcatct gctgctgtag catagtctgc ctgcttatca ccttcttcca 30900
gttcattgac tggatctttg tgcgcatcgc ctacctgcgc caccaccccc agtaccgcga 30960
ccagcgagtg gcgcggctgc tcaggctcct ctgataagca tgcgggctct gctacttctc 31020
gcgcttctgc tgttagtgct cccccgtccc gtcgaccccc ggtcccccac ccagtccccc 31080
gaggaggtcc gcaaatgcaa attccaagaa ccctggaaat tcctcaaatg ctaccgccaa 31140
aaatcagaca tgcatcccag ctggatcatg atcattggga tcgtgaacat tctggcctgc 31200
accctcatct cctttgtgat ttacccctgc tttgactttg gttggaactc gccagaggcg 31260

ctctatctcc cgcctgaacc tgacacacca ccacagcaac ctcaggcaca cgcactacca 31320
ccactacagc ctaggccaca atacatgccc atattagact atgaggccga gccacagcga 31380
cccatgctcc ccgctattag ttacttcaat ctaaccggcg gagatgactg acccactggc 31440
caacaacaac gtcaacgacc ttctcctgga catggacggc cgcgcctcgg agcagcgact 31500
cgcccaactt cgcattcgcc agcagcagga gagagccgtc aaggagctgc aggatgcggt 31560
ggccatccac cagtgcaaga gaggcatctt ctgcctggtg aaacaggcca agatctccta 31620
cgaggtcact ccaaacgacc atcgcctctc ctacgagctc ctgcagcagc gccagaagtt 31680

cacctgcctg gtcggagtca accccatcgt catcacccag cagtctggcg ataccaaggg 31740
gtgcatccac tgctcctgcg actcccccga ctgcgtccac actctgatca agaccctctg 31800
cggcctccgc gacctcctcc ccatgaacta atcacccccc tatccagtga aataaagatc 31860
atattgatga tgattttaca gaaataaaaa ataatcattt gatttgaaat aaagatacaa 31920
tcatattgat gatttgagtt taacaaaaaa ataaagaatc acttacttga aatctgatac 31980
caggtctctg tccatgtttt ctgccaacac cacttcactc ccctcttccc agctctggta 32040
ctgcaggccc cggcgggctg caaacttcct ccacacgctg aaggggatgt caaattcctc 32100

ctgtccctca atcttcattt tatcttctat cagatgtcca aaaagcgcgt ccgggtggat 32160

gatgacttcg accccgtcta cccctacgat gcagacaacg caccgaccgt gcccttcatc 32220

aacccccccct tcgtctcttc agatggattc caagagaagc ccctgggggt gttgtccctg 32280

cgactggccg accccgtcac caccaagaac ggggaaatca ccctcaagct gggagagggg 32340

gtggacctcg attcctcggg aaaactcatc tccaacacgg ccaccaaggc cgccgcccct 32400

ctcagttttt ccaacaacac catttccctt aacatggatc acccctttta cactaaagat 32460

ggaaaattat ccttacaagt ttctccacca ttaaatatac tgagaacaag cattctaaac 32520

acactagctt taggttttgg atcaggttta ggactccgtg gctctgcctt ggcagtacag 32580

ttagtctctc cacttacatt tgatactgat ggaaacataa agcttacctt agacagaggt 32640

ttgcatgtta caacaggaga tgcaattgaa agcaacataa gctgggctaa aggtttaaaa 32700

tttgaagatg gagccatagc aaccaacatt ggaaatgggt tagagtttgg aagcagtagt 32760

acagaaacag gtgttgatga tgcttaccca atccaagtta aacttggatc tggccttagc 32820

tttgacagta caggagccat aatggctggt aacaaagaag acgataaact cactttgtgg 32880

acaacacctg atccatcacc aaactgtcaa atactcgcag aaaatgatgc aaaactaaca 32940

ctttgcttga ctaaatgtgg tagtcaaata ctggccactg tgtcagtctt agttgtagga 33000

agtggaaacc taaaccccat tactggcacc gtaagcagtg ctcaggtgtt tctacgtttt 33060

gatgcaaacg gtgttctttt aacagaacat tctacactaa aaaaatactg ggggtatagg 33120

cagggagata gcatagatgg cactccatat accaatgctg taggattcat gcccaattta 33180

aaagcttatc caaagtcaca aagttctact actaaaaata atatagtagg gcaagtatac 33240

atgaatggag atgtttcaaa acctatgctt ctcactataa ccctcaatgg tactgatgac 33300

agcaacagta catattcaat gtcattttca tacacctgga ctaatggaag ctatgttgga 33360

gcaacatttg gggctaactc ttataccttc tcatacatcg cccaagaatg aacactgtat 33420

cccaccctgc atgccaaccc ttcccacccc actctgtgga acaaactctg aaacacaaaa 33480

taaaataaag ttcaagtgtt ttattgattc aacagtttta caggattcga gcagttattt 33540

ttcctccacc ctcccaggac atggaataca ccaccctctc cccccgcaca gccttgaaca 33600

tctgaatgcc attggtgatg gacatgcttt tggtctccac gttccacaca gtttcagagc 33660

gagccagtct cgggtcggtc agggagatga aaccctccgg gcactcccgc atctgcacct 33720

cacagctcaa cagctgagga ttgtcctcgg tggtcgggat cacggttatc tggaagaagc 33780

agaagagcgg cggtgggaat catagtccgc gaacgggatc ggccggtggt gtcgcatcag 33840

gccccgcagc agtcgctgcc gccgccgctc cgtcaagctg ctgctcaggg ggtccgggtc 33900

cagggactcc ctcagcatga tgcccacggc cctcagcatc agtcgtctgg tgcggcgggc 33960

gcagcagcgc atgcggatct cgctcaggtc gctgcagtac gtgcaacaca gaaccaccag 34020

gttgttcaac agtccatagt tcaacacgct ccagccgaaa ctcatcgcgg gaaggatgct 34080

acccacgtgg ccgtcgtacc agatcctcag gtaaatcaag tggtgccccc tccagaacac 34140

gctgcccacg tacatgatct ccttgggcat gtggcggttc accacctccc ggtaccacat 34200

caccctctgg ttgaacatgc agccccggat gatcctgcgg aaccacaggg ccagcaccgc 34260

cccgcccgcc atgcagcgaa gagaccccgg gtcccggcaa tggcaatgga ggacccaccg 34320

ctcgtacccg tggatcatct gggagctgaa caagtctatg ttggcacagc acaggcatat 34380

gctcatgcat ctcttcagca ctctcaactc ctcgggggtc aaaaccatat cccagggcac 34440

ggggaactct tgcaggacag cgaaccccgc agaacagggc aatcctcgca cagaacttac 34500

attgtgcatg gacagggtat cgcaatcagg cagcaccggg tgatcctcca ccagagaagc 34560

gcgggtctcg gtctcctcac agcgtggtaa gggggccggc cgatacgggt gatggcggga 34620

cgcggctgat cgtgttcgcg accgtgtcat gatgcagttg ctttcggaca ttttcgtact 34680

tgctgtagca gaacctggtc cgggcgctgc acaccgatcg ccggcggcgg tctcggcgct 34740

tggaacgctc ggtgttgaaa ttgtaaaaca gccactctct cagaccgtgc agcagatcta 34800

gggcctcagg agtgatgaag atcccatcat gcctgatggc tctgatcaca tcgaccaccg 34860

tggaatgggc cagacccagc cagatgatgc aattttgttg ggtttcggtg acggcggggg 34920

agggaagaac aggaagaacc atgattaact tttaatccaa acggtctcgg agtacttcaa 34980

aatgaagatc gcggagatgg cacctctcgc ccccgctgtg ttggtggaaa ataacagcca 35040

ggtcaaaggt gatacggttc tcgagatgtt ccacggtggc ttccagcaaa gcctccacgc 35100

gcacatccag aaacaagaca atagcgaaag cgggagggtt ctctaattcc tcaatcatca 35160

tgttacactc ctgcaccatc cccagataat tttcattttt ccagccttga atgattcgaa 35220

ctagttcctg aggtaaatcc aagccagcca tgataaagag ctcgcgcaga gcgccctcca 35280

ccggcattct taagcacacc ctcataattc caagatattc tgctcctggt tcacctgcag 35340

cagattgaca agcggaatat caaaatctct gccgcgatcc ctgagctcct ccctcagcaa 35400

taactgtaag tactctttca tatcctctcc gaaattttta gccataggac caccaggaat 35460

aagattaggg caagccacag tacagataaa ccgaagtcct ccccagtgag cattgccaaa 35520

tgcaagactg ctataagcat gctggctaga cccggtgata tcttccagat aactggacag 35580

aaaatcgccc aggcaatttt taagaaaatc aacaaaagaa aaatcctcca ggtggacgtt 35640

tagagcctcg ggaacaacga tgaagtaaat gcaagcggtg cgttccagca tggttagtta 35700

gctgatctgt agaaaaaaca aaaatgaaca ttaaaccatg ctagcctggc gaacaggtgg 35760

gtaaatcgtt ctctccagca ccaggcaggc cacggggtct ccggcgcgac cctcgtaaaa 35820

attgtcgcta tgattgaaaa ccatcacaga gagacgttcc cggtggccgg cgtgaatgat 35880

tcgacaagat gaatacaccc ccggaacatt ggcgtccgcg agtgaaaaaa agcgcccgag 35940
gaagcaataa ggcactacaa tgctcagtct caagtccagc aaagcgatgc catgcggatg 36000
aagcacaaaa ttctcaggtg cgtacaaaat gtaattactc ccctcctgca caggcagcaa 36060
agcccccgat ccctccaggt acacatacaa agcctcagcg tccatagctt accgagcagc 36120
agcacacaac aggcgcaaga gtcagagaaa ggctgagctc taacctgtcc acccgctctc 36180
tgctcaatat atagcccaga tctacactga cgtaaaggcc aaagtctaaa aatacccgcc 36240
aaataatcac acacgcccag cacacgccca gaaaccggtg acacactcaa aaaaatacgc 36300

gcacttcctc aaacgcccaa aactgccgtc atttccgggt tcccacgcta cgtcatcaaa 36360
acacgacttt caaattccgt cgaccgttaa aaacgtcacc cgccccgccc ctaacggtcg 36420
cccgtctctc agccaatcag cgccccgcat ccccaaattc aaacacctca tttgcatatt 36480
aacgcgcaca aaaagtttga ggtatattat tgatgatgg 36519

<210> 2
<211> 31604
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 2

ccatcttcaa taatatacct caaacttttt gtgcgcgtta atatgcaaat gaggcgtttg 60

aatttgggga ggaagggcgg tgattggtcg agggatgagc gaccgttagg ggcggggcga 120
gtgacgtttt gatgacgtgg ttgcgaggag gagccagttt gcaagttctc gtgggaaaag 180
tgacgtcaaa cgaggtgtgg tttgaacacg gaaatactca attttcccgc gctctctgac 240
aggaaatgag gtgtttctgg gcggatgcaa gtgaaaacgg gccattttcg cgcgaaaact 300
gaatgaggaa gtgaaaatct gagtaatttc gcgtttatgg cagggaggag tatttgccga 360
gggccgagta gactttgacc gattacgtgg gggtttcgat taccgtgttt ttcacctaaa 420
tttccgcgta cggtgtcaaa gtccggtgtt tttacgtagg tgtcagctga tcgccagggt 480

atttaaacct gcgctctcca gtcaagaggc cactcttgag tgccagcgag aagagttttc 540
tcctccgcgc cgcgagtcag atctacactt tgaaagtagg gataacaggg taatgacatt 600
gattattgac tagttgttaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 660
tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 720

cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 780

attgacgtca atgggtggag tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 840

atcatatgcc aagtccgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 900

atgcccagta catgacctta cgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 960

tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacaccaa tgggcgtgga tagcggtttg 1020

actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 1080

aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta ataaccccgc cccgttgacg caaatgggcg 1140

gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg 1200

cctggaacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga cagcgatcgc gccaccatgg 1260

ccgggatgtt ccaggcactg tccgaaggct gcacacccta tgatattaac cagatgctga 1320

atgtcctggg agaccaccag gtctctggcc tggagcagct ggagagcatc atcaacttcg 1380

agaagctgac cgagtggaca agctccaatg tgatgcctat cctgtcccca ctgaccaagg 1440

gcatcctggg cttcgtgttt accctgacag tgccttctga gcggggcctg tcttgcatca 1500

gcgaggcaga cgcaaccaca ccagagtccg ccaatctggg cgaggagatc ctgtctcagc 1560

tgtacctgtg gccccgggtg acatatcact ccccttctta cgcctatcac cagttcgagc 1620

ggagagccaa gtacaagaga cacttcccag gctttggcca gtctctgctg ttcggctacc 1680

ccgtgtacgt gttcggcgat tgcgtgcagg gcgactggga tgccatccgg tttagatact 1740

gcgcaccacc tggatatgca ctgctgaggt gtaacgacac caattattcc gccctgctgg 1800

cagtgggcgc cctggagggc cctcgcaatc aggattggct gggcgtgcca aggcagctgg 1860

tgacacgcat gcaggccatc cagaacgcag gcctgtgcac cctggtggca atgctggagg 1920

agacaatctt ctggctgcag gcctttctga tggccctgac cgacagcggc cccaagacaa 1980

acatcatcgt ggattcccag tacgtgatgg gcatctccaa gccttctttc caggagtttg 2040

tggactggga gaacgtgagc ccagagctga attccaccga tcagccattc tggcaggcag 2100

gaatcctggc aaggaacctg gtgcctatgg tggccacagt gcagggccag aatctgaagt 2160

accagggcca gagcctggtc atcagcgcct ccatcatcgt gtttaacctg ctggagctgg 2220

agggcgacta tcgggacgat ggcaacgtgt gggtgcacac cccactgagc cccagaacac 2280

tgaacgcctg ggtgaaggcc gtggaggaga agaagggcat cccagtgcac ctggagctgg 2340

cctccatgac caatatggag ctgatgtcta gcatcgtgca ccagcaggtg aggacatacg 2400

gacccgtgtt catgtgcctg ggaggcctgc tgaccatggt ggcaggagcc gtgtggctga 2460

cagtgcgggt gctggagctg ttcagagccg cccagctggc caacgatgtg gtgctgcaga 2520

tcatggagct gtgcggagca gcctttcgcc aggtgtgcca caccacagtg ccatggccca 2580

atgcctccct gacccccaag tggaacaatg agacaacaca gcctcagatc gccaactgta 2640
gcgtgtacga cttcttcgtg tggctgcact actatagcgt gagggatacc ctgtggcccc 2700
gcgtgacata ccacatgaat aagtacgcct atcacatgct ggagaggcgc gccaagtata 2760
agagaggccc tggcccaggc gcaaagtttg tggcagcatg gaccctgaag gccgccgccg 2820
gccccggccc cggccagtat atcaaggcta acagtaagtt cattggaatc acagagctgg 2880
gacccggacc tggataatga gtttaaactc ccatttaaat gtgagggtta atgcttcgag 2940
cagacatgat aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa 3000

aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca 3060
ataaacaagt taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggagatgt 3120
gggaggtttt ttaaagcaag taaaacctct acaaatgtgg taaaataact ataacggtcc 3180
taaggtagcg agtgagtagt gttctggggc gggggaggac ctgcatgagg gccagaataa 3240
ctgaaatctg tgcttttctg tgtgttgcag cagcatgagc ggaagcggct cctttgaggg 3300
aggggtattc agcccttatc tgacggggcg tctcccctcc tgggcgggag tgcgtcagaa 3360
tgtgatggga tccacggtgg acggccggcc cgtgcagccc gcgaactctt caaccctgac 3420

ctatgcaacc ctgagctctt cgtcgttgga cgcagctgcc gccgcagctg ctgcatctgc 3480
cgccagcgcc gtgcgcggaa tggccatggg cgccggctac tacggcactc tggtggccaa 3540
ctcgagttcc accaataatc ccgccagcct gaacgaggag aagctgttgc tgctgatggc 3600
ccagctcgag gccttgaccc agcgcctggg cgagctgacc cagcaggtgg ctcagctgca 3660
ggagcagacg cgggccgcgg ttgccacggt gaaatccaaa taaaaaatga atcaataaat 3720
aaacggagac ggttgttgat tttaacacag agtctgaatc tttatttgat ttttcgcgcg 3780
cggtaggccc tggaccaccg gtctcgatca ttgagcaccc ggtggatctt ttccaggacc 3840

cggtagaggt gggcttggat gttgaggtac atgggcatga gcccgtcccg ggggtggagg 3900
tagctccatt gcagggcctc gtgctcgggg gtggtgttgt aaatcaccca gtcatagcag 3960
gggcgcaggg catggtgttg cacaatatct ttgaggagga gactgatggc cacgggcagc 4020
cctttggtgt aggtgtttac aaatctgttg agctgggagg gatgcatgcg gggggagatg 4080
aggtgcatct tggcctggat cttgagattg gcgatgttac cgcccagatc ccgcctgggg 4140
ttcatgttgt gcaggaccac cagcacggtg tatccggtgc acttggggaa tttatcatgc 4200
aacttggaag ggaaggcgtg aaagaatttg gcgacgcctt tgtgcccgcc caggttttcc 4260

atgcactcat ccatgatgat ggcgatgggc ccgtgggcgg cggcctgggc aaagacgttt 4320

cgggggtcgg acacatcata gttgtggtcc tgggtgaggt catcataggc cattttaatg 4380

aatttggggc ggagggtgcc ggactggggg acaaaggtac cctcgatccc gggggcgtag 4440

ttcccctcac agatctgcat ctcccaggct ttgagctcgg agggggggat catgtccacc 4500

tgcggggcga taaagaacac ggtttccggg gcgggggaga tgagctgggc cgaaagcaag 4560

ttccggagca gctgggactt gccgcagccg gtggggccgt agatgacccc gatgaccggc 4620

tgcaggtggt agttgaggga gagacagctg ccgtcctccc ggaggagggg ggccacctcg 4680

ttcatcatct cgcgcacgtg catgttctcg cgcaccagtt ccgccaggag gcgctctccc 4740

cccagggata ggagctcctg gagcgaggcg aagtttttca gcggcttgag tccgtcggcc 4800

atgggcattt tggagagggt ttgttgcaag agttccaggc ggtcccagag ctcggtgatg 4860

tgctctacgg catctcgatc cagcagacct cctcgtttcg cgggttggga cggctgcggg 4920

agtagggcac cagacgatgg gcgtccagcg cagccagggt ccggtccttc cagggtcgca 4980

gcgtccgcgt cagggtggtc tccgtcacgg tgaaggggtg cgcgccgggc tgggcgcttg 5040

cgagggtgcg cttcaggctc atccggctgg tcgaaaaccg ctcccgatcg gcgccctgcg 5100

cgtcggccag gtagcaattg accatgagtt cgtagttgag cgcctcggcc gcgtggcctt 5160

tggcgcggag cttacctttg gaagtctgcc cgcaggcggg acagaggagg gacttgaggg 5220

cgtagagctt gggggcgagg aagacggact cgggggcgta ggcgtccgcg ccgcagtggg 5280

cgcagacggt ctcgcactcc acgagccagg tgaggtcggg ctggtcgggg tcaaaaacca 5340

gtttcccgcc gttctttttg atgcgtttct taccttggt ctccatgagc tcgtgtcccc 5400

gctgggtgac aaagaggctg tccgtgtccc cgtagaccga ctttatgggc cggtcctcga 5460

gcggtgtgcc gcggtcctcc tcgtagagga accccgccca ctccgagacg aaagcccggg 5520

tccaggccag cacgaaggag gccacgtggg acgggtagcg gtcgttgtcc accagcgggt 5580

ccacctttc cagggtatgc aaacacatgt ccccctcgtc cacatccagg aaggtgattg 5640

gcttgtaagt gtaggccacg tgaccggggg tcccggccgg gggggtataa aagggtgcgg 5700

gtccctgctc gtcctcactg tcttccggat cgctgtccag gagcgccagc tgttggggta 5760

ggtattccct ctcgaaggcg ggcatgacct cggcactcag gttgtcagtt tctagaaacg 5820

aggaggattt gatattgacg gtgccggcgg agatgccttt caagagcccc tcgtccatct 5880

ggtcagaaaa gacgatcttt ttgttgtcga gcttggtggc gaaggagccg tagagggcgt 5940

tggagaggag cttggcgatg gagcgcatgg tctggttttt ttccttgtcg gcgcgctcct 6000

tggcggcgat gttgagctgc acgtactcgc gcgccacgca cttccattcg gggaagacgg 6060

tggtcagctc gtcgggcacg attctgacct gccagccccg attatgcagg gtgatgaggt 6120

ccacactggt ggccacctcg ccgcgcaggg gctcattagt ccagcagagg cgtccgccct 6180

tgcgcgagca gaaggggggc agggggtcca gcatgacctc gtcgggggggg tcggcatcga 6240

tggtgaagat gccgggcagg aggtcggggt caaagtagct gatggaagtg gccagatcgt 6300

ccagggcagc ttgccattcg cgcacggcca gcgcgcgctc gtagggactg aggggcgtgc 6360

cccagggcat gggatgggta agcgcggagg cgtacatgcc gcagatgtcg tagacgtaga 6420

ggggctcctc gaggatgccg atgtaggtgg ggtagcagcg ccccccgcgg atgctggcgc 6480

gcacgtagtc atacagctcg tgcgaggggg cgaggagccc cgggcccagg ttggtgcgac 6540

tgggcttttc ggcgcggtag acgatctggc ggaaaatggc atgcgagttg gaggagatgg 6600

tgggcctttg gaagatgttg aagtgggcgt ggggcagtcc gaccgagtcg cggatgaagt 6660

gggcgtagga gtcttgcagc ttggcgacga gctcggcggt gactaggacg tccagagcgc 6720

agtagtcgag ggtctcctgg atgatgtcat acttgagctg tccctttgt ttccacagct 6780

cgcggttgag aaggaactct tcgcggtcct tccagtactc ttcgaggggg aacccgtcct 6840

gatctgcacg gtaagagcct agcatgtaga actggttgac ggccttgtag gcgcagcagc 6900

ccttctccac ggggagggcg taggcctggg cggccttgcg cagggaggtg tgcgtgaggg 6960

cgaaagtgtc cctgaccatg accttgagga actggtgctt gaagtcgata tcgtcgcagc 7020

ccccctgctc ccagagctgg aagtccgtgc gcttcttgta ggcggggttg ggcaaagcga 7080

aagtaacatc gttgaagagg atcttgcccg cgcggggcat aaagttgcga gtgatgcgga 7140

aaggttgggg cacctcggcc cggttgttga tgacctgggc ggcgagcacg atctcgtcga 7200

agccgttgat gttgtggccc acgatgtaga gttccacgaa tcgcggacgg cccttgacgt 7260

ggggcagttt cttgagctcc tcgtaggtga gctcgtcggg gtcgctgagc ccgtgctgct 7320

cgagcgccca gtcggcgaga tgggggttgg cgcggaggaa ggaagtccag agatccacgg 7380

ccagggcggt ttgcagacgg tcccggtact gacggaactg ctgcccgacg gccatttttt 7440

cgggggtgac gcagtagaag gtgcgggggt ccccgtgcca gcgatcccat ttgagctgga 7500

gggcgagatc gagggcgagc tcgacgagcc ggtcgtcccc ggagagtttc atgaccagca 7560

tgaaggggac gagctgcttg ccgaaggacc ccatccaggt gtaggtttcc acatcgtagg 7620

tgaggaagag cctttcggtg cgaggatgcg agccgatggg gaagaactgg atctcctgcc 7680

accaattgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa atgccgacgg cgcgccgaac 7740

actcgtgctt gtgtttatac aagcggccac agtgctcgca acgctgcacg ggatgcacgt 7800

gctgcacgag ctgtacctga gttcctttga cgaggaattt cagtgggaag tggagtcgtg 7860

gcgcctgcat ctcgtgctgt actacgtcgt ggtggtcggc ctggccctct tctgcctcga 7920

tggtggtcat gctgacgagc ccgcgcggga ggcaggtcca gacctcggcg cgagcgggtc 7980

ggagagcgag gacgagggcg cgcaggccgg agctgtccag ggtcctgaga cgctgcggag 8040

tcaggtcagt gggcagcggc ggcgcgcggt tgacttgcag gagtttttcc agggcgcgcg 8100

ggaggtccag atggtacttg atctccaccg cgccattggt ggcgacgtcg atggcttgca 8160

gggtcccgtg cccctggggt gtgaccaccg tcccccgttt cttcttgggc ggctggggcg 8220

acgggggcgg tgcctcttcc atggttagaa gcggcggcga ggacgcgcgc cgggcggcag 8280

gggcggctcg gggcccggag gcaggggcgg caggggcacg tcggcgccgc gcgcgggtag 8340

gttctggtac tgcgcccgga gaagactggc gtgagcgacg acgcgacggt tgacgtcctg 8400

gatctgacgc ctctgggtga aggccacggg acccgtgagt ttgaacctga aagagagttc 8460

gacagaatca atctcggtat cgttgacggc ggcctgccgc aggatctctt gcacgtcgcc 8520

cgagttgtcc tggtaggcga tctcggtcat gaactgctcg atctcctcct cttgaaggtc 8580

tccgcggccg gcgcgctcca cggtggccgc gaggtcgttg gagatgcggc ccatgagctg 8640

cgagaaggcg ttcatgcccg cctcgttcca gacgcggctg tagaccacga cgccctcggg 8700

atcgcgggcg cgcatgacca cctgggcgag gttgagctcc acgtggcgcg tgaagaccgc 8760

gtagttgcag aggcgctggt agaggtagtt gagcgtggtg gcgatgtgct cggtgacgaa 8820

gaaatacatg atccagcggc ggagcggcat ctcgctgacg tcgcccagcg cctccaaacg 8880

ttccatggcc tcgtaaaagt ccacggcgaa gttgaaaaac tgggagttgc gcgccgagac 8940

ggtcaactcc tcctccagaa gacggatgag ctcggcgatg gtggcgcgca cctcgcgctc 9000

gaaggccccc gggagttcct ccacttcctc ttcttcctcc tccactaaca tctcttctac 9060

ttcctcctca ggcggcagtg gtggcggggg aggggggcctg cgtcgccggc ggcgcacggg 9120

cagacggtcg atgaagcgct cgatggtctc gccgcgccgg cgtcgcatgg tctcggtgac 9180

ggcgcgcccg tcctcgcggg gccgcagcgt gaagacgccg ccgcgcatct ccaggtggcc 9240

gggggggtcc ccgttgggca gggagagggc gctgacgatg catcttatca attgccccgt 9300

agggactccg cgcaaggacc tgagcgtctc gagatccacg ggatctgaaa accgctgaac 9360

gaaggcttcg agccagtcgc agtcgcaagg taggctgagc acggtttctt ctggcgggtc 9420

atgttggttg ggagcggggc gggcgatgct gctggtgatg aagttgaaat aggcggttct 9480

gagacggcgg atggtggcga ggagcaccag gtctttgggc ccggcttgct ggatgcgcag 9540

acggtcggcc atgccccagg cgtggtcctg acacctggcc aggtccttgt agtagtcctg 9600

catgagccgc tccacgggca cctcctcctc gcccgcgcgg ccgtgcatgc gcgtgagccc 9660

gaagccgcgc tggggctgga cgagcgccag gtcggcgacg acgcgctcgg cgaggatggc 9720

ttgctggatc tgggtgaggg tggtctggaa gtcatcaaag tcgacgaagc ggtggtaggc 9780

tccggtgttg atggtgtagg agcagttggc catgacggac cagttgacgg tctggtggcc 9840

cggacgcacg agctcgtggt acttgaggcg cgagtaggcg cgcgtgtcga agatgtagtc 9900

gttgcaggtg cgcaccaggt actggtagcc gatgaggaag tgcggcggcg gctggcggta 9960

gagcggccat cgctcggtgg cgggggcgcc gggcgcgagg tcctcgagca tggtgcggtg 10020

gtagccgtag atgtacctgg acatccaggt gatgccggcg gcggtggtgg aggcgcgcgg 10080

gaactcgcgg acgcggttcc agatgttgcg cagcggcagg aagtagttca tggtgggcac 10140

ggtctggccc gtgaggcgcg cgcagtcgtg gatgctctat acgggcaaaa acgaaagcgg 10200

tcagcggctc gactccgtgg cctggaggct aagcgaacgg gttgggctgc gcgtgtaccc 10260

cggttcgaat ctcgaatcag gctggagccg cagctaacgt ggtattggca ctcccgtctc 10320

gacccaagcc tgcaccaacc ctccaggata cggaggcggg tcgttttgca actttttttt 10380

ggaggccgga tgagactagt aagcgcggaa agcggccgac cgcgatggct cgctgccgta 10440

gtctggagaa gaatcgccag ggttgcgttg cggtgtgccc cggttcgagg ccggccggat 10500

tccgcggcta acgagggcgt ggctgccccg tcgtttccaa gaccccatag ccagccgact 10560

tctccagtta cggagcgagc ccctcttttg ttttgtttgt ttttgccaga tgcatcccgt 10620

actgcggcag atgcgccccc accaccctcc accgcaacaa cagccccctc cacagccggc 10680

gcttctgccc ccgccccagc agcaacttcc agccacgacc gccgcggccg ccgtgagcgg 10740

ggctggacag agttatgatc accagctggc cttggaagag ggcgaggggc tggcgcgcct 10800

gggggcgtcg tcgccggagc ggcacccgcg cgtgcagatg aaaagggacg ctcgcgaggc 10860

ctacgtgccc aagcagaacc tgttcagaga caggagcggc gaggagcccg aggagatgcg 10920

cgcggcccgg ttccacgcgg ggcgggagct gcggcgcggc ctggaccgaa agagggtgct 10980

gagggacgag gatttcgagg cggacgagct gacggggatc agccccgcgc gcgcgcacgt 11040

ggccgcggcc aacctggtca cggcgtacga gcagaccgtg aaggaggaga gcaacttcca 11100

aaaatccttc aacaaccacg tgcgcaccct gatcgcgcgc gaggaggtga ccctgggcct 11160

gatgcacctg tgggacctgc tggaggccat cgtgcagaac cccaccagca agccgctgac 11220

ggcgcagctg ttcctggtgg tgcagcatag tcgggacaac gaagcgttca gggaggcgct 11280

gctgaatatc accgagcccg agggccgctg gctcctggac ctggtgaaca ttctgcagag 11340

catcgtggtg caggagcgcg ggctgccgct gtccgagaag ctggcggcca tcaacttctc 11400

ggtgctgagt ttgggcaagt actacgctag gaagatctac aagaccccgt acgtgcccat 11460

agacaaggag gtgaagatcg acgggtttta catgcgcatg accctgaaag tgctgaccct 11520

gagcgacgat ctgggggtgt accgcaacga caggatgcac cgtgcggtga gcgccagcag 11580

gcggcgcgag ctgagcgacc aggagctgat gcatagtctg cagcgggccc tgaccggggc 11640

cgggaccgag ggggagagct actttgacat gggcgcggac ctgcactggc agcccagccg 11700

ccgggccttg gaggcggcgg caggacccta cgtagaagag gtggacgatg aggtggacga 11760

ggagggcgag tacctggaag actgatggcg cgaccgtatt tttgctagat gcaacaacaa 11820

cagccacctc ctgatcccgc gatgcgggcg gcgctgcaga gccagccgtc cggcattaac 11880

tcctcggacg attggaccca ggccatgcaa cgcatcatgg cgctgacgac ccgcaacccc 11940

gaagccttta gacagcagcc ccaggccaac cggctctcgg ccatcctgga ggccgtggtg 12000

ccctcgcgct ccaaccccac gcacgagaag gtcctggcca tcgtgaacgc gctggtggag 12060

aacaaggcca tccgcggcga cgaggccggc ctggtgtaca acgcgctgct ggagcgcgtg 12120

gcccgctaca acagcaccaa cgtgcagacc aacctggacc gcatggtgac cgacgtgcgc 12180

gaggccgtgg cccagcgcga gcggttccac cgcgagtcca acctgggatc catggtggcg 12240

ctgaacgcct tcctcagcac ccagcccgcc aacgtgcccc ggggccagga ggactacacc 12300

aacttcatca gcgccctgcg cctgatggtg accgaggtgc cccagagcga ggtgtaccag 12360

tccgggccgg actacttctt ccagaccagt cgccagggct tgcagaccgt gaacctgagc 12420

caggctttca agaacttgca gggcctgtgg ggcgtgcagg ccccggtcgg ggaccgcgcg 12480

acggtgtcga gcctgctgac gccgaactcg cgcctgctgc tgctgctggt ggcccccttc 12540

acggacagcg gcagcatcaa ccgcaactcg tacctgggct acctgattaa cctgtaccgc 12600

gaggccatcg gccaggcgca cgtggacgag cagacctacc aggagatcac ccacgtgagc 12660

cgcgccctgg gccaggacga cccgggcaac ctggaagcca ccctgaactt tttgctgacc 12720

aaccggtcgc agaagatccc gccccagtac gcgctcagca ccgaggagga gcgcatcctg 12780

cgttacgtgc agcagagcgt gggcctgttc ctgatgcagg agggggccac ccccagcgcc 12840

gcgctcgaca tgaccgcgcg caacatggag cccagcatgt acgccagcaa ccgcccgttc 12900

atcaataaac tgatggacta cttgcatcgg gcggccgcca tgaactctga ctatttcacc 12960

aacgccatcc tgaatcccca ctggctcccg ccgccggggt tctacacggg cgagtacgac 13020

atgcccgacc ccaatgacgg gttcctgtgg gacgatgtgg acagcagcgt gttctccccc 13080

cgaccgggtg ctaacgagcg ccccttgtgg aagaaggaag gcagcgaccg acgcccgtcc 13140

tcggcgctgt ccggccgcga gggtgctgcc gcggcggtgc ccgaggccgc cagtcctttc 13200

ccgagcttgc ccttctcgct gaacagtatc cgcagcagcg agctgggcag gatcacgcgc 13260

ccgcgcttgc tgggcgaaga ggagtacttg aatgactcgc tgttgagacc cgagcgggag 13320

aagaacttcc ccaataacgg gatagaaagc ctggtggaca agatgagccg ctggaagacg 13380

tatgcgcagg agcacaggga cgatccccgg gcgtcgcagg gggccacgag ccggggcagc 13440

gccgcccgta aacgccggtg gcacgacagg cagcggggac agatgtggga cgatgaggac 13500

tccgccgacg acagcagcgt gttggacttg ggtgggagtg gtaacccgtt cgctcacctg 13560
cgcccccgta tcgggcgcat gatgtaagag aaaccgaaaa taaatgatac tcaccaaggc 13620
catggcgacc agcgtgcgtt cgtttcttct ctgttgttgt tgtatctagt atgatgaggc 13680
gtgcgtaccc ggagggtcct cctccctcgt acgagagcgt gatgcagcag gcgatggcgg 13740
cggcggcgat gcagcccccg ctggaggctc cttacgtgcc cccgcggtac ctggcgccta 13800
cggaggggcg gaacagcatt cgttactcgg agctggcacc cttgtacgat accacccggt 13860
tgtacctggt ggacaacaag tcggcggaca tcgcctcgct gaactaccag aacgaccaca 13920

gcaacttcct gaccaccgtg gtgcagaaca atgacttcac ccccacggag gccagcaccc 13980
agaccatcaa ctttgacgag cgctcgcggt ggggcggcca gctgaaaacc atcatgcaca 14040
ccaacatgcc caacgtgaac gagttcatgt acagcaacaa gttcaaggcg cgggtgatgg 14100
tctcccgcaa gacccccaat ggggtgacag tgacagagga ttatgatggt agtcaggatg 14160
agctgaagta tgaatgggtg gaatttgagc tgcccgaagg caacttctcg gtgaccatga 14220
ccatcgacct gatgaacaac gccatcatcg acaattactt ggcggtgggg cggcagaacg 14280
gggtgctgga gagcgacatc ggcgtgaagt tcgacactag gaacttcagg ctgggctggg 14340

accccgtgac cgagctggtc atgcccgggg tgtacaccaa cgaggctttc catcccgata 14400
ttgtcttgct gcccggctgc ggggtggact tcaccgagag ccgcctcagc aacctgctgg 14460
gcattcgcaa gaggcagccc ttccaggaag gcttccagat catgtacgag gatctggagg 14520
ggggcaacat ccccgcgctc ctggatgtcg acgcctatga gaaaagcaag gaggatgcag 14580
cagctgaagc aactgcagcc gtagctaccg cctctaccga ggtcaggggc gataattttg 14640
caagcgccgc agcagtggca gcggccgagg cggctgaaac cgaaagtaag atagtcattc 14700
agccggtgga gaaggatagc aagaacagga gctacaacgt actaccggac aagataaaca 14760

ccgcctaccg cagctggtac ctagcctaca actatggcga ccccgagaag ggcgtgcgct 14820
cctggacgct gctcaccacc tcggacgtca cctgcggcgt ggagcaagtc tactggtcgc 14880
tgcccgacat gatgcaagac ccggtcacct tccgctccac gcgtcaagtt agcaactacc 14940
cggtggtggg cgccgagctc ctgcccgtct actccaagag cttcttcaac gagcaggccg 15000
tctactcgca gcagctgcgc gccttcacct cgcttacgca cgtcttcaac cgcttccccg 15060
agaaccagat cctcgtccgc ccgcccgcgc ccaccattac caccgtcagt gaaaacgttc 15120
ctgctctcac agatcacggg accctgccgc tgcgcagcag tatccgggga gtccagcgcg 15180

tgaccgttac tgacgccaga cgccgcacct gcccctacgt ctacaaggcc ctgggcatag 15240

tcgcgccgcg cgtcctctcg agccgcacct tctaaatgtc cattctcatc tcgcccagta 15300

ataacaccgg ttggggcctg cgcgcgccca gcaagatgta cggaggcgct cgccaacgct 15360

ccacgcaaca ccccgtgcgc gtgcgcgggc acttccgcgc tccctggggc gccctcaagg 15420

gccgcgtgcg gtcgcgcacc accgtcgacg acgtgatcga ccaggtggtg gccgacgcgc 15480

gcaactacac ccccgccgcc gcgcccgtct ccaccgtgga cgccgtcatc gacagcgtgg 15540

tggccgacgc gcgccggtac gcccgcgcca agagccggcg gcggcgcatc gcccggcggc 15600

accggagcac ccccgccatg cgcgcggcgc gagccttgct gcgcagggcc aggcgcacgg 15660

gacgcagggc catgctcagg gcggccagac gcgcggcttc aggcgccagc gccggcagga 15720

cccggagacg cgcggccacg gcggcggcag cggccatcgc cagcatgtcc cgcccgcggc 15780

gagggaacgt gtactgggtg cgcgacgccg ccaccggtgt gcgcgtgccc gtgcgcaccc 15840

gccccctcg cacttgaaga tgttcacttc gcgatgttga tgtgtcccag cggcgaggag 15900

gatgtccaag cgcaaattca aggaagagat gctccaggtc atcgcgcctg agatctacgg 15960

ccctgcggtg gtgaaggagg aaagaaagcc ccgcaaaatc aagcgggtca aaaaggacaa 16020

aaaggaagaa gaaagtgatg tggacggatt ggtggagttt gtgcgcgagt tcgccccccg 16080

gcggcgcgtg cagtggcgcg ggcggaaggt gcaaccggtg ctgagacccg gcaccaccgt 16140

ggtcttcacg cccggcgagc gctccggcac cgcttccaag cgctcctacg acgaggtgta 16200

cggggatgat gatattctgg agcaggcggc cgagcgcctg ggcgagtttg cttacggcaa 16260

gcgcagccgt tccgcaccga aggaagaggc ggtgtccatc ccgctggacc acggcaaccc 16320

cacgccgagc ctcaagcccg tgaccttgca gcaggtgctg ccgaccgcgg cgccgcgccg 16380

ggggttcaag cgcgagggcg aggatctgta ccccaccatg cagctgatgg tgcccaagcg 16440

ccagaagctg gaagacgtgc tggagaccat gaaggtggac ccggacgtgc agcccgaggt 16500

caaggtgcgg cccatcaagc aggtggcccc gggcctgggc gtgcagaccg tggacatcaa 16560

gattcccacg gagcccatgg aaacgcagac cgagcccatg atcaagccca gcaccagcac 16620

catggaggtg cagacggatc cctggatgcc atcggctcct agtcgaagac cccggcgcaa 16680

gtacggcgcg gccagcctgc tgatgcccaa ctacgcgctg catccttcca tcatccccac 16740

gccgggctac cgcggcacgc gcttctaccg cggtcatacc agcagccgcc gccgcaagac 16800

caccactcgc cgccgccgtc gccgcaccgc cgctgcaacc acccctgccg ccctggtgcg 16860

gagagtgtac cgccgcggcc gcgcacctct gaccctgccg cgcgcgcgct accacccgag 16920

catcgccatt taaactttcg cctgctttgc agatcaatgg ccctcacatg ccgccttcgc 16980

gttcccatta cgggctaccg aggaagaaaa ccgcgccgta gaaggctggc ggggaacggg 17040

atgcgtcgcc accaccaccg gcggcggcgc gccatcagca agcggttggg gggaggcttc 17100

ctgcccgcgc tgatccccat catcgccgcg gcgatcgggg cgatccccgg cattgcttcc 17160

gtggcggtgc aggcctctca gcgccactga gacacacttg gaaacatctt gtaataaacc 17220

aatggactct gacgctcctg gtcctgtgat gtgttttcgt agacagatgg aagacatcaa 17280

tttttcgtcc ctggctccgc gacacggcac gcggccgttc atgggcacct ggagcgacat 17340

cggcaccagc caactgaacg ggggcgcctt caattggagc agtctctgga gcgggcttaa 17400

gaatttcggg tccacgctta aaacctatgg cagcaaggcg tggaacagca ccacagggca 17460

ggcgctgagg gataagctga aagagcagaa cttccagcag aaggtggtcg atgggctcgc 17520

ctcgggcatc aacggggtgg tggacctggc caaccaggcc gtgcagcggc agatcaacag 17580

ccgcctggac ccggtgccgc ccgccggctc cgtggagatg ccgcaggtgg aggaggagct 17640

gcctcccctg gacaagcggg gcgagaagcg accccgcccc gatgcggagg agacgctgct 17700

gacgcacacg gacgagccgc ccccgtacga ggaggcggtg aaactgggtc tgcccaccac 17760

gcggcccatc gcgcccctgg ccaccggggt gctgaaaccc gaaaagcccg cgaccctgga 17820

cttgcctcct ccccagcctt cccgcccctc tacagtggct aagcccctgc cgccggtggc 17880

cgtggcccgc gcgcgacccg ggggcaccgc ccgccctcat gcgaactggc agagcactct 17940

gaacagcatc gtgggtctgg gagtgcagag tgtgaagcgc cgccgctgct attaaaccta 18000

ccgtagcgct taacttgctt gtctgtgtgt gtatgtatta tgtcgccgcc gccgctgtcc 18060

accagaagga ggagtgaaga ggcgcgtcgc cgagttgcaa gatggccacc ccatcgatgc 18120

tgccccagtg ggcgtacatg cacatcgccg gacaggacgc ttcggagtac ctgagtccgg 18180

gtctggtgca gtttgcccgc gccacagaca cctacttcag tctggggaac aagtttagga 18240

accccacggt ggcgcccacg cacgatgtga ccaccgaccg cagccagcgg ctgacgctgc 18300

gcttcgtgcc cgtggaccgc gaggacaaca cctactcgta caaagtgcgc tacacgctgg 18360

ccgtgggcga caaccgcgtg ctggacatgg ccagcaccta ctttgacatc cgcggcgtgc 18420

tggatcgggg ccctagcttc aaacccctact ccggcaccgc ctacaacagt ctggccccca 18480

agggagcacc caacacttgt cagtggacat ataaagccga tggtgaaact gccacagaaa 18540

aaacctatac atatggaaat gcacccgtgc agggcattaa catcacaaaa gatggtattc 18600

aacttggaac tgacaccgat gatcagccaa tctacgcaga taaaacctat cagcctgaac 18660

ctcaagtggg tgatgctgaa tggcatgaca tcactggtac tgatgaaaag tatggaggca 18720

gagctcttaa gcctgatacc aaaatgaagc cttgttatgg ttcttttgcc aagcctacta 18780

ataaagaagg aggtcaggca aatgtgaaaa caggaacagg cactactaaa gaatatgaca 18840

tagacatggc tttctttgac aacagaagtg cggctgctgc tggcctagct ccagaaattg 18900

ttttgtatac tgaaaatgtg gatttggaaa ctccagatac ccatattgta tacaaagcag 18960

gcacagatga cagcagctct tctattaatt tgggtcagca agccatgccc aacagaccta 19020
actacattgg tttcagagac aactttatcg ggctcatgta ctacaacagc actggcaata 19080
tgggggtgct ggccggtcag gcttctcagc tgaatgctgt ggttgacttg caagacagaa 19140
acaccgagct gtcctaccag ctcttgcttg actctctggg tgacagaacc cggtatttca 19200
gtatgtggaa tcaggcggtg gacagctatg atcctgatgt gcgcattatt gaaaatcatg 19260
gtgtggagga tgaacttccc aactattgtt tccctctgga tgctgttggc agaacagata 19320
cttatcaggg aattaaggct aatggaactg atcaaaccac atggaccaaa gatgacagtg 19380

tcaatgatgc taatgagata ggcaagggta atccattcgc catggaaatc aacatccaag 19440
ccaacctgtg gaggaacttc ctctacgcca acgtggccct gtacctgccc gactcttaca 19500
agtacacgcc ggccaatgtt accctgccca ccaacaccaa cacctacgat tacatgaacg 19560
gccgggtggt ggcgccctcg ctggtggact cctacatcaa catcggggcg cgctggtcgc 19620
tggatcccat ggacaacgtg aaccccttca accaccaccg caatgcgggg ctgcgctacc 19680
gctccatgct cctgggcaac gggcgctacg tgcccttcca catccaggtg ccccagaaat 19740
ttttcgccat caagagcctc ctgctcctgc ccgggtccta cacctacgag tggaacttcc 19800

gcaaggacgt caacatgatc ctgcagagct ccctcggcaa cgacctgcgc acggacgggg 19860
cctccatctc cttcaccagc atcaacctct acgccacctt cttccccatg gcgcacaaca 19920
cggcctccac gctcgaggcc atgctgcgca acgacaccaa cgaccagtcc ttcaacgact 19980
acctctcggc ggccaacatg ctctacccca tcccggccaa cgccaccaac gtgcccatct 20040
ccatcccctc gcgcaactgg gccgccttcc gcggctggtc cttcacgcgt ctcaagacca 20100
aggagacgcc ctcgctgggc tccgggttcg acccctactt cgtctactcg ggctccatcc 20160
cctacctcga cggcaccttc tacctcaacc acaccttcaa gaaggtctcc atcaccttcg 20220

actcctccgt cagctggccc ggcaacgacc ggctcctgac gcccaacgag ttcgaaatca 20280
agcgcaccgt cgacggcgag ggctacaacg tggcccagtg caacatgacc aaggactggt 20340
tcctggtcca gatgctggcc cactacaaca tcggctacca gggcttctac gtgcccgagg 20400
gctacaagga ccgcatgtac tccttcttcc gcaacttcca gcccatgagc cgccaggtgg 20460
tggacgaggt caactacaag gactaccagg ccgtcaccct ggcctaccag cacaacaact 20520
cgggcttcgt cggctacctc gcgcccacca tgcgccaggg ccagccctac cccgccaact 20580
acccctaccc gctcatcggc aagagcgccg tcaccagcgt cacccagaaa aagttcctct 20640

gcgacagggt catgtggcgc atccccttct ccagcaactt catgtccatg ggcgcgctca 20700

ccgacctcgg ccagaacatg ctctatgcca actccgccca cgcgctagac atgaatttcg 20760

aagtcgaccc catggatgag tccacccttc tctatgttgt cttcgaagtc ttcgacgtcg 20820

tccgagtgca ccagccccac cgcggcgtca tcgaggccgt ctacctgcgc acccccttct 20880

cggccggtaa cgccaccacc taagctcttg cttcttgcaa gccatggccg cgggctccgg 20940

cgagcaggag ctcagggcca tcatccgcga cctgggctgc gggccctact tcctgggcac 21000

cttcgataag cgcttcccgg gattcatggc cccgcacaag ctggcctgcg ccatcgtcaa 21060

cacggccggc cgcgagaccg ggggcgagca ctggctggcc ttcgcctgga acccgcgctc 21120

gaacacctgc tacctcttcg acccccttcgg gttctcggac gagcgcctca agcagatcta 21180

ccagttcgag tacgagggcc tgctgcgccg cagcgccctg gccaccgagg accgctgcgt 21240

caccctggaa aagtccaccc agaccgtgca gggtccgcgc tcggccgcct gcgggctctt 21300

ctgctgcatg ttcctgcacg ccttcgtgca ctggcccgac cgccccatgg acaagaaccc 21360

caccatgaac ttgctgacgg gggtgcccaa cggcatgctc cagtcgcccc aggtggaacc 21420

caccctgcgc cgcaaccagg aggcgctcta ccgcttcctc aactcccact ccgcctactt 21480

tcgctcccac cgcgcgcgca tcgagaaggc caccgccttc gaccgcatga atcaagacat 21540

gtaaaccgtg tgtgtatgtt aaatgtcttt aataaacagc actttcatgt tacacatgca 21600

tctgagatga tttatttaga aatcgaaagg gttctgccgg gtctcggcat ggcccgcggg 21660

cagggacacg ttgcggaact ggtacttggc cagccacttg aactcgggga tcagcagttt 21720

gggcagcggg gtgtcgggga aggagtcggt ccacagcttc cgcgtcagtt gcagggcgcc 21780

cagcaggtcg ggcgcggaga tcttgaaatc gcagttggga cccgcgttct gcgcgcggga 21840

gttgcggtac acggggttgc agcactggaa caccatcagg gccgggtgct tcacgctcgc 21900

cagcaccgtc gcgtcggtga tgctctccac gtcgaggtcc tcggcgttgg ccatcccgaa 21960

gggggtcatc ttgcaggtct gccttcccat ggtgggcacg cacccgggct tgtggttgca 22020

atcgcagtgc agggggatca gcatcatctg ggcctggtcg gcgttcatcc ccgggtacat 22080

ggccttcatg aaagcctcca attgcctgaa cgcctgctgg gccttggctc cctcggtgaa 22140

gaagaccccg caggacttgc tagagaactg gttggtggcg cacccggcgt cgtgcacgca 22200

gcagcgcgcg tcgttgttgg ccagctgcac cacgctgcgc ccccagcggt tctgggtgat 22260

cttggcccgg tcggggttct ccttcagcgc gcgctgcccg ttctcgctcg ccacatccat 22320

ctcgatcatg tgctccttct ggatcatggt ggtcccgtgc aggcaccgca gcttgccctc 22380

ggcctcggtg cacccgtgca gccacagcgc gcacccggtg cactcccagt tcttgtgggc 22440

gatctgggaa tgcgcgtgca cgaagccctg caggaagcgg cccatcatgg tggtcagggt 22500

cttgttgcta gtgaaggtca gcggaatgcc gcggtgctcc tcgttgatgt acaggtggca 22560

gatgcggcgg tacacctcgc cctgctcggg catcagctgg aagttggctt tcaggtcggt 22620

ctccacgcgg tagcggtcca tcagcatagt catgatttcc ataccttct cccaggccga 22680

gacgatgggc aggctcatag ggttcttcac catcatctta gcgctagcag ccgcggccag 22740

ggggtcgctc tcgtccaggg tctcaaagct ccgcttgccg tccttctcgg tgatccgcac 22800

cgggggggtag ctgaagccca cggccgccag ctcctcctcg gcctgtcttt cgtcctcgct 22860

gtcctggctg acgtcctgca ggaccacatg cttggtcttg cggggtttct tcttgggcgg 22920

cagcggcggc ggagatgttg gagatggcga gggggagcgc gagttctcgc tcaccactac 22980

tatctcttcc tcttcttggt ccgaggccac gcggcggtag gtatgtctct tcgggggcag 23040

aggcggaggc gacgggctct cgccgccgcg acttggcgga tggctggcag agccccttcc 23100

gcgttcgggg gtgcgctccc ggcggcgctc tgactgactt cctccgcggc cggccattgt 23160

gttctcctag ggaggaacaa caagcatgga gactcagcca tcgccaacct cgccatctgc 23220

ccccaccgcc gacgagaagc agcagcagca gaatgaaagc ttaaccgccc cgccgcccag 23280

ccccgccacc tccgacgcgg ccgtcccaga catgcaagag atggaggaat ccatcgagat 23340

tgacctgggc tatgtgacgc ccgcggagca cgaggaggag ctggcagtgc gcttttcaca 23400

agaagagata caccaagaac agccagagca ggaagcagag aatgagcaga gtcaggctgg 23460

gctcgagcat gacggcgact acctccacct gagcgggggg gaggacgcgc tcatcaagca 23520

tctggcccgg caggccacca tcgtcaagga tgcgctgctc gaccgcaccg aggtgcccct 23580

cagcgtggag gagctcagcc gcgcctacga gttgaacctc ttctcgccgc gcgtgccccc 23640

caagcgccag cccaatggca cctgcgagcc caacccgcgc ctcaacttct acccggtctt 23700

cgcggtgccc gaggccctgg ccacctacca catctttttc aagaaccaaa agatccccgt 23760

ctcctgccgc gccaaccgca cccgcgccga cgccctttc aacctgggtc ccggcgcccg 23820

cctacctgat atcgcctcct tggaagaggt tcccaagatc ttcgagggtc tgggcagcga 23880

cgagactcgg gccgcgaacg ctctgcaagg agaaggagga gagcatgagc accacagcgc 23940

cctggtcgag ttggaaggcg acaacgcgcg gctggcggtg ctcaaacgca cggtcgagct 24000

gacccatttc gcctacccgg ctctgaacct gccccccaaa gtcatgagcg cggtcatgga 24060

ccaggtgctc atcaagcgcg cgtcgcccat ctccgaggac gagggcatgc aagactccga 24120

ggagggcaag cccgtggtca gcgacgagca gctggcccgg tggctgggtc ctaatgctag 24180

tccccagagt ttggaagagc ggcgcaaact catgatggcc gtggtcctgg tgaccgtgga 24240

gctggagtgc ctgcgccgct tcttcgccga cgcggagacc ctgcgcaagg tcgaggagaa 24300

cctgcactac ctcttcaggc acgggttcgt gcgccaggcc tgcaagatct ccaacgtgga 24360

gctgaccaac ctggtctcct acatgggcat cttgcacgag aaccgcctgg ggcagaacgt 24420

gctgcacacc accctgcgcg gggaggcccg gcgcgactac atccgcgact gcgtctacct 24480
ctacctctgc cacacctggc agacgggcat gggcgtgtgg cagcagtgtc tggaggagca 24540
gaacctgaaa gagctctgca agctcctgca gaagaacctc aagggtctgt ggaccgggtt 24600
cgacgagcgc accaccgcct cggacctggc cgacctcatt ttccccgagc gcctcaggct 24660
gacgctgcgc aacggcctgc ccgactttat gagccaaagc atgttgcaaa actttcgctc 24720
tttcatcctc gaacgctccg gaatcctgcc cgccacctgc tccgcgctgc cctcggactt 24780
cgtgccgctg accttccgcg agtgcccccc gccgctgtgg agccactgct acctgctgcg 24840

cctggccaac tacctggcct accactcgga cgtgatcgag gacgtcagcg gcgagggcct 24900
gctcgagtgc cactgccgct gcaacctctg cacgccgcac cgctccctgg cctgcaaccc 24960
ccagctgctg agcgagaccc agatcatcgg caccttcgag ttgcaagggc ccagcgaagg 25020
cgagggttca gccgccaagg ggggtctgaa actcaccccg gggctgtgga cctcggccta 25080
cttgcgcaag ttcgtgcccg aggactacca tcccttcgag atcaggttct acgaggacca 25140
atcccatccg cccaaggccg agctgtcggc ctgcgtcatc acccaggggg cgatcctggc 25200
ccaattgcaa gccatccaga aatcccgcca agaattcttg ctgaaaaagg gccgcggggt 25260

ctacctcgac ccccagaccg gtgaggagct caaccccggc ttcccccagg atgccccgag 25320
gaaacaagaa gctgaaagtg gagctgccgc ccgtggagga tttggaggaa gactgggaga 25380
acagcagtca ggcagaggag gaggagatgg aggaagactg ggacagcact caggcagagg 25440
aggacagcct gcaagacagt ctggaggaag acgaggagga ggcagaggag gaggtggaag 25500
aagcagccgc cgccagaccg tcgtcctcgg cgggggagaa agcaagcagc acggatacca 25560
tctccgctcc gggtcggggt cccgctcgac cacacagtag atgggacgag accggacgat 25620
tcccgaaccc caccacccag accggtaaga aggagcggca gggatacaag tcctggcggg 25680

ggcacaaaaa cgccatcgtc tcctgcttgc aggcctgcgg gggcaacatc tccttcaccc 25740
ggcgctacct gctcttccac cgcggggtga actttccccg caacatcttg cattactacc 25800
gtcacctcca cagcccctac tacttccaag aagaggcagc agcagcagaa aaagaccagc 25860
agaaaaccag cagctagaaa atccacagcg gcggcagcag gtggactgag gatcgcggcg 25920
aacgagccgg cgcaaacccg ggagctgagg aaccggatct ttcccaccct ctatgccatc 25980
ttccagcaga gtcgggggca ggagcaggaa ctgaaagtca agaaccgttc tctgcgctcg 26040
ctcacccgca gttgtctgta tcacaagagc gaagaccaac ttcagcgcac tctcgaggac 26100

gccgaggctc tcttcaacaa gtactgcgcg ctcactctta aagagtagcc cgcgcccgcc 26160

cagtcgcaga aaaaggcggg aattacgtca cctgtgccct tcgccctagc cgcctccacc 26220

catcatcatg agcaaagaga ttcccacgcc ttacatgtgg agctaccagc cccagatggg 26280

cctggccgcc ggtgccgccc aggactactc cacccgcatg aattggctca gcgccgggcc 26340

cgcgatgatc tcacgggtga atgacatccg cgcccaccga aaccagatac tcctagaaca 26400

gtcagcgctc accgccacgc cccgcaatca cctcaatccg cgtaattggc ccgccgccct 26460

ggtgtaccag gaaattcccc agcccacgac cgtactactt ccgcgagacg cccaggccga 26520

agtccagctg actaactcag gtgtccagct ggcgggcggc gccaccctgt gtcgtcaccg 26580

ccccgctcag ggtataaagc ggctggtgat ccggggcaga ggcacacagc tcaacgacga 26640

ggtggtgagc tcttcgctgg gtctgcgacc tgacggagtc ttccaactcg ccggatcggg 26700

gagatcttcc ttcacgcctc gtcaggccgt cctgactttg gagagttcgt cctcgcagcc 26760

ccgctcgggt ggcatcggca ctctccagtt cgtggaggag ttcactccct cggtctactt 26820

caaccccttc tccggctccc ccggccacta cccggacgag ttcatcccga acttcgacgc 26880

catcagcgag tcggtggacg gctacgattg aaactaatca ccccccttatc cagtgaaata 26940

aagatcatat tgatgatgat tttacagaaa taaaaaataa tcatttgatt tgaaataaag 27000

atacaatcat attgatgatt tgagtttaac aaaaaaataa agaatcactt acttgaaatc 27060

tgataccagg tctctgtcca tgttttctgc caacaccact tcactcccct cttcccagct 27120

ctggtactgc aggccccggc gggctgcaaa cttcctccac acgctgaagg ggatgtcaaa 27180

ttcctcctgt ccctcaatct tcattttatc ttctatcaga tgtccaaaaa gcgcgtccgg 27240

gtggatgatg acttcgaccc cgtctacccc tacgatgcag acaacgcacc gaccgtgccc 27300

ttcatcaacc ccccttcgt ctcttcagat ggattccaag agaagcccct gggggtgttg 27360

tccctgcgac tggccgaccc cgtcaccacc aagaacgggg aaatcaccct caagctggga 27420

gaggggggtgg acctcgattc ctcgggaaaa ctcatctcca acacggccac caaggccgcc 27480

gcccctctca gtttttccaa caacaccatt tcccttaaca tggatcaccc cttttacact 27540

aaagatggaa aattatcctt acaagtttct ccaccattaa atatactgag aacaagcatt 27600

ctaaacacac tagctttagg ttttggatca ggtttaggac tccgtggctc tgccttggca 27660

gtacagttag tctctccact tacatttgat actgatggaa acataaagct taccttagac 27720

agaggtttgc atgttacaac aggagatgca attgaaagca acataagctg ggctaaaggt 27780

ttaaaatttg aagatggagc catagcaacc aacattggaa atgggttaga gtttggaagc 27840

agtagtacag aaacaggtgt tgatgatgct tacccaatcc aagttaaact tggatctggc 27900

cttagctttg acagtacagg agccataatg gctggtaaca aagaagacga taaactcact 27960

ttgtggacaa cacctgatcc atcaccaaac tgtcaaatac tcgcagaaaa tgatgcaaaa 28020

ctaacacttt gcttgactaa atgtggtagt caaatactgg ccactgtgtc agtcttagtt 28080

gtaggaagtg gaaacctaaa ccccattact ggcaccgtaa gcagtgctca ggtgtttcta 28140

cgttttgatg caaacggtgt tcttttaaca gaacattcta cactaaaaaa atactggggg 28200

tataggcagg gagatagcat agatggcact ccatatacca atgctgtagg attcatgccc 28260

aatttaaaag cttatccaaa gtcacaaagt tctactacta aaaataatat agtagggcaa 28320

gtatacatga atggagatgt ttcaaaacct atgcttctca ctataaccct caatggtact 28380

gatgacagca acagtacata ttcaatgtca ttttcataca cctggactaa tggaagctat 28440

gttggagcaa catttggggc taactcttat accttctcat acatcgccca agaatgaaca 28500

ctgtatccca ccctgcatgc caacccttcc caccccactc tgtggaacaa actctgaaac 28560

acaaaataaa ataaagttca agtgttttat tgattcaaca gttttacagg attcgagcag 28620

ttatttttcc tccaccctcc caggacatgg aatacaccac cctctccccc cgcacagcct 28680

tgaacatctg aatgccattg gtgatggaca tgcttttggt ctccacgttc cacacagttt 28740

cagagcgagc cagtctcggg tcggtcaggg agatgaaacc ctccgggcac tcccgcatct 28800

gcacctcaca gctcaacagc tgaggattgt cctcggtggt cgggatcacg gttatctgga 28860

agaagcagaa gagcggcggt gggaatcata gtccgcgaac gggatcggcc ggtggtgtcg 28920

catcaggccc cgcagcagtc gctgccgccg ccgctccgtc aagctgctgc tcagggggtc 28980

cgggtccagg gactccctca gcatgatgcc cacggccctc agcatcagtc gtctggtgcg 29040

gcgggcgcag cagcgcatgc ggatctcgct caggtcgctg cagtacgtgc aacacagaac 29100

caccaggttg ttcaacagtc catagttcaa cacgctccag ccgaaactca tcgcgggaag 29160

gatgctaccc acgtggccgt cgtaccagat cctcaggtaa atcaagtggt gccccctcca 29220

gaacacgctg cccacgtaca tgatctcctt gggcatgtgg cggttcacca cctcccggta 29280

ccacatcacc ctctggttga acatgcagcc ccggatgatc ctgcggaacc acagggccag 29340

caccgccccg cccgccatgc agcgaagaga ccccgggtcc cggcaatggc aatggaggac 29400

ccaccgctcg tacccgtgga tcatctggga gctgaacaag tctatgttgg cacagcacag 29460

gcatatgctc atgcatctct tcagcactct caactcctcg ggggtcaaaa ccatatccca 29520

gggcacgggg aactcttgca ggacagcgaa ccccgcagaa cagggcaatc ctcgcacaga 29580

acttacattg tgcatggaca gggtatcgca atcaggcagc accgggtgat cctccaccag 29640

agaagcgcgg gtctcggtct cctcacagcg tggtaagggg gccggccgat acgggtgatg 29700

gcgggacgcg gctgatcgtg ttcgcgaccg tgtcatgatg cagttgcttt cggacatttt 29760

cgtacttgct gtagcagaac ctggtccggg cgctgcacac cgatcgccgg cggcggtctc 29820

ggcgcttgga acgctcggtg ttgaaattgt aaaacagcca ctctctcaga ccgtgcagca 29880

gatctagggc ctcaggagtg atgaagatcc catcatgcct gatggctctg atcacatcga 29940
ccaccgtgga atgggccaga cccagccaga tgatgcaatt ttgttgggtt tcggtgacgg 30000
cgggggaggg aagaacagga agaaccatga ttaactttta atccaaacgg tctcggagta 30060
cttcaaaatg aagatcgcgg agatggcacc tctcgccccc gctgtgttgg tggaaaataa 30120
cagccaggtc aaaggtgata cggttctcga gatgttccac ggtggcttcc agcaaagcct 30180
ccacgcgcac atccagaaac aagacaatag cgaaagcggg agggttctct aattcctcaa 30240
tcatcatgtt acactcctgc accatcccca gataattttc atttttccag ccttgaatga 30300

ttcgaactag ttcctgaggt aaatccaagc cagccatgat aaagagctcg cgcagagcgc 30360
cctccaccgg cattcttaag cacaccctca taattccaag atattctgct cctggttcac 30420
ctgcagcaga ttgacaagcg gaatatcaaa atctctgccg cgatccctga gctcctccct 30480
cagcaataac tgtaagtact ctttcatatc ctctccgaaa tttttagcca taggaccacc 30540
aggaataaga ttagggcaag ccacagtaca gataaaccga agtcctcccc agtgagcatt 30600
gccaaatgca agactgctat aagcatgctg gctagacccg gtgatatctt ccagataact 30660
ggacagaaaa tcgcccaggc aatttttaag aaaatcaaca aaagaaaaat cctccaggtg 30720

gacgtttaga gcctcgggaa caacgatgaa gtaaatgcaa gcggtgcgtt ccagcatggt 30780
tagttagctg atctgtagaa aaaacaaaaa tgaacattaa accatgctag cctggcgaac 30840
aggtgggtaa atcgttctct ccagcaccag gcaggccacg gggtctccgg cgcgaccctc 30900
gtaaaaattg tcgctatgat tgaaaaccat cacagagaga cgttcccggt ggccggcgtg 30960
aatgattcga caagatgaat acacccccgg aacattggcg tccgcgagtg aaaaaaagcg 31020
cccgaggaag caataaggca ctacaatgct cagtctcaag tccagcaaag cgatgccatg 31080
cggatgaagc acaaaattct caggtgcgta caaaatgtaa ttactcccct cctgcacagg 31140

cagcaaagcc cccgatccct ccaggtacac atacaaagcc tcagcgtcca tagcttaccg 31200
agcagcagca cacaacaggc gcaagagtca gagaaaggct gagctctaac ctgtccaccc 31260
gctctctgct caatatatag cccagatcta cactgacgta aaggccaaag tctaaaaata 31320
cccgccaaat aatcacacac gcccagcaca cgcccagaaa ccggtgacac actcaaaaaa 31380
atacgcgcac ttcctcaaac gcccaaaact gccgtcattt ccgggttccc acgctacgtc 31440
atcaaaacac gactttcaaa ttccgtcgac cgttaaaaac gtcacccgcc ccgcccctaa 31500
cggtcgcccg tctctcagcc aatcagcgcc ccgcatcccc aaattcaaac acctcatttg 31560

catattaacg cgcacaaaaa gtttgaggta tattattgat gatg 31604

<210> 3

<211> 11447

<212> DNA

<213> Venezuelan equine encephalitis virus

<400> 3

atgggcggcg catgagagaa gcccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60

ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120

aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180

tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240

gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300

gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360

aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc 420

ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480

aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540

ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660

cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720

ccattcttag aaagaagtat ttgaaaccat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780

ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcact 840

tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggt gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900

tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960

cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020

tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140

tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200

tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260

ggccactagg actacgagat agacagttag tcatggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320

acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380

atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440

caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500

acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560

tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccactctg gaagccgatg 1620
tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
aggttaccag ctacgctggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980

gagcgctgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040
aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280
aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400

ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg tttttttaac atgatgtgcc 2520
tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820

ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940
taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180
cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240

gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300

cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggtccg tcagctctct cgcaggtacc 3360

cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420

gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480

tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540

gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggt 3600

tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660

tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720

agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatc 3780

tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840

gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900

cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtacgc 3960

acaatcctta caagctttca tcaaccttga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020

aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080

gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140

tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200

tggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260

cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320

acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380

acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440

cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500

ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560

atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620

caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680

atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740

tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800

aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860

gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920

tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980

caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040

acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100

cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160

aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220

aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280

ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340

gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400

gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgct ccgcgcacaa 5460

gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520

caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccccg tcacgcactc 5580

ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640

ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700

catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760

cggtgctatc cgaagtggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820

tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880

acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940

ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000

tgcatcctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060

cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120

ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180

ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240

ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300

ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360

cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420

ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480

aaggaccaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540

taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600

aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660

cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720

acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780

tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840

acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900

tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960

aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcct cacactgttt gtgaacacag 7020

tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440

tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgccaa 7560
gatgttcccg ttccagccaa tgtatccgat gcagccaatg ccctatcgca acccgttcgc 7620
ggccccgcgc aggccctggt tccccagaac cgacccttttt ctggcgatgc aggtgcagga 7680
attaacccgc tcgatggcta acctgacgtt caagcaacgc cgggacgcgc cacctgaggg 7740
gccatccgct aagaaaccga agaaggaggc ctcgcaaaaa cagaaagggg gaggccaagg 7800
gaagaagaag aagaaccaag ggaagaagaa ggctaagaca gggccgccta atccgaaggc 7860

acagaatgga aacaagaaga agaccaacaa gaaaccaggc aagagacagc gcatggtcat 7920
gaaattggaa tctgacaaga cgttcccaat catgttggaa gggaagataa acggctacgc 7980
ttgtgtggtc ggagggaagt tattcaggcc gatgcatgtg gaaggcaaga tcgacaacga 8040
cgttctggcc gcgcttaaga cgaagaaagc atccaaatac gatcttgagt atgcagatgt 8100
gccacagaac atgcgggccg atacattcaa atacacccat gagaaacccc aaggctatta 8160
cagctggcat catggagcag tccaatatga aaatgggcgt ttcacggtgc cgaaaggagt 8220
tggggccaag ggagacagcg gacgacccat tctggataac cagggacggg tggtcgctat 8280

tgtgctggga ggtgtgaatg aaggatctag gacagccctt tcagtcgtca tgtggaacga 8340
gaagggagtt accgtgaagt atactccgga gaactgcgag caatggtcac tagtgaccac 8400
catgtgtctg ctcgccaatg tgacgttccc atgtgctcaa ccaccaattt gctacgacag 8460
aaaaccagca gagactttgg ccatgctcag cgttaacgtt gacaacccgg gctacgatga 8520
gctgctggaa gcagctgtta agtgccccgg aaggaaaagg agatccaccg aggagctgtt 8580
taaggagtat aagctaacgc gcccttacat ggccagatgc atcagatgtg cagttgggag 8640
ctgccatagt ccaatagcaa tcgaggcagt aaagagcgac gggcacgacg gttatgttag 8700

acttcagact tcctcgcagt atggcctgga ttcctccggc aacttaaagg gcaggaccat 8760

gcggtatgac atgcacggga ccattaaaga gataccacta catcaagtgt cactccatac 8820

atctcgcccg tgtcacattg tggatgggca cggttatttc ctgcttgcca ggtgcccggc 8880

aggggactcc atcaccatgg aatttaagaa agattccgtc acacactcct gctcggtgcc 8940

gtatgaagtg aaatttaatc ctgtaggcag agaactctat actcatcccc cagaacacgg 9000

agtagagcaa gcgtgccaag tctacgcaca tgatgcacag aacagaggag cttatgtcga 9060

gatgcacctc ccgggctcag aagtggacag cagtttggtt tccttgagcg gcagttcagt 9120

caccgtgaca cctcctgttg ggactagcgc cctggtggaa tgcgagtgtg gcggcacaaa 9180

gatctccgag accatcaaca agacaaaaca gttcagccag tgcacaaaga aggagcagtg 9240

cagagcatat cggctgcaga acgataagtg ggtgtataat tctgacaaac tgcccaaagc 9300

agcgggagcc accttaaaag gaaaactgca tgtcccattc ttgctggcag acggcaaatg 9360

caccgtgcct ctagcaccag aacctatgat aacctttggt ttcagatcag tgtcactgaa 9420

actgcaccct aagaatccca catatctaac cacccgccaa cttgctgatg agcctcacta 9480

cacgcacgag ctcatatctg aaccagctgt taggaatttt accgtcaccg aaaaagggtg 9540

ggagtttgta tggggaaacc acccgccgaa aaggttttgg gcacaggaaa cagcacccgg 9600

aaatccacat gggctaccgc acgaggtgat aactcattat taccacagat accctatgtc 9660

caccatcctg ggtttgtcaa tttgtgccgc cattgcaacc gtttccgttg cagcgtctac 9720

ctggctgttt tgcagatcta gagttgcgtg cctaactcct taccggctaa cacctaacgc 9780

taggatacca ttttgtctgg ctgtgctttg ctgcgcccgc actgcccggg ccgagaccac 9840

ctgggagtcc ttggatcacc tatggaacaa taaccaacag atgttctgga ttcaattgct 9900

gatccctctg gccgccttga tcgtagtgac tcgcctgctc aggtgcgtgt gctgtgtcgt 9960

gccttttta gtcatggccg gcgccgcagg cgccggcgcc tacgagcacg cgaccacgat 10020

gccgagccaa gcgggaatct cgtataacac tatagtcaac agagcaggct acgcaccact 10080

ccctatcagc ataacaccaa caaagatcaa gctgatacct acagtgaact tggagtacgt 10140

cacctgccac tacaaaacag gaatggattc accagccatc aaatgctgcg gatctcagga 10200

atgcactcca acttacaggc ctgatgaaca gtgcaaagtc ttcacagggg tttacccgtt 10260

catgtggggt ggtgcatatt gcttttgcga cactgagaac acccaagtca gcaaggccta 10320

cgtaatgaaa tctgacgact gccttgcgga tcatgctgaa gcatataaag cgcacacagc 10380

ctcagtgcag gcgttcctca acatcacagt gggagaacac tctattgtga ctaccgtgta 10440

tgtgaatgga gaaactcctg tgaatttcaa tggggtcaaa ttaactgcag gtccgctttc 10500

cacagcttgg acacccttg atcgcaaaat cgtgcagtat gccggggaga tctataatta 10560

tgattttcct gagtatgggg caggacaacc aggagcattt ggagatatac aatccagaac 10620

agtctcaagc tcagatctgt atgccaatac caacctagtg ctgcagagac ccaaagcagg 10680

agcgatccac gtgccataca ctcaggcacc ttcgggtttt gagcaatgga agaaagataa 10740

agctccatca ttgaaattta ccgccccttt cggatgcgaa atatatacaa accccattcg 10800

cgccgaaaac tgtgctgtag ggtcaattcc attagccttt gacattcccg acgccttgtt 10860

caccagggtg tcagaaacac cgacactttc agcggccgaa tgcactctta acgagtgcgt 10920

gtattcttcc gactttggtg ggatcgccac ggtcaagtac tcggccagca agtcaggcaa 10980

gtgcgcagtc catgtgccat cagggactgc taccctaaaa gaagcagcag tcgagctaac 11040

cgagcaaggg tcggcgacta tccatttctc gaccgcaaat atccacccgg agttcaggct 11100

ccaaatatgc acatcatatg ttacgtgcaa aggtgattgt caccccccga aagaccatat 11160

tgtgacacac cctcagtatc acgcccaaac atttacagcc gcggtgtcaa aaaccgcgtg 11220

gacgtggtta acatccctgc tgggaggatc agccgtaatt attataattg gcttggtgct 11280

ggctactatt gtggccatgt acgtgctgac caaccagaaa cataattgaa tacagcagca 11340

attggcaagc tgcttacata gaactcgcgg cgattggcat gccgccttaa aatttttatt 11400

ttatttttttc ttttcttttc cgaatcggat tttgttttta atatttc 11447

<210> 4

<211> 9577

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

atgggcggcg catgagagaa gcccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60

ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120

aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180

tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240

gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300

gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360

aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc 420

ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480

aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540

ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660

cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720

ccattcttag aaagaagtat ttgaaaccat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780

ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcact 840

tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggt gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900

tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960

cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020

tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140

tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200

tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260

ggccactagg actacgagat agacagttag tcatggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320

acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380

atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440

caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500

acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560

tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccactctg gaagccgatg 1620

tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680

aggttaccag ctacgctggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740

ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800

taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860

tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920

ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980

gagcgctgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040

aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100

ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160

cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220

gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280

aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340

ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400

ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460

ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttttaac atgatgtgcc 2520

tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580

gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640

cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700

aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760

aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820

ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880

tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940

taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000

cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060

agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120

tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180

cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240

gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300

cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggtccg tcagctctct cgcaggtacc 3360

cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420

gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480

tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540

gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggt 3600

tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660

tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720

agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatc 3780

tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840

gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900

cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtacgc 3960

acaatcctta caagctttca tcaaccttga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020

aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080

gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140

tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200

tggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260

cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620
caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680

atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100

cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220
aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgct ccgcgcacaa 5460
gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520

caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccccg tcacgcactc 5580
ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
cggtgctatc cgaagtggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940

ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000

tgcatcctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060

cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120

ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180

ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240

ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300

ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360

cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420

ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480

aaggaccaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540

taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600

aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660

cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720

acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780

tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840

acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900

tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960

aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcct cacactgttt gtgaacacag 7020

tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080

cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140

acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200

aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260

gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320

aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380

gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440

tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500

gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gactctagaa tagtctttaa 7560

ttaagccacc atggcaggca tgtttcaggc gctgagcgaa ggctgcaccc cgtatgatat 7620

taaccagatg ctgaacgtgc tgggcgatca tcaggtctca ggccttgagc agcttgagag 7680

tataatcaac tttgaaaaac tgactgaatg gaccagttct aatgttatgc ctatcctgtc 7740

tcctctgaca aagggcatcc tgggcttcgt gtttaccctg accgtgcctt ctgagagagg 7800

acttagctgc attagcgaag cggatgcgac cacccggaa agcgcgaacc tgggcgaaga 7860

aattctgagc cagctgtatc tttggccaag ggtgacctac cattccccta gttatgctta 7920

ccaccaattt gaaagacgag ccaaatataa aagacacttc cccggctttg gccagagcct 7980

gctgtttggc taccctgtgt acgtgttcgg cgattgcgtg cagggcgatt gggatgcgat 8040

tcgctttcgc tattgcgcgc cgccgggcta tgcgctgctg cgctgcaacg ataccaacta 8100

tagcgctctg ctggctgtgg gggccctaga aggacccagg aatcaggact ggcttggtgt 8160

cccaagacaa cttgtaactc ggatgcaggc tattcagaat gccggcctgt gtaccctggt 8220

ggccatgctg gaagagacaa tcttctggct gcaagcgttt ctgatggcgc tgaccgatag 8280

cggcccgaaa accaacatta ttgtggatag ccagtatgtg atgggcatta gcaaaccgag 8340

ctttcaggaa tttgtggatt gggaaaacgt gagcccggaa ctgaacagca ccgatcagcc 8400

gttttggcaa gccggaatcc tggccagaaa tctggtgcct atggtggcca cagtgcaggg 8460

ccagaacctg aagtaccagg gtcagtcact agtcatctct gcttctatca ttgtcttcaa 8520

cctgctggaa ctggaaggtg attatcgaga tgatggcaac gtgtgggtgc ataccccgct 8580

gagcccgcgc accctgaacg cgtgggtgaa agcggtggaa gaaaaaaaag gtattccagt 8640

tcacctagag ctggccagta tgaccaacat ggagctcatg agcagtattg tgcatcagca 8700

ggtcagaaca tacggccccg tgttcatgtg tctcggcgga ctgcttacaa tggtggctgg 8760

tgctgtgtgg ctgacagtgc gagtgctcga gctgttccgg gccgcgcagc tggccaacga 8820

cgtggtcctc cagatcatgg agctttgtgg tgcagcgttt cgccaggtgt gccataccac 8880

cgtgccgtgg ccgaacgcga gcctgacccc gaaatggaac aacgaaacca cccagcccca 8940

gatcgccaac tgcagcgtgt atgacttttt tgtgtggctc cattattatt ctgttcgaga 9000

cacactttgg ccaagggtga cctaccatat gaacaaatat gcgtatcata tgctggaaag 9060

acgagccaaa tataaaagag gaccaggacc tggcgctaaa tttgtggccg cctggacact 9120

gaaagccgct gctggtcctg gacctggcca gtacatcaag gccaacagca agttcatcgg 9180

catcaccgaa ctcggacccg gaccaggctg atgattcgaa cggccgtatc acgcccaaac 9240

atttacagcc gcggtgtcaa aaaccgcgtg gacgtggtta acatccctgc tgggaggatc 9300

agccgtaatt attataattg gcttggtgct ggctactatt gtggccatgt acgtgctgac 9360

caaccagaaa cataattgaa tacagcagca attggcaagc tgcttacata gaactcgcgg 9420

cgattggcat gccgccttaa aatttttatt ttatttttc ttttcttttc cgaatcggat 9480

tttgttttta atatttcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 9540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 9577

<210> 5

<211> 11447

<212> DNA

<213> Venezuelan equine encephalitis virus

<400> 5

atgggcggcg catgagagaa gcccagacca ttacctacc caaaatggag aaagttcacg 60

ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120

aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180

tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240

gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300

gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360

aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc 420

ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480

aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540

ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660

cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720

ccattcttag aaagaagtat ttgaaaccat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780

ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcact 840

tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggt gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900

tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960

cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020

tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140

tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200

tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260

ggccactagg actacgagat agacagttag tcatggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320

acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380

atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440

caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500

acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560

tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccactctg gaagccgatg 1620

tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680

aggttaccag ctacgctggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740

ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800

taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860

tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920

ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980

gagcgctgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040

aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100

ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160

cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220

gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280

aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340

ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400

ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460

ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttttaac atgatgtgcc 2520

tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580

gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640

cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700

aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760

aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820

ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880

tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940

taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000

cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060

agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120

tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180

cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240

gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300

cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggtccg tcagctctct cgcaggtacc 3360

cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420

gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggt 3600
tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatc 3780
tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840

gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtacgc 3960
acaatcctta caagctttca tcaaccttga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
tggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260

cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620
caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680

atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100

cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160

aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220

aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280

ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340

gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400

gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgct ccgcgcacaa 5460

gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520

caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccccg tcacgcactc 5580

ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640

ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700

catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760

cggtgctatc cgaagtggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820

tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880

acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940

ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000

tgcatcctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060

cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120

ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180

ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240

ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300

ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360

cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420

ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480

aaggaccaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540

taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600

aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660

cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720

acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780

tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840

acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900

tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960

aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcct cacactgttt gtgaacacag 7020

tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080

cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140

acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200

aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260

gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320

aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380

gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440

tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500

gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgccaa 7560

gatgttcccg ttccagccaa tgtatccgat gcagccaatg ccctatcgca acccgttcgc 7620

ggccccgcgc aggccctggt tccccagaac cgacccttttt ctggcgatgc aggtgcagga 7680

attaacccgc tcgatggcta acctgacgtt caagcaacgc cgggacgcgc cacctgaggg 7740

gccatccgct aagaaaccga agaaggaggc ctcgcaaaaa cagaaagggg gaggccaagg 7800

gaagaagaag aagaaccaag ggaagaagaa ggctaagaca gggccgccta atccgaaggc 7860

acagaatgga aacaagaaga agaccaacaa gaaaccaggc aagagacagc gcatggtcat 7920

gaaattggaa tctgacaaga cgttcccaat catgttggaa gggaagataa acggctacgc 7980

ttgtgtggtc ggagggaagt tattcaggcc gatgcatgtg gaaggcaaga tcgacaacga 8040

cgttctggcc gcgcttaaga cgaagaaagc atccaaatac gatcttgagt atgcagatgt 8100

gccacagaac atgcgggccg atacattcaa atacacccat gagaaacccc aaggctatta 8160

cagctggcat catggagcag tccaatatga aaatgggcgt ttcacggtgc cgaaaggagt 8220

tggggccaag ggagacagcg gacgacccat tctggataac cagggacggg tggtcgctat 8280

tgtgctggga ggtgtgaatg aaggatctag gacagccctt tcagtcgtca tgtggaacga 8340

gaagggagtt accgtgaagt atactccgga gaactgcgag caatggtcac tagtgaccac 8400

catgtgtctg ctcgccaatg tgacgttccc atgtgctcaa ccaccaattt gctacgacag 8460

aaaaccagca gagactttgg ccatgctcag cgttaacgtt gacaacccgg gctacgatga 8520

gctgctggaa gcagctgtta agtgccccgg aaggaaaagg agatccaccg aggagctgtt 8580

taaggagtat aagctaacgc gcccttacat ggccagatgc atcagatgtg cagttgggag 8640

ctgccatagt ccaatagcaa tcgaggcagt aaagagcgac gggcacgacg gttatgttag 8700

acttcagact tcctcgcagt atggcctgga ttcctccggc aacttaaagg gcaggaccat 8760

gcggtatgac atgcacggga ccattaaaga gataccacta catcaagtgt cactccatac 8820

atctcgcccg tgtcacattg tggatgggca cggttatttc ctgcttgcca ggtgcccggc 8880

aggggactcc atcaccatgg aatttaagaa agattccgtc acacactcct gctcggtgcc 8940
gtatgaagtg aaatttaatc ctgtaggcag agaactctat actcatcccc cagaacacgg 9000
agtagagcaa gcgtgccaag tctacgcaca tgatgcacag aacagaggag cttatgtcga 9060
gatgcacctc ccgggctcag aagtggacag cagtttggtt tccttgagcg gcagttcagt 9120
caccgtgaca cctcctgttg ggactagcgc cctggtggaa tgcgagtgtg gcggcacaaa 9180
gatctccgag accatcaaca agacaaaaca gttcagccag tgcacaaaga aggagcagtg 9240
cagagcatat cggctgcaga acgataagtg ggtgtataat tctgacaaac tgcccaaagc 9300

agcgggagcc accttaaaag gaaaactgca tgtcccattc ttgctggcag acggcaaatg 9360
caccgtgcct ctagcaccag aacctatgat aacctttggt ttcagatcag tgtcactgaa 9420
actgcaccct aagaatccca catatctaac cacccgccaa cttgctgatg agcctcacta 9480
cacgcacgag ctcatatctg aaccagctgt taggaatttt accgtcaccg aaaaagggtg 9540
ggagtttgta tggggaaacc acccgccgaa aaggttttgg gcacaggaaa cagcacccgg 9600
aaatccacat gggctaccgc acgaggtgat aactcattat taccacagat accctatgtc 9660
caccatcctg ggtttgtcaa tttgtgccgc cattgcaacc gtttccgttg cagcgtctac 9720

ctggctgttt tgcagatcta gagttgcgtg cctaactcct taccggctaa cacctaacgc 9780
taggatacca ttttgtctgg ctgtgctttg ctgcgcccgc actgcccggg ccgagaccac 9840
ctgggagtcc ttggatcacc tatggaacaa taaccaacag atgttctgga ttcaattgct 9900
gatccctctg gccgccttga tcgtagtgac tcgcctgctc aggtgcgtgt gctgtgtcgt 9960
gccttttta gtcatggccg gcgccgcagg cgccggcgcc tacgagcacg cgaccacgat 10020
gccgagccaa gcgggaatct cgtataacac tatagtcaac agagcaggct acgcaccact 10080
ccctatcagc ataacaccaa caaagatcaa gctgatacct acagtgaact tggagtacgt 10140

cacctgccac tacaaaacag gaatggattc accagccatc aaatgctgcg gatctcagga 10200
atgcactcca acttacaggc ctgatgaaca gtgcaaagtc ttcacagggg tttacccgtt 10260
catgtggggt ggtgcatatt gcttttgcga cactgagaac acccaagtca gcaaggccta 10320
cgtaatgaaa tctgacgact gccttgcgga tcatgctgaa gcatataaag cgcacacagc 10380
ctcagtgcag gcgttcctca acatcacagt gggagaacac tctattgtga ctaccgtgta 10440
tgtgaatgga gaaactcctg tgaatttcaa tggggtcaaa ttaactgcag gtccgctttc 10500
cacagcttgg acacccttg atcgcaaaat cgtgcagtat gccggggaga tctataatta 10560

tgattttcct gagtatgggg caggacaacc aggagcattt ggagatatac aatccagaac 10620

agtctcaagc tcagatctgt atgccaatac caacctagtg ctgcagagac ccaaagcagg 10680

agcgatccac gtgccataca ctcaggcacc ttcgggtttt gagcaatgga agaaagataa 10740

agctccatca ttgaaattta ccgccccttt cggatgcgaa atatatacaa accccattcg 10800

cgccgaaaac tgtgctgtag ggtcaattcc attagccttt gacattcccg acgccttgtt 10860

caccagggtg tcagaaacac cgacactttc agcggccgaa tgcactctta acgagtgcgt 10920

gtattcttcc gactttggtg ggatcgccac ggtcaagtac tcggccagca agtcaggcaa 10980

gtgcgcagtc catgtgccat cagggactgc taccctaaaa gaagcagcag tcgagctaac 11040

cgagcaaggg tcggcgacta tccatttctc gaccgcaaat atccacccgg agttcaggct 11100

ccaaatatgc acatcatatg ttacgtgcaa aggtgattgt caccccccga aagaccatat 11160

tgtgacacac cctcagtatc acgcccaaac atttacagcc gcggtgtcaa aaaccgcgtg 11220

gacgtggtta acatccctgc tgggaggatc agccgtaatt attataattg gcttggtgct 11280

ggctactatt gtggccatgt acgtgctgac caaccagaaa cataattgaa tacagcagca 11340

attggcaagc tgcttacata gaactcgcgg cgattggcat gccgccttaa aatttttatt 11400

ttatttttttc ttttcttttc cgaatcggat tttgttttta atatttc 11447

<210> 6

<211> 7894

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

atgggcggcg catgagagaa gcccagacca ttacctacc caaaatggag aaagttcacg 60

ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120

aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180

tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240

gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300

gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360

aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc 420

ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480

aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540

ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660

cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
ccattcttag aaagaagtat ttgaaaccat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcact 840
tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggt gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020
tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
ggccactagg actacgagat agacagttag tcatggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500

acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccactctg gaagccgatg 1620
tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
aggttaccag ctacgctggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920

ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
gagcgctgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040
aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280
aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340

ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400

ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460

ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttttaac atgatgtgcc 2520

tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580

gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640

cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700

aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760

aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820

ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880

tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940

taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000

cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060

agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120

tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180

cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240

gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300

cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggtccg tcagctctct cgcaggtacc 3360

cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420

gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480

tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540

gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggt 3600

tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660

tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720

agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatc 3780

tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840

gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900

cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtacgc 3960

acaatcctta caagctttca tcaaccttga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020

aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080

gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140

tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200

tggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260

cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320

acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380

acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440

cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500

ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560

atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620

caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680

atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740

tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800

aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860

gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920

tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980

caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040

acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100

cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160

aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220

aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280

ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340

gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400

gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgct ccgcgcacaa 5460

gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520

caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccccg tcacgcactc 5580

ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640

ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700

catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760

cggtgctatc cgaagtggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820

tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880

acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940

ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000

tgcatcctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060

cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120

ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300
ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
aaggaccaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540

taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720
acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960

aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcct cacactgttt gtgaacacag 7020
tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380

gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440
tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gactatcacg cccaaacatt 7560
tacagccgcg gtgtcaaaaa ccgcgtggac gtggttaaca tccctgctgg gaggatcagc 7620
cgtaattatt ataattggct tggtgctggc tactattgtg gccatgtacg tgctgaccaa 7680
ccagaaacat aattgaatac agcagcaatt ggcaagctgc ttacatagaa ctcgcggcga 7740
ttggcatgcc gccttaaaat ttttatttta ttttttcttt tcttttccga atcggatttt 7800

gtttttaata tttcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 7894

<210> 7

<211> 7893

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

ataggcggcg catgagagaa gcccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60

ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120

aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180

tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240

gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300

gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360

aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc 420

ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480

aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540

ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660

cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720

ccattcttag aaagaagtat ttgaaaccat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780

ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcact 840

tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggt gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900

tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960

cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020

tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140

tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200

tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260

ggccactagg actacgagat agacagttag tcatggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320

acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380

atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440

caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500
acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccactctg gaagccgatg 1620
tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860

tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
gagcgctgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040
aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280

aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttttaac atgatgtgcc 2520
tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700

aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820
ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940
taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120

tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180

cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240

gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300

cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggtccg tcagctctct cgcaggtacc 3360

cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420

gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480

tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540

gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggt 3600

tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660

tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720

agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatc 3780

tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840

gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900

cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtacgc 3960

acaatcctta caagctttca tcaaccttga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020

aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080

gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140

tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200

tggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260

cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320

acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380

acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440

cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500

ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560

atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620

caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680

atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740

tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800

aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860

gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920

tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980

caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040

acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100

cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160

aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220

aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280

ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340

gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400

gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgct ccgcgcacaa 5460

gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520

caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccccg tcacgcactc 5580

ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640

ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700

catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760

cggtgctatc cgaagtggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820

tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880

acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940

ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000

tgcatcctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060

cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120

ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180

ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240

ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300

ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360

cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420

ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480

aaggaccaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540

taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600

aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660

cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720

acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780

tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840

acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900

tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcct cacactgttt gtgaacacag 7020
tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320

aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440
tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gactatcacg cccaaacatt 7560
tacagccgcg gtgtcaaaaa ccgcgtggac gtggttaaca tccctgctgg gaggatcagc 7620
cgtaattatt ataattggct tggtgctggc tactattgtg gccatgtacg tgctgaccaa 7680
ccagaaacat aattgaatac agcagcaatt ggcaagctgc ttacatagaa ctcgcggcga 7740

ttggcatgcc gccttaaaat ttttatttta ttttttcttt cttttccgaa tcggattttg 7800
tttttaatat ttcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 7893

<210> 8
<211> 7927
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 8

taatacgact cactatagga tgggcggcgc atgagagaag cccagaccaa ttacctaccc 60
aaaatggaga aagttcacgt tgacatcgag gaagacagcc cattcctcag agctttgcag 120

cggagcttcc cgcagtttga ggtagaagcc aagcaggtca ctgataatga ccatgctaat 180
gccagagcgt tttcgcatct ggcttcaaaa ctgatcgaaa cggaggtgga cccatccgac 240
acgatccttg acattggaag tgcgcccgcc cgcagaatgt attctaagca caagtatcat 300
tgtatctgtc cgatgagatg tgcggaagat ccggacagat tgtataagta tgcaactaag 360

ctgaagaaaa actgtaagga aataactgat aaggaattgg acaagaaaat gaaggagctc 420

gccgccgtca tgagcgaccc tgacctggaa actgagacta tgtgcctcca cgacgacgag 480

tcgtgtcgct acgaagggca agtcgctgtt taccaggatg tatacgcggt tgacggaccg 540

acaagtctct atcaccaagc caataaggga gttagagtcg cctactggat aggctttgac 600

accacccctt ttatgtttaa gaacttggct ggagcatatc catcatactc taccaactgg 660

gccgacgaaa ccgtgttaac ggctcgtaac ataggcctat gcagctctga cgttatggag 720

cggtcacgta gagggatgtc cattcttaga aagaagtatt tgaaaccatc caacaatgtt 780

ctattctctg ttggctcgac catctaccac gagaagaggg acttactgag gagctggcac 840

ctgccgtctg tatttcactt acgtggcaag caaaattaca catgtcggtg tgagactata 900

gttagttgcg acgggtacgt cgttaaaaga atagctatca gtccaggcct gtatgggaag 960

ccttcaggct atgctgctac gatgcaccgc gagggattct tgtgctgcaa agtgacagac 1020

acattgaacg gggagagggt ctcttttccc gtgtgcacgt atgtgccagc tacattgtgt 1080

gaccaaatga ctggcatact ggcaacagat gtcagtgcgg acgacgcgca aaaactgctg 1140

gttgggctca accagcgtat agtcgtcaac ggtcgcaccc agagaaacac caataccatg 1200

aaaaattacc ttttgcccgt agtggcccag gcatttgcta ggtgggcaaa ggaatataag 1260

gaagatcaag aagatgaaag gccactagga ctacgagata gacagttagt catggggtgt 1320

tgttgggctt ttagaaggca caagataaca tctatttata agcgcccgga tacccaaacc 1380

atcatcaaag tgaacagcga tttccactca ttcgtgctgc ccaggatagg cagtaacaca 1440

ttggagatcg ggctgagaac aagaatcagg aaaatgttag aggagcacaa ggagccgtca 1500

cctctcatta ccgccgagga cgtacaagaa gctaagtgcg cagccgatga ggctaaggag 1560

gtgcgtgaag ccgaggagtt gcgcgcagct ctaccacctt tggcagctga tgttgaggag 1620

cccactctgg aagccgatgt cgacttgatg ttacaagagg ctggggccgg ctcagtggag 1680

acacctcgtg gcttgataaa ggttaccagc tacgctggcg aggacaagat cggctcttac 1740

gctgtgcttt ctccgcaggc tgtactcaag agtgaaaaat tatcttgcat ccaccctctc 1800

gctgaacaag tcatagtgat aacacactct ggccgaaaag ggcgttatgc cgtggaacca 1860

taccatggta aagtagtggt gccagaggga catgcaatac ccgtccagga ctttcaagct 1920

ctgagtgaaa gtgccaccat tgtgtacaac gaacgtgagt tcgtaaacag gtacctgcac 1980

catattgcca cacatggagg agcgctgaac actgatgaag aatattacaa aactgtcaag 2040

cccagcgagc acgacggcga atacctgtac gacatcgaca ggaaacagtg cgtcaagaaa 2100

gaactagtca ctgggctagg gctcacaggc gagctggtgg atcctccctt ccatgaattc 2160

gcctacgaga gtctgagaac acgaccagcc gctccttacc aagtaccaac cataggggtg 2220

tatggcgtgc caggatcagg caagtctggc atcattaaaa gcgcagtcac caaaaaagat 2280
ctagtggtga gcgccaagaa agaaaactgt gcagaaatta taagggacgt caagaaaatg 2340
aaagggctgg acgtcaatgc cagaactgtg gactcagtgc tcttgaatgg atgcaaacac 2400
cccgtagaga ccctgtatat tgacgaagct tttgcttgtc atgcaggtac tctcagagcg 2460
ctcatagcca ttataagacc taaaaaggca gtgctctgcg gggatcccaa acagtgcggt 2520
ttttttaaca tgatgtgcct gaaagtgcat tttaaccacg agatttgcac acaagtcttc 2580
cacaaaagca tctctcgccg ttgcactaaa tctgtgactt cggtcgtctc aaccttgttt 2640

tacgacaaaa aaatgagaac gacgaatccg aaagagacta agattgtgat tgacactacc 2700
ggcagtacca aacctaagca ggacgatctc attctcactt gtttcagagg gtgggtgaag 2760
cagttgcaaa tagattacaa aggcaacgaa ataatgacgg cagctgcctc tcaagggctg 2820
acccgtaaag gtgtgtatgc cgttcggtac aaggtgaatg aaaatcctct gtacgcaccc 2880
acctcagaac atgtgaacgt cctactgacc cgcacggagg accgcatcgt gtggaaaaca 2940
ctagccggcg acccatggat aaaaacactg actgccaagt accctgggaa tttcactgcc 3000
acgatagagg agtggcaagc agagcatgat gccatcatga ggcacatctt ggagagaccg 3060

gaccctaccg acgtcttcca gaataaggca aacgtgtgtt gggccaaggc tttagtgccg 3120
gtgctgaaga ccgctggcat agacatgacc actgaacaat ggaacactgt ggattatttt 3180
gaaacggaca aagctcactc agcagagata gtattgaacc aactatgcgt gaggttcttt 3240
ggactcgatc tggactccgg tctattttct gcacccactg ttccgttatc cattaggaat 3300
aatcactggg ataactcccc gtcgcctaac atgtacgggc tgaataaaga agtggtccgt 3360
cagctctctc gcaggtaccc acaactgcct cgggcagttg ccactggaag agtctatgac 3420
atgaacactg gtacactgcg caattatgat ccgcgcataa acctagtacc tgtaaacaga 3480

agactgcctc atgctttagt cctccaccat aatgaacacc cacagagtga cttttcttca 3540
ttcgtcagca aattgaaggg cagaactgtc ctggtggtcg gggaaaagtt gtccgtccca 3600
ggcaaaatgg ttgactggtt gtcagaccgg cctgaggcta ccttcagagc tcggctggat 3660
ttaggcatcc caggtgatgt gcccaaatat gacataatat ttgttaatgt gaggacccca 3720
tataaatacc atcactatca gcagtgtgaa gaccatgcca ttaagcttag catgttgacc 3780
aagaaagctt gtctgcatct gaatcccggc ggaacctgtg tcagcatagg ttatggttac 3840
gctgacaggg ccagcgaaag catcattggt gctatagcgc ggcagttcaa gttttcccgg 3900

gtatgcaaac cgaaatcctc acttgaagag acggaagttc tgtttgtatt cattgggtac 3960

gatcgcaagg cccgtacgca caatccttac aagctttcat caaccttgac caacatttat 4020

acaggttcca gactccacga agccggatgt gcaccctcat atcatgtggt gcgaggggat 4080

attgccacgg ccaccgaagg agtgattata aatgctgcta acagcaaagg acaacctggc 4140

ggaggggtgt gcggagcgct gtataagaaa ttcccggaaa gcttcgattt acagccgatc 4200

gaagtaggaa aagcgcgact ggtcaaaggt gcagctaaac atatcattca tgccgtagga 4260

ccaaacttca acaaagtttc ggaggttgaa ggtgacaaac agttggcaga ggcttatgag 4320

tccatcgcta agattgtcaa cgataacaat tacaagtcag tagcgattcc actgttgtcc 4380

accggcatct tttccgggaa caaagatcga ctaacccaat cattgaacca tttgctgaca 4440

gctttagaca ccactgatgc agatgtagcc atatactgca gggacaagaa atgggaaatg 4500

actctcaagg aagcagtggc taggagagaa gcagtggagg agatatgcat atccgacgac 4560

tcttcagtga cagaacctga tgcagagctg gtgagggtgc atccgaagag ttctttggct 4620

ggaaggaagg gctacagcac aagcgatggc aaaactttct catatttgga agggaccaag 4680

tttcaccagg cggccaagga tatagcagaa attaatgcca tgtggcccgt tgcaacggag 4740

gccaatgagc aggtatgcat gtatatcctc ggagaaagca tgagcagtat taggtcgaaa 4800

tgccccgtcg aagagtcgga agcctccaca ccacctagca cgctgccttg cttgtgcatc 4860

catgccatga ctccagaaag agtacagcgc ctaaaagcct cacgtccaga acaaattact 4920

gtgtgctcat cctttccatt gccgaagtat agaatcactg gtgtgcagaa gatccaatgc 4980

tcccagccta tattgttctc accgaaagtg cctgcgtata ttcatccaag gaagtatctc 5040

gtggaaacac caccggtaga cgagactccg gagccatcgg cagagaacca atccacagag 5100

gggacacctg aacaaccacc acttataacc gaggatgaga ccaggactag aacgcctgag 5160

ccgatcatca tcgaagagga agaagaggat agcataagtt tgctgtcaga tggcccgacc 5220

caccaggtgc tgcaagtcga ggcagacatt cacgggccgc cctctgtatc tagctcatcc 5280

tggtccattc ctcatgcatc cgactttgat gtggacagtt tatccatact tgacaccctg 5340

gagggagcta gcgtgaccag cggggcaacg tcagccgaga ctaactctta cttcgcaaag 5400

agtatggagt ttctggcgcg accggtgcct gcgcctcgaa cagtattcag gaaccctcca 5460

catcccgctc cgcgcacaag aacaccgtca cttgcaccca gcagggcctg ctcgagaacc 5520

agcctagttt ccaccccgcc aggcgtgaat agggtgatca ctagagagga gctcgaggcg 5580

cttaccccgt cacgcactcc tagcaggtcg gtctcgagaa ccagcctggt ctccaacccg 5640

ccaggcgtaa atagggtgat tacaagagag gagtttgagg cgttcgtagc acaacaacaa 5700

tgacggtttg atgcgggtgc atacatcttt tcctccgaca ccggtcaagg gcatttacaa 5760

caaaaatcag taaggcaaac ggtgctatcc gaagtggtgt tggagaggac cgaattggag 5820

atttcgtatg ccccgcgcct cgaccaagaa aaagaagaat tactacgcaa gaaattacag 5880

ttaaatccca cacctgctaa cagaagcaga taccagtcca ggaaggtgga gaacatgaaa 5940

gccataacag ctagacgtat tctgcaaggc ctagggcatt atttgaaggc agaaggaaaa 6000

gtggagtgct accgaaccct gcatcctgtt cctttgtatt catctagtgt gaaccgtgcc 6060

ttttcaagcc ccaaggtcgc agtggaagcc tgtaacgcca tgttgaaaga gaactttccg 6120

actgtggctt cttactgtat tattccagag tacgatgcct atttggacat ggttgacgga 6180

gcttcatgct gcttagacac tgccagtttt tgccctgcaa agctgcgcag ctttccaaag 6240

aaacactcct atttggaacc cacaatacga tcggcagtgc cttcagcgat ccagaacacg 6300

ctccagaacg tcctggcagc tgccacaaaa agaaattgca atgtcacgca aatgagagaa 6360

ttgcccgtat tggattcggc ggcctttaat gtggaatgct tcaagaaata tgcgtgtaat 6420

aatgaatatt gggaaacgtt taaagaaaac cccatcaggc ttactgaaga aaacgtggta 6480

aattacatta ccaaattaaa aggaccaaaa gctgctgctc tttttgcgaa gacacataat 6540

ttgaatatgt tgcaggacat accaatggac aggtttgtaa tggacttaaa gagagacgtg 6600

aaagtgactc caggaacaaa acatactgaa gaacggccca aggtacaggt gatccaggct 6660

gccgatccgc tagcaacagc gtatctgtgc ggaatccacc gagagctggt taggagatta 6720

aatgcggtcc tgcttccgaa cattcataca ctgtttgata tgtcggctga agactttgac 6780

gctattatag ccgagcactt ccagcctggg gattgtgttc tggaaactga catcgcgtcg 6840

tttgataaaa gtgaggacga cgccatggct ctgaccgcgt taatgattct ggaagactta 6900

ggtgtggacg cagagctgtt gacgctgatt gaggcggctt tcggcgaaat ttcatcaata 6960

catttgccca ctaaaactaa atttaaattc ggagccatga tgaaatctgg aatgttcctc 7020

acactgtttg tgaacacagt cattaacatt gtaatcgcaa gcagagtgtt gagagaacgg 7080

ctaaccggat caccatgtgc agcattcatt ggagatgaca atatcgtgaa aggagtcaaa 7140

tcggacaaat taatggcaga caggtgcgcc acctggttga atatggaagt caagattata 7200

gatgctgtgg tgggcgagaa agcgccttat ttctgtggag ggtttatttt gtgtgactcc 7260

gtgaccggca cagcgtgccg tgtggcagac cccctaaaaa ggctgtttaa gcttggcaaa 7320

cctctggcag cagacgatga acatgatgat gacaggagaa gggcattgca tgaagagtca 7380

acacgctgga accgagtggg tattctttca gagctgtgca aggcagtaga atcaaggtat 7440

gaaaccgtag gaacttccat catagttatg gccatgacta ctctagctag cagtgttaaa 7500

tcattcagct acctgagagg ggcccctata actctctacg gctaacctga atggactacg 7560

actatcacgc ccaaacattt acagccgcgg tgtcaaaaac cgcgtggacg tggttaacat 7620

ccctgctggg aggatcagcc gtaattatta taattggctt ggtgctggct actattgtgg 7680

ccatgtacgt gctgaccaac cagaaacata attgaataca gcagcaattg gcaagctgct 7740
tacatagaac tcgcggcgat tggcatgccg ccttaaaatt tttattttat tttttctttt 7800
cttttccgaa tcggattttg tttttaatat ttcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaatacgtag 7920
tttaaac 7927

<210> 9

<211> 7926

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

taatacgact cactatagga taggcggcgc atgagagaag cccagaccaa ttacctaccc 60
aaaatggaga aagttcacgt tgacatcgag gaagacagcc cattcctcag agctttgcag 120
cggagcttcc cgcagtttga ggtagaagcc aagcaggtca ctgataatga ccatgctaat 180
gccagagcgt tttcgcatct ggcttcaaaa ctgatcgaaa cggaggtgga cccatccgac 240
acgatccttg acattggaag tgcgcccgcc cgcagaatgt attctaagca caagtatcat 300
tgtatctgtc cgatgagatg tgcggaagat ccggacagat tgtataagta tgcaactaag 360
ctgaagaaaa actgtaagga aataactgat aaggaattgg acaagaaaat gaaggagctc 420

gccgccgtca tgagcgaccc tgacctggaa actgagacta tgtgcctcca cgacgacgag 480
tcgtgtcgct acgaagggca agtcgctgtt taccaggatg tatacgcggt tgacggaccg 540
acaagtctct atcaccaagc caataaggga gttagagtcg cctactggat aggctttgac 600
accacccctt ttatgtttaa gaacttggct ggagcatatc catcatactc taccaactgg 660
gccgacgaaa ccgtgttaac ggctcgtaac ataggcctat gcagctctga cgttatggag 720
cggtcacgta gagggatgtc cattcttaga aagaagtatt tgaaaccatc caacaatgtt 780
ctattctctg ttggctcgac catctaccac gagaagaggg acttactgag gagctggcac 840

ctgccgtctg tatttcactt acgtggcaag caaaattaca catgtcggtg tgagactata 900
gttagttgcg acgggtacgt cgttaaaaga atagctatca gtccaggcct gtatgggaag 960
ccttcaggct atgctgctac gatgcaccgc gagggattct tgtgctgcaa agtgacagac 1020
acattgaacg gggagagggt ctcttttccc gtgtgcacgt atgtgccagc tacattgtgt 1080

gaccaaatga ctggcatact ggcaacagat gtcagtgcgg acgacgcgca aaaactgctg 1140

gttgggctca accagcgtat agtcgtcaac ggtcgcaccc agagaaacac caataccatg 1200

aaaaattacc ttttgcccgt agtggcccag gcatttgcta ggtgggcaaa ggaatataag 1260

gaagatcaag aagatgaaag gccactagga ctacgagata gacagttagt catggggtgt 1320

tgttgggctt ttagaaggca caagataaca tctatttata agcgcccgga tacccaaacc 1380

atcatcaaag tgaacagcga tttccactca ttcgtgctgc ccaggatagg cagtaacaca 1440

ttggagatcg ggctgagaac aagaatcagg aaaatgttag aggagcacaa ggagccgtca 1500

cctctcatta ccgccgagga cgtacaagaa gctaagtgcg cagccgatga ggctaaggag 1560

gtgcgtgaag ccgaggagtt gcgcgcagct ctaccacctt tggcagctga tgttgaggag 1620

cccactctgg aagccgatgt cgacttgatg ttacaagagg ctggggccgg ctcagtggag 1680

acacctcgtg gcttgataaa ggttaccagc tacgatggcg aggacaagat cggctcttac 1740

gctgtgcttt ctccgcaggc tgtactcaag agtgaaaaat tatcttgcat ccaccctctc 1800

gctgaacaag tcatagtgat aacacactct ggccgaaaag ggcgttatgc cgtggaacca 1860

taccatggta aagtagtggt gccagaggga catgcaatac ccgtccagga ctttcaagct 1920

ctgagtgaaa gtgccaccat tgtgtacaac gaacgtgagt tcgtaaacag gtacctgcac 1980

catattgcca cacatggagg agcgctgaac actgatgaag aatattacaa aactgtcaag 2040

cccagcgagc acgacggcga atacctgtac gacatcgaca ggaaacagtg cgtcaagaaa 2100

gaactagtca ctgggctagg gctcacaggc gagctggtgg atcctccctt ccatgaattc 2160

gcctacgaga gtctgagaac acgaccagcc gctccttacc aagtaccaac cataggggtg 2220

tatggcgtgc caggatcagg caagtctggc atcattaaaa gcgcagtcac caaaaaagat 2280

ctagtggtga gcgccaagaa agaaaactgt gcagaaatta taagggacgt caagaaaatg 2340

aaagggctgg acgtcaatgc cagaactgtg gactcagtgc tcttgaatgg atgcaaacac 2400

cccgtagaga ccctgtatat tgacgaagct tttgcttgtc atgcaggtac tctcagagcg 2460

ctcatagcca ttataagacc taaaaaggca gtgctctgcg gggatcccaa acagtgcggt 2520

ttttttaaca tgatgtgcct gaaagtgcat tttaaccacg agatttgcac acaagtcttc 2580

cacaaaagca tctctcgccg ttgcactaaa tctgtgactt cggtcgtctc aaccttgttt 2640

tacgacaaaa aaatgagaac gacgaatccg aaagagacta agattgtgat tgacactacc 2700

ggcagtacca aacctaagca ggacgatctc attctcactt gtttcagagg gtgggtgaag 2760

cagttgcaaa tagattacaa aggcaacgaa ataatgacgg cagctgcctc tcaagggctg 2820

acccgtaaag gtgtgtatgc cgttcggtac aaggtgaatg aaaatcctct gtacgcaccc 2880

acctcagaac atgtgaacgt cctactgacc cgcacggagg accgcatcgt gtggaaaaca 2940

ctagccggcg acccatggat aaaaacactg actgccaagt accctgggaa tttcactgcc 3000
acgatagagg agtggcaagc agagcatgat gccatcatga ggcacatctt ggagagaccg 3060
gaccctaccg acgtcttcca gaataaggca aacgtgtgtt gggccaaggc tttagtgccg 3120
gtgctgaaga ccgctggcat agacatgacc actgaacaat ggaacactgt ggattatttt 3180
gaaacggaca aagctcactc agcagagata gtattgaacc aactatgcgt gaggttcttt 3240
ggactcgatc tggactccgg tctattttct gcacccactg ttccgttatc cattaggaat 3300
aatcactggg ataactcccc gtcgcctaac atgtacgggc tgaataaaga agtggtccgt 3360

cagctctctc gcaggtaccc acaactgcct cgggcagttg ccactggaag agtctatgac 3420
atgaacactg gtacactgcg caattatgat ccgcgcataa acctagtacc tgtaaacaga 3480
agactgcctc atgctttagt cctccaccat aatgaacacc cacagagtga cttttcttca 3540
ttcgtcagca aattgaaggg cagaactgtc ctggtggtcg gggaaaagtt gtccgtccca 3600
ggcaaaatgg ttgactggtt gtcagaccgg cctgaggcta ccttcagagc tcggctggat 3660
ttaggcatcc caggtgatgt gcccaaatat gacataatat ttgttaatgt gaggacccca 3720
tataaatacc atcactatca gcagtgtgaa gaccatgcca ttaagcttag catgttgacc 3780

aagaaagctt gtctgcatct gaatcccggc ggaacctgtg tcagcatagg ttatggttac 3840
gctgacaggg ccagcgaaag catcattggt gctatagcgc ggcagttcaa gttttcccgg 3900
gtatgcaaac cgaaatcctc acttgaagag acggaagttc tgtttgtatt cattgggtac 3960
gatcgcaagg cccgtacgca caatccttac aagctttcat caaccttgac caacatttat 4020
acaggttcca gactccacga agccggatgt gcaccctcat atcatgtggt gcgaggggat 4080
attgccacgg ccaccgaagg agtgattata aatgctgcta acagcaaagg acaacctggc 4140
ggaggggtgt gcggagcgct gtataagaaa ttcccggaaa gcttcgattt acagccgatc 4200

gaagtaggaa aagcgcgact ggtcaaaggt gcagctaaac atatcattca tgccgtagga 4260
ccaaacttca acaaagtttc ggaggttgaa ggtgacaaac agttggcaga ggcttatgag 4320
tccatcgcta agattgtcaa cgataacaat tacaagtcag tagcgattcc actgttgtcc 4380
accggcatct tttccgggaa caaagatcga ctaacccaat cattgaacca tttgctgaca 4440
gctttagaca ccactgatgc agatgtagcc atatactgca gggacaagaa atgggaaatg 4500
actctcaagg aagcagtggc taggagagaa gcagtggagg agatatgcat atccgacgac 4560
tcttcagtga cagaacctga tgcagagctg gtgagggtgc atccgaagag ttctttggct 4620

ggaaggaagg gctacagcac aagcgatggc aaaactttct catatttgga agggaccaag 4680

tttcaccagg cggccaagga tatagcagaa attaatgcca tgtggcccgt tgcaacggag 4740

gccaatgagc aggtatgcat gtatatcctc ggagaaagca tgagcagtat taggtcgaaa 4800

tgccccgtcg aagagtcgga agcctccaca ccacctagca cgctgccttg cttgtgcatc 4860

catgccatga ctccagaaag agtacagcgc ctaaaagcct cacgtccaga acaaattact 4920

gtgtgctcat cctttccatt gccgaagtat agaatcactg gtgtgcagaa gatccaatgc 4980

tcccagccta tattgttctc accgaaagtg cctgcgtata ttcatccaag gaagtatctc 5040

gtggaaacac caccggtaga cgagactccg gagccatcgg cagagaacca atccacagag 5100

gggacacctg aacaaccacc acttataacc gaggatgaga ccaggactag aacgcctgag 5160

ccgatcatca tcgaagagga agaagaggat agcataagtt tgctgtcaga tggcccgacc 5220

caccaggtgc tgcaagtcga ggcagacatt cacgggccgc cctctgtatc tagctcatcc 5280

tggtccattc ctcatgcatc cgactttgat gtggacagtt tatccatact tgacaccctg 5340

gagggagcta gcgtgaccag cggggcaacg tcagccgaga ctaactctta cttcgcaaag 5400

agtatggagt ttctggcgcg accggtgcct gcgcctcgaa cagtattcag gaaccctcca 5460

catcccgctc cgcgcacaag aacaccgtca cttgcaccca gcagggcctg ctcgagaacc 5520

agcctagttt ccaccccgcc aggcgtgaat agggtgatca ctagagagga gctcgaggcg 5580

cttaccccgt cacgcactcc tagcaggtcg gtctcgagaa ccagcctggt ctccaacccg 5640

ccaggcgtaa atagggtgat tacaagagag gagtttgagg cgttcgtagc acaacaacaa 5700

tgacggtttg atgcgggtgc atacatcttt tcctccgaca ccggtcaagg gcatttacaa 5760

caaaaatcag taaggcaaac ggtgctatcc gaagtggtgt tggagaggac cgaattggag 5820

atttcgtatg ccccgcgcct cgaccaagaa aaagaagaat tactacgcaa gaaattacag 5880

ttaaatccca cacctgctaa cagaagcaga taccagtcca ggaaggtgga gaacatgaaa 5940

gccataacag ctagacgtat tctgcaaggc ctagggcatt atttgaaggc agaaggaaaa 6000

gtggagtgct accgaaccct gcatcctgtt cctttgtatt catctagtgt gaaccgtgcc 6060

ttttcaagcc ccaaggtcgc agtggaagcc tgtaacgcca tgttgaaaga gaactttccg 6120

actgtggctt cttactgtat tattccagag tacgatgcct atttggacat ggttgacgga 6180

gcttcatgct gcttagacac tgccagtttt tgccctgcaa agctgcgcag ctttccaaag 6240

aaacactcct atttggaacc cacaatacga tcggcagtgc cttcagcgat ccagaacacg 6300

ctccagaacg tcctggcagc tgccacaaaa agaaattgca atgtcacgca aatgagagaa 6360

ttgcccgtat tggattcggc ggcctttaat gtggaatgct tcaagaaata tgcgtgtaat 6420

aatgaatatt gggaaacgtt taaagaaaac cccatcaggc ttactgaaga aaacgtggta 6480

aattacatta ccaaattaaa aggaccaaaa gctgctgctc tttttgcgaa gacacataat 6540

ttgaatatgt tgcaggacat accaatggac aggtttgtaa tggacttaaa gagagacgtg 6600

aaagtgactc caggaacaaa acatactgaa gaacggccca aggtacaggt gatccaggct 6660

gccgatccgc tagcaacagc gtatctgtgc ggaatccacc gagagctggt taggagatta 6720

aatgcggtcc tgcttccgaa cattcataca ctgtttgata tgtcggctga agactttgac 6780

gctattatag ccgagcactt ccagcctggg gattgtgttc tggaaactga catcgcgtcg 6840

tttgataaaa gtgaggacga cgccatggct ctgaccgcgt taatgattct ggaagactta 6900

ggtgtggacg cagagctgtt gacgctgatt gaggcggctt tcggcgaaat ttcatcaata 6960

catttgccca ctaaaactaa atttaaattc ggagccatga tgaaatctgg aatgttcctc 7020

acactgtttg tgaacacagt cattaacatt gtaatcgcaa gcagagtgtt gagagaacgg 7080

ctaaccggat caccatgtgc agcattcatt ggagatgaca atatcgtgaa aggagtcaaa 7140

tcggacaaat taatggcaga caggtgcgcc acctggttga atatggaagt caagattata 7200

gatgctgtgg tgggcgagaa agcgccttat ttctgtggag ggtttatttt gtgtgactcc 7260

gtgaccggca cagcgtgccg tgtggcagac cccctaaaaa ggctgtttaa gcttggcaaa 7320

cctctggcag cagacgatga acatgatgat gacaggagaa gggcattgca tgaagagtca 7380

acacgctgga accgagtggg tattctttca gagctgtgca aggcagtaga atcaaggtat 7440

gaaaccgtag gaacttccat catagttatg gccatgacta ctctagctag cagtgttaaa 7500

tcattcagct acctgagagg ggcccctata actctctacg gctaacctga atggactacg 7560

actatcacgc ccaaacattt acagccgcgg tgtcaaaaac cgcgtggacg tggttaacat 7620

ccctgctggg aggatcagcc gtaattatta taattggctt ggtgctggct actattgtgg 7680

ccatgtacgt gctgaccaac cagaaacata attgaataca gcagcaattg gcaagctgct 7740

tacatagaac tcgcggcgat tggcatgccg ccttaaaatt tttattttat ttttcttttc 7800

ttttccgaat cggattttgt ttttaatatt tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aatacgtagt 7920

ttaaac 7926

<210> 10

<211> 36519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

ccatcttcaa taatatacct caaacttttt gtgcgcgtta atatgcaaat gaggcgtttg 60

aatttgggga ggaagggcgg tgattggtcg agggatgagc gaccgttagg ggcggggcga 120

gtgacgtttt gatgacgtgg ttgcgaggag gagccagttt gcaagttctc gtgggaaaag 180

tgacgtcaaa cgaggtgtgg tttgaacacg gaaatactca attttcccgc gctctctgac 240

aggaaatgag gtgtttctgg gcggatgcaa gtgaaaacgg gccattttcg cgcgaaaact 300

gaatgaggaa gtgaaaatct gagtaatttc gcgtttatgg cagggaggag tatttgccga 360

gggccgagta gactttgacc gattacgtgg gggtttcgat taccgtgttt ttcacctaaa 420

tttccgcgta cggtgtcaaa gtccggtgtt tttacgtagg tgtcagctga tcgccagggt 480

atttaaacct gcgctctcca gtcaagaggc cactcttgag tgccagcgag aagagttttc 540

tcctccgcgc cgcgagtcag atctacactt tgaaagatga ggcacctgag agacctgccc 600

gatgagaaaa tcatcatcgc ttccgggaac gagattctgg aactggtggt aaatgccatg 660

atgggcgacg accctccgga gccccccacc ccatttgaga caccttcgct gcacgatttg 720

tatgatctgg aggtggatgt gcccgaggac gatcccaatg aggaggcggt aaatgatttt 780

tttagcgatg ccgcgctgct agctgccgag gaggcttcga gctctagctc agacagcgac 840

tcttcactgc ataccctag acccggcaga ggtgagaaaa agatccccga gcttaaaggg 900

gaagagatgg acttgcgctg ctatgaggaa tgcttgcccc cgagcgatga tgaggacgag 960

caggcgatcc agaacgcagc gagccaggga gtgcaagccg ccagcgagag ctttgcgctg 1020

gactgcccgc ctctgcccgg acacggctgt aagtcttgtg aatttcatcg catgaatact 1080

ggagataaag ctgtgttgtg tgcactttgc tatatgagag cttacaacca ttgtgtttac 1140

agtaagtgtg attaagttga actttagagg gaggcagaga gcagggtgac tgggcgatga 1200

ctggtttatt tatgtatata tgttctttat ataggtcccg tctctgacgc agatgatgag 1260

acccccacta caaagtccac ttcgtcaccc ccagaaattg gcacatctcc acctgagaat 1320

attgttagac cagttcctgt tagagccact gggaggagag cagctgtgga atgtttggat 1380

gacttgctac agggtggggt tgaacctttg gacttgtgta cccggaaacg ccccaggcac 1440

taagtgccac acatgtgtgt ttacttgagg tgatgtcagt atttataggg tgtggagtgc 1500

aataaaaaat gtgttgactt taagtgcgtg gtttatgact caggggtggg gactgtgagt 1560

atataagcag gtgcagacct gtgtggttag ctcagagcgg catggagatt tggacggtct 1620

tggaagactt tcacaagact agacagctgc tagagaacgc ctcgaacgga gtctcttacc 1680

tgtggagatt ctgcttcggt ggcgacctag ctaggctagt ctacagggcc aaacaggatt 1740

atagtgaaca atttgaggtt attttgagag agtgttctgg tctttttgac gctcttaact 1800

tgggccatca gtctcacttt aaccagagga tttcgagagc ccttgatttt actactcctg 1860

gcagaaccac tgcagcagta gccttttttg cttttattct tgacaaatgg agtcaagaaa 1920

cccatttcag cagggattac cagctggatt tcttagcagt agctttgtgg agaacatgga 1980

agtgccagcg cctgaatgca atctccggct acttgccggt acagccgcta gacactctga 2040

ggatcctgaa tctccaggag agtcccaggg cacgccaacg tcgccagcag cagcagcagg 2100

aggaggatca agaagagaac ccgagagccg gcctggaccc tccggcggag gaggaggagt 2160

agctgacctg tttcctgaac tgcgccgggt gctgactagg tcttcgagtg gtcgggagag 2220

ggggattaag cgggagaggc atgatgagac taatcacaga actgaactga ctgtgggtct 2280

gatgagtcgc aagcgcccag aaacagtgtg gtggcatgag gtgcagtcga ctggcacaga 2340

tgaggtgtcg gtgatgcatg agaggttttc tctagaacaa gtcaagactt gttggttaga 2400

gcctgaggat gattgggagg tagccatcag gaattatgcc aagctggctc tgaggccaga 2460

caagaagtac aagattacta agctgataaa tatcagaaat gcctgctaca tctcagggaa 2520

tggggctgaa gtggagatct gtctccagga aagggtggct ttcagatgct gcatgatgaa 2580

tatgtacccg ggagtggtgg gcatggatgg ggttaccttt atgaacatga ggttcagggg 2640

agatgggtat aatggcacgg tctttatggc caataccaag ctgacagtcc atggctgctc 2700

cttctttggg tttaataaca cctgcatcga ggcctggggt caggtcggtg tgaggggctg 2760

cagtttttca gccaactgga tgggggtcgt gggcaggacc aagagtatgc tgtccgtgaa 2820

gaaatgcttg tttgagaggt gccacctggg ggtgatgagc gagggcgaag ccagaatccg 2880

ccactgcgcc tctaccgaga cgggctgctt tgtgctgtgc aagggcaatg ctaagatcaa 2940

gcataatatg atctgtggag cctcggacga gcgcggctac cagatgctga cctgcgccgg 3000

cgggaacagc catatgctgg ccaccgtaca tgtggcttcc catgctcgca agccctggcc 3060

cgagttcgag cacaatgtca tgaccaggtg caatatgcat ctggggtccc gccgaggcat 3120

gttcatgccc taccagtgca acctgaatta tgtgaaggtg ctgctggagc ccgatgccat 3180

gtccagagtg agcctgacgg gggtgtttga catgaatgtg gaggtgtgga agattctgag 3240

atatgatgaa tccaagacca ggtgccgagc ctgcgagtgc ggagggaagc atgccaggtt 3300

ccagcccgtg tgtgtggatg tgacggagga cctgcgaccc gatcatttgg tgttgccctg 3360

caccgggacg gagttcggtt ccagcgggga agaatctgac tagagtgagt agtgttctgg 3420

ggcgggggag gacctgcatg agggccagaa taactgaaat ctgtgctttt ctgtgtgttg 3480

cagcagcatg agcggaagcg gctcctttga gggaggggta ttcagccctt atctgacggg 3540

gcgtctcccc tcctgggcgg gagtgcgtca gaatgtgatg ggatccacgg tggacggccg 3600

gcccgtgcag cccgcgaact cttcaaccct gacctatgca accctgagct cttcgtcgtt 3660

ggacgcagct gccgccgcag ctgctgcatc tgccgccagc gccgtgcgcg gaatggccat 3720
gggcgccggc tactacggca ctctggtggc caactcgagt tccaccaata atcccgccag 3780
cctgaacgag gagaagctgt tgctgctgat ggcccagctc gaggccttga cccagcgcct 3840
gggcgagctg acccagcagg tggctcagct gcaggagcag acgcgggccg cggttgccac 3900
ggtgaaatcc aaataaaaaa tgaatcaata aataaacgga gacggttgtt gattttaaca 3960
cagagtctga atctttattt gatttttcgc gcgcggtagg ccctggacca ccggtctcga 4020
tcattgagca cccggtggat cttttccagg acccggtaga ggtgggcttg gatgttgagg 4080

tacatgggca tgagcccgtc ccgggggtgg aggtagctcc attgcagggc ctcgtgctcg 4140
ggggtggtgt tgtaaatcac ccagtcatag caggggcgca gggcatggtg ttgcacaata 4200
tctttgagga ggagactgat ggccacgggc agcccttttgg tgtaggtgtt tacaaatctg 4260
ttgagctggg agggatgcat gcgggggggag atgaggtgca tcttggcctg gatcttgaga 4320
ttggcgatgt taccgcccag atcccgcctg gggttcatgt tgtgcaggac caccagcacg 4380
gtgtatccgg tgcacttggg gaatttatca tgcaacttgg aagggaaggc gtgaaagaat 4440
ttggcgacgc ctttgtgccc gcccaggttt tccatgcact catccatgat gatggcgatg 4500

ggcccgtggg cggcggcctg ggcaaagacg tttcgggggt cggacacatc atagttgtgg 4560
tcctgggtga ggtcatcata ggccatttta atgaatttgg ggcggagggt gccggactgg 4620
gggacaaagg taccctcgat cccgggggcg tagttcccct cacagatctg catctcccag 4680
gctttgagct cggaggggggg gatcatgtcc acctgcgggg cgataaagaa cacggtttcc 4740
ggggcggggg agatgagctg ggccgaaagc aagttccgga gcagctggga cttgccgcag 4800
ccggtggggc cgtagatgac cccgatgacc ggctgcaggt ggtagttgag ggagagacag 4860
ctgccgtcct cccggaggag gggggccacc tcgttcatca tctcgcgcac gtgcatgttc 4920

tcgcgcacca gttccgccag gaggcgctct ccccccaggg ataggagctc ctggagcgag 4980
gcgaagtttt tcagcggctt gagtccgtcg gccatgggca ttttggagag ggtttgttgc 5040
aagagttcca ggcggtccca gagctcggtg atgtgctcta cggcatctcg atccagcaga 5100
cctcctcgtt tcgcgggttg ggacggctgc gggagtaggg caccagacga tgggcgtcca 5160
gcgcagccag ggtccggtcc ttccagggtc gcagcgtccg cgtcagggtg gtctccgtca 5220
cggtgaaggg gtgcgcgccg ggctgggcgc ttgcgagggt gcgcttcagg ctcatccggc 5280
tggtcgaaaa ccgctcccga tcggcgccct gcgcgtcggc caggtagcaa ttgaccatga 5340

gttcgtagtt gagcgcctcg gccgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagtct 5400

gcccgcaggc gggacagagg agggacttga gggcgtagag cttgggggcg aggaagacgg 5460

actcgggggc gtaggcgtcc gcgccgcagt gggcgcagac ggtctcgcac tccacgagcc 5520

aggtgaggtc gggctggtcg gggtcaaaaa ccagtttccc gccgttcttt ttgatgcgtt 5580

tcttaccttt ggtctccatg agctcgtgtc cccgctgggt gacaaagagg ctgtccgtgt 5640

ccccgtagac cgactttatg ggccggtcct cgagcggtgt gccgcggtcc tcctcgtaga 5700

ggaaccccgc ccactccgag acgaaagccc gggtccaggc cagcacgaag gaggccacgt 5760

gggacgggta gcggtcgttg tccaccagcg ggtccacctt ttccagggta tgcaaacaca 5820

tgtccccctc gtccacatcc aggaaggtga ttggcttgta agtgtaggcc acgtgaccgg 5880

gggtcccggc cgggggggta taaaagggtg cgggtccctg ctcgtcctca ctgtcttccg 5940

gatcgctgtc caggagcgcc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga 6000

cctcggcact caggttgtca gtttctagaa acgaggagga tttgatattg acggtgccgg 6060

cggagatgcc tttcaagagc ccctcgtcca tctggtcaga aaagacgatc tttttgttgt 6120

cgagcttggt ggcgaaggag ccgtagaggg cgttggagag gagcttggcg atggagcgca 6180

tggtctggtt tttttccttg tcggcgcgct ccttggcggc gatgttgagc tgcacgtact 6240

cgcgcgccac gcacttccat tcggggaaga cggtggtcag ctcgtcgggc acgattctga 6300

cctgccagcc ccgattatgc agggtgatga ggtccacact ggtggccacc tcgccgcgca 6360

ggggctcatt agtccagcag aggcgtccgc ccttgcgcga gcagaagggg ggcagggggt 6420

ccagcatgac ctcgtcgggg gggtcggcat cgatggtgaa gatgccgggc aggaggtcgg 6480

ggtcaaagta gctgatggaa gtggccagat cgtccagggc agcttgccat tcgcgcacgg 6540

ccagcgcgcg ctcgtaggga ctgaggggcg tgccccaggg catgggatgg gtaagcgcgg 6600

aggcgtacat gccgcagatg tcgtagacgt agaggggctc ctcgaggatg ccgatgtagg 6660

tggggtagca gcgccccccg cggatgctgg cgcgcacgta gtcatacagc tcgtgcgagg 6720

gggcgaggag ccccgggccc aggttggtgc gactgggctt ttcggcgcgg tagacgatct 6780

ggcggaaaat ggcatgcgag ttggaggaga tggtgggcct ttggaagatg ttgaagtggg 6840

cgtggggcag tccgaccgag tcgcggatga agtgggcgta ggagtcttgc agcttggcga 6900

cgagctcggc ggtgactagg acgtccagag cgcagtagtc gagggtctcc tggatgatgt 6960

catacttgag ctgtcccttt tgtttccaca gctcgcggtt gagaaggaac tcttcgcggt 7020

ccttccagta ctcttcgagg gggaacccgt cctgatctgc acggtaagag cctagcatgt 7080

agaactggtt gacggccttg taggcgcagc agcccttctc cacggggagg gcgtaggcct 7140

gggcggcctt gcgcagggag gtgtgcgtga gggcgaaagt gtccctgacc atgaccttga 7200

ggaactggtg cttgaagtcg atatcgtcgc agccccccctg ctcccagagc tggaagtccg 7260

tgcgcttctt gtaggcgggg ttgggcaaag cgaaagtaac atcgttgaag aggatcttgc 7320

ccgcgcgggg cataaagttg cgagtgatgc ggaaaggttg gggcacctcg gcccggttgt 7380

tgatgacctg ggcggcgagc acgatctcgt cgaagccgtt gatgttgtgg cccacgatgt 7440

agagttccac gaatcgcgga cggcccttga cgtggggcag tttcttgagc tcctcgtagg 7500

tgagctcgtc ggggtcgctg agcccgtgct gctcgagcgc ccagtcggcg agatgggggt 7560

tggcgcggag gaaggaagtc cagagatcca cggccagggc ggtttgcaga cggtcccggt 7620

actgacggaa ctgctgcccg acggccattt tttcgggggt gacgcagtag aaggtgcggg 7680

ggtccccgtg ccagcgatcc catttgagct ggagggcgag atcgagggcg agctcgacga 7740

gccggtcgtc cccggagagt ttcatgacca gcatgaaggg gacgagctgc ttgccgaagg 7800

accccatcca ggtgtaggtt tccacatcgt aggtgaggaa gagcctttcg gtgcgaggat 7860

gcgagccgat ggggaagaac tggatctcct gccaccaatt ggaggaatgg ctgttgatgt 7920

gatggaagta gaaatgccga cggcgcgccg aacactcgtg cttgtgttta tacaagcggc 7980

cacagtgctc gcaacgctgc acgggatgca cgtgctgcac gagctgtacc tgagttcctt 8040

tgacgaggaa tttcagtggg aagtggagtc gtggcgcctg catctcgtgc tgtactacgt 8100

cgtggtggtc ggcctggccc tcttctgcct cgatggtggt catgctgacg agcccgcgcg 8160

ggaggcaggt ccagacctcg gcgcgagcgg gtcggagagc gaggacgagg gcgcgcaggc 8220

cggagctgtc cagggtcctg agacgctgcg gagtcaggtc agtgggcagc ggcggcgcgc 8280

ggttgacttg caggagtttt tccagggcgc gcgggaggtc cagatggtac ttgatctcca 8340

ccgcgccatt ggtggcgacg tcgatggctt gcagggtccc gtgcccctgg ggtgtgacca 8400

ccgtcccccg tttcttcttg ggcggctggg gcgacggggg cggtgcctct tccatggtta 8460

gaagcggcgg cgaggacgcg cgccgggcgg caggggcggc tcggggcccg gaggcagggg 8520

cggcaggggc acgtcggcgc cgcgcgcggg taggttctgg tactgcgccc ggagaagact 8580

ggcgtgagcg acgacgcgac ggttgacgtc ctggatctga cgcctctggg tgaaggccac 8640

gggacccgtg agtttgaacc tgaaagagag ttcgacagaa tcaatctcgg tatcgttgac 8700

ggcggcctgc cgcaggatct cttgcacgtc gcccgagttg tcctggtagg cgatctcggt 8760

catgaactgc tcgatctcct cctcttgaag gtctccgcgg ccggcgcgct ccacggtggc 8820

cgcgaggtcg ttggagatgc ggcccatgag ctgcgagaag gcgttcatgc ccgcctcgtt 8880

ccagacgcgg ctgtagacca cgacgccctc gggatcgcgg gcgcgcatga ccacctgggc 8940

gaggttgagc tccacgtggc gcgtgaagac cgcgtagttg cagaggcgct ggtagaggta 9000

gttgagcgtg gtggcgatgt gctcggtgac gaagaaatac atgatccagc ggcggagcgg 9060

catctcgctg acgtcgccca gcgcctccaa acgttccatg gcctcgtaaa agtccacggc 9120

gaagttgaaa aactgggagt tgcgcgccga gacggtcaac tcctcctcca gaagacggat 9180
gagctcggcg atggtggcgc gcacctcgcg ctcgaaggcc cccgggagtt cctccacttc 9240
ctcttcttcc tcctccacta acatctcttc tacttcctcc tcaggcggca gtggtggcgg 9300
gggaggggggc ctgcgtcgcc ggcggcgcac gggcagacgg tcgatgaagc gctcgatggt 9360
ctcgccgcgc cggcgtcgca tggtctcggt gacggcgcgc ccgtcctcgc ggggccgcag 9420
cgtgaagacg ccgccgcgca tctccaggtg gccgggggggg tccccgttgg gcagggagag 9480
ggcgctgacg atgcatctta tcaattgccc cgtagggact ccgcgcaagg acctgagcgt 9540

ctcgagatcc acgggatctg aaaaccgctg aacgaaggct tcgagccagt cgcagtcgca 9600
aggtaggctg agcacggttt cttctggcgg gtcatgttgg ttgggagcgg ggcgggcgat 9660
gctgctggtg atgaagttga aataggcggt tctgagacgg cggatggtgg cgaggagcac 9720
caggtctttg ggcccggctt gctggatgcg cagacggtcg gccatgcccc aggcgtggtc 9780
ctgacacctg gccaggtcct tgtagtagtc ctgcatgagc cgctccacgg gcacctcctc 9840
ctcgcccgcg cggccgtgca tgcgcgtgag cccgaagccg cgctggggct ggacgagcgc 9900
caggtcggcg acgacgcgct cggcgaggat ggcttgctgg atctgggtga gggtggtctg 9960

gaagtcatca aagtcgacga agcggtggta ggctccggtg ttgatggtgt aggagcagtt 10020
ggccatgacg gaccagttga cggtctggtg gcccggacgc acgagctcgt ggtacttgag 10080
gcgcgagtag gcgcgcgtgt cgaagatgta gtcgttgcag gtgcgcacca ggtactggta 10140
gccgatgagg aagtgcggcg gcggctggcg gtagagcggc catcgctcgg tggcgggggc 10200
gccgggcgcg aggtcctcga gcatggtgcg gtggtagccg tagatgtacc tggacatcca 10260
ggtgatgccg gcggcggtgg tggaggcgcg cgggaactcg cggacgcggt tccagatgtt 10320
gcgcagcggc aggaagtagt tcatggtggg cacggtctgg cccgtgaggc gcgcgcagtc 10380

gtggatgctc tatacgggca aaaacgaaag cggtcagcgg ctcgactccg tggcctggag 10440
gctaagcgaa cgggttgggc tgcgcgtgta ccccggttcg aatctcgaat caggctggag 10500
ccgcagctaa cgtggtattg gcactcccgt ctcgacccaa gcctgcacca accctccagg 10560
atacggaggc gggtcgtttt gcaacttttt tttggaggcc ggatgagact agtaagcgcg 10620
gaaagcggcc gaccgcgatg gctcgctgcc gtagtctgga gaagaatcgc cagggttgcg 10680
ttgcggtgtg ccccggttcg aggccggccg gattccgcgg ctaacgaggg cgtggctgcc 10740
ccgtcgtttc caagacccca tagccagccg acttctccag ttacggagcg agcccctctt 10800

ttgttttgtt tgtttttgcc agatgcatcc cgtactgcgg cagatgcgcc cccaccaccc 10860

tccaccgcaa caacagcccc ctccacagcc ggcgcttctg cccccgcccc agcagcaact 10920

tccagccacg accgccgcgg ccgccgtgag cggggctgga cagagttatg atcaccagct 10980

ggccttggaa gagggcgagg ggctggcgcg cctgggggcg tcgtcgccgg agcggcaccc 11040

gcgcgtgcag atgaaaaggg acgctcgcga ggcctacgtg cccaagcaga acctgttcag 11100

agacaggagc ggcgaggagc ccgaggagat gcgcgcggcc cggttccacg cggggcggga 11160

gctgcggcgc ggcctggacc gaaagagggt gctgagggac gaggatttcg aggcggacga 11220

gctgacgggg atcagccccg cgcgcgcgca cgtggccgcg gccaacctgg tcacggcgta 11280

cgagcagacc gtgaaggagg agagcaactt ccaaaaatcc ttcaacaacc acgtgcgcac 11340

cctgatcgcg cgcgaggagg tgaccctggg cctgatgcac ctgtgggacc tgctggaggc 11400

catcgtgcag aaccccacca gcaagccgct gacggcgcag ctgttcctgg tggtgcagca 11460

tagtcgggac aacgaagcgt tcagggaggc gctgctgaat atcaccgagc ccgagggccg 11520

ctggctcctg gacctggtga acattctgca gagcatcgtg gtgcaggagc gcgggctgcc 11580

gctgtccgag aagctggcgg ccatcaactt ctcggtgctg agtttgggca agtactacgc 11640

taggaagatc tacaagaccc cgtacgtgcc catagacaag gaggtgaaga tcgacgggtt 11700

ttacatgcgc atgaccctga aagtgctgac cctgagcgac gatctggggg tgtaccgcaa 11760

cgacaggatg caccgtgcgg tgagcgccag caggcggcgc gagctgagcg accaggagct 11820

gatgcatagt ctgcagcggg ccctgaccgg ggccgggacc gaggggggaga gctactttga 11880

catgggcgcg gacctgcact ggcagcccag ccgccgggcc ttggaggcgg cggcaggacc 11940

ctacgtagaa gaggtggacg atgaggtgga cgaggagggc gagtacctgg aagactgatg 12000

gcgcgaccgt atttttgcta gatgcaacaa caacagccac ctcctgatcc cgcgatgcgg 12060

gcggcgctgc agagccagcc gtccggcatt aactcctcgg acgattggac ccaggccatg 12120

caacgcatca tggcgctgac gacccgcaac cccgaagcct ttagacagca gccccaggcc 12180

aaccggctct cggccatcct ggaggccgtg gtgccctcgc gctccaaccc cacgcacgag 12240

aaggtcctgg ccatcgtgaa cgcgctggtg gagaacaagg ccatccgcgg cgacgaggcc 12300

ggcctggtgt acaacgcgct gctggagcgc gtggcccgct acaacagcac caacgtgcag 12360

accaacctgg accgcatggt gaccgacgtg cgcgaggccg tggcccagcg cgagcggttc 12420

caccgcgagt ccaacctggg atccatggtg gcgctgaacg ccttcctcag cacccagccc 12480

gccaacgtgc cccggggcca ggaggactac accaacttca tcagcgccct gcgcctgatg 12540

gtgaccgagg tgccccagag cgaggtgtac cagtccgggc cggactactt cttccagacc 12600

agtcgccagg gcttgcagac cgtgaacctg agccaggctt tcaagaactt gcagggcctg 12660

tggggcgtgc aggccccggt cggggaccgc gcgacggtgt cgagcctgct gacgccgaac 12720

tcgcgcctgc tgctgctgct ggtggccccc ttcacggaca gcggcagcat caaccgcaac 12780

tcgtacctgg gctacctgat taacctgtac cgcgaggcca tcggccaggc gcacgtggac 12840

gagcagacct accaggagat cacccacgtg agccgcgccc tgggccagga cgacccgggc 12900

aacctggaag ccaccctgaa ctttttgctg accaaccggt cgcagaagat cccgccccag 12960

tacgcgctca gcaccgagga ggagcgcatc ctgcgttacg tgcagcagag cgtgggcctg 13020

ttcctgatgc aggagggggc cacccccagc gccgcgctcg acatgaccgc gcgcaacatg 13080

gagcccagca tgtacgccag caaccgcccg ttcatcaata aactgatgga ctacttgcat 13140

cgggcggccg ccatgaactc tgactatttc accaacgcca tcctgaatcc ccactggctc 13200

ccgccgccgg ggttctacac gggcgagtac gacatgcccg accccaatga cgggttcctg 13260

tgggacgatg tggacagcag cgtgttctcc ccccgaccgg gtgctaacga gcgccccttg 13320

tggaagaagg aaggcagcga ccgacgcccg tcctcggcgc tgtccggccg cgagggtgct 13380

gccgcggcgg tgcccgaggc cgccagtcct ttcccgagct tgcccttctc gctgaacagt 13440

atccgcagca gcgagctggg caggatcacg cgcccgcgct tgctgggcga agaggagtac 13500

ttgaatgact cgctgttgag acccgagcgg gagaagaact tccccaataa cgggatagaa 13560

agcctggtgg acaagatgag ccgctggaag acgtatgcgc aggagcacag ggacgatccc 13620

cgggcgtcgc agggggccac gagccggggc agcgccgccc gtaaacgccg gtggcacgac 13680

aggcagcggg gacagatgtg ggacgatgag gactccgccg acgacagcag cgtgttggac 13740

ttgggtggga gtggtaaccc gttcgctcac ctgcgccccc gtatcgggcg catgatgtaa 13800

gagaaaccga aaataaatga tactcaccaa ggccatggcg accagcgtgc gttcgtttct 13860

tctctgttgt tgttgtatct agtatgatga ggcgtgcgta cccggagggt cctcctccct 13920

cgtacgagag cgtgatgcag caggcgatgg cggcggcggc gatgcagccc ccgctggagg 13980

ctccttacgt gcccccgcgg tacctggcgc ctacggaggg gcggaacagc attcgttact 14040

cggagctggc acccttgtac gataccaccc ggttgtacct ggtggacaac aagtcggcgg 14100

acatcgcctc gctgaactac cagaacgacc acagcaactt cctgaccacc gtggtgcaga 14160

acaatgactt caccccccacg gaggccagca cccagaccat caactttgac gagcgctcgc 14220

ggtggggcgg ccagctgaaa accatcatgc acaccaacat gcccaacgtg aacgagttca 14280

tgtacagcaa caagttcaag gcgcgggtga tggtctcccg caagaccccc aatggggtga 14340

cagtgacaga ggattatgat ggtagtcagg atgagctgaa gtatgaatgg gtggaatttg 14400

agctgcccga aggcaacttc tcggtgacca tgaccatcga cctgatgaac aacgccatca 14460

tcgacaatta cttggcggtg gggcggcaga acggggtgct ggagagcgac atcggcgtga 14520

agttcgacac taggaacttc aggctgggct gggaccccgt gaccgagctg gtcatgcccg 14580

gggtgtacac caacgaggct ttccatcccg atattgtctt gctgcccggc tgcggggtgg 14640
acttcaccga gagccgcctc agcaacctgc tgggcattcg caagaggcag cccttccagg 14700
aaggcttcca gatcatgtac gaggatctgg agggggggcaa catccccgcg ctcctggatg 14760
tcgacgccta tgagaaaagc aaggaggatg cagcagctga agcaactgca gccgtagcta 14820
ccgcctctac cgaggtcagg ggcgataatt ttgcaagcgc cgcagcagtg gcagcggccg 14880
aggcggctga aaccgaaagt aagatagtca ttcagccggt ggagaaggat agcaagaaca 14940
ggagctacaa cgtactaccg gacaagataa acaccgccta ccgcagctgg tacctagcct 15000

acaactatgg cgaccccgag aagggcgtgc gctcctggac gctgctcacc acctcggacg 15060
tcacctgcgg cgtggagcaa gtctactggt cgctgcccga catgatgcaa gacccggtca 15120
ccttccgctc cacgcgtcaa gttagcaact acccggtggt gggcgccgag ctcctgcccg 15180
tctactccaa gagcttcttc aacgagcagg ccgtctactc gcagcagctg cgcgccttca 15240
cctcgcttac gcacgtcttc aaccgcttcc ccgagaacca gatcctcgtc cgcccgcccg 15300
cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15360
cgctgcgcag cagtatccgg ggagtccagc gcgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15420

cctgccccta cgtctacaag gccctgggca tagtcgcgcc gcgcgtcctc tcgagccgca 15480
ccttctaaat gtccattctc atctcgccca gtaataacac cggttggggc ctgcgcgcgc 15540
ccagcaagat gtacggaggc gctcgccaac gctccacgca acaccccgtg cgcgtgcgcg 15600
ggcacttccg cgctccctgg ggcgccctca agggccgcgt gcggtcgcgc accaccgtcg 15660
acgacgtgat cgaccaggtg gtggccgacg cgcgcaacta cacccccgcc gccgcgcccg 15720
tctccaccgt ggacgccgtc atcgacagcg tggtggccga cgcgcgccgg tacgcccgcg 15780
ccaagagccg gcggcggcgc atcgcccggc ggcaccggag cacccccgcc atgcgcgcgg 15840

cgcgagcctt gctgcgcagg gccaggcgca cgggacgcag ggccatgctc agggcggcca 15900
gacgcgcggc ttcaggcgcc agcgccggca ggacccggag acgcgcggcc acggcggcgg 15960
cagcggccat cgccagcatg tcccgcccgc ggcgagggaa cgtgtactgg gtgcgcgacg 16020
ccgccaccgg tgtgcgcgtg cccgtgcgca cccgcccccc tcgcacttga agatgttcac 16080
ttcgcgatgt tgatgtgtcc cagcggcgag gaggatgtcc aagcgcaaat tcaaggaaga 16140
gatgctccag gtcatcgcgc ctgagatcta cggccctgcg gtggtgaagg aggaaagaaa 16200
gccccgcaaa atcaagcggg tcaaaaagga caaaaaggaa gaagaaagtg atgtggacgg 16260

attggtggag tttgtgcgcg agttcgcccc ccggcggcgc gtgcagtggc gcgggcggaa 16320

ggtgcaaccg gtgctgagac ccggcaccac cgtggtcttc acgcccggcg agcgctccgg 16380

caccgcttcc aagcgctcct acgacgaggt gtacggggat gatgatattc tggagcaggc 16440

ggccgagcgc ctgggcgagt ttgcttacgg caagcgcagc cgttccgcac cgaaggaaga 16500

ggcggtgtcc atcccgctgg accacggcaa ccccacgccg agcctcaagc ccgtgacctt 16560

gcagcaggtg ctgccgaccg cggcgccgcg ccgggggttc aagcgcgagg gcgaggatct 16620

gtaccccacc atgcagctga tggtgcccaa gcgccagaag ctggaagacg tgctggagac 16680

catgaaggtg gacccggacg tgcagcccga ggtcaaggtg cggcccatca agcaggtggc 16740

cccgggcctg ggcgtgcaga ccgtggacat caagattccc acggagccca tggaaacgca 16800

gaccgagccc atgatcaagc ccagcaccag caccatggag gtgcagacgg atccctggat 16860

gccatcggct cctagtcgaa gaccccggcg caagtacggc gcggccagcc tgctgatgcc 16920

caactacgcg ctgcatcctt ccatcatccc cacgccgggc taccgcggca cgcgcttcta 16980

ccgcggtcat accagcagcc gccgccgcaa gaccaccact cgccgccgcc gtcgccgcac 17040

cgccgctgca accacccctg ccgccctggt gcggagagtg taccgccgcg gccgcgcacc 17100

tctgaccctg ccgcgcgcgc gctaccaccc gagcatcgcc atttaaactt tcgcctgctt 17160

tgcagatcaa tggccctcac atgccgcctt cgcgttccca ttacgggcta ccgaggaaga 17220

aaaccgcgcc gtagaaggct ggcggggaac gggatgcgtc gccaccacca ccggcggcgg 17280

cgcgccatca gcaagcggtt gggggggaggc ttcctgcccg cgctgatccc catcatcgcc 17340

gcggcgatcg gggcgatccc cggcattgct tccgtggcgg tgcaggcctc tcagcgccac 17400

tgagacacac ttggaaacat cttgtaataa accaatggac tctgacgctc ctggtcctgt 17460

gatgtgtttt cgtagacaga tggaagacat caatttttcg tccctggctc cgcgacacgg 17520

cacgcggccg ttcatgggca cctggagcga catcggcacc agccaactga acgggggcgc 17580

cttcaattgg agcagtctct ggagcgggct taagaatttc gggtccacgc ttaaaacctа 17640

tggcagcaag gcgtggaaca gcaccacagg gcaggcgctg agggataagc tgaaagagca 17700

gaacttccag cagaaggtgg tcgatgggct cgcctcgggc atcaacgggg tggtggacct 17760

ggccaaccag gccgtgcagc ggcagatcaa cagccgcctg gacccggtgc cgcccgccgg 17820

ctccgtggag atgccgcagg tggaggagga gctgcctccc ctggacaagc ggggcgagaa 17880

gcgaccccgc cccgatgcgg aggagacgct gctgacgcac acggacgagc cgcccccgta 17940

cgaggaggcg gtgaaactgg gtctgcccac cacgcggccc atcgcgcccc tggccaccgg 18000

ggtgctgaaa cccgaaaagc ccgcgaccct ggacttgcct cctccccagc cttcccgccc 18060

ctctacagtg gctaagcccc tgccgccggt ggccgtggcc cgcgcgcgac ccgggggcac 18120

cgcccgccct catgcgaact ggcagagcac tctgaacagc atcgtgggtc tgggagtgca 18180

gagtgtgaag cgccgccgct gctattaaac ctaccgtagc gcttaacttg cttgtctgtg 18240

tgtgtatgta ttatgtcgcc gccgccgctg tccaccagaa ggaggagtga agaggcgcgt 18300

cgccgagttg caagatggcc accccatcga tgctgcccca gtgggcgtac atgcacatcg 18360

ccggacagga cgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagtttgcc cgcgccacag 18420

acacctactt cagtctgggg aacaagttta ggaaccccac ggtggcgccc acgcacgatg 18480

tgaccaccga ccgcagccag cggctgacgc tgcgcttcgt gcccgtggac cgcgaggaca 18540

acacctactc gtacaaagtg cgctacacgc tggccgtggg cgacaaccgc gtgctggaca 18600

tggccagcac ctactttgac atccgcggcg tgctggatcg gggccctagc ttcaaaccct 18660

actccggcac cgcctacaac agtctggccc ccaagggagc acccaacact tgtcagtgga 18720

catataaagc cgatggtgaa actgccacag aaaaaaccta tacatatgga aatgcacccg 18780

tgcagggcat taacatcaca aaagatggta ttcaacttgg aactgacacc gatgatcagc 18840

caatctacgc agataaaacc tatcagcctg aacctcaagt gggtgatgct gaatggcatg 18900

acatcactgg tactgatgaa aagtatggag gcagagctct taagcctgat accaaaatga 18960

agccttgtta tggttctttt gccaagccta ctaataaaga aggaggtcag gcaaatgtga 19020

aaacaggaac aggcactact aaagaatatg acatagacat ggctttcttt gacaacagaa 19080

gtgcggctgc tgctggccta gctccagaaa ttgttttgta tactgaaaat gtggatttgg 19140

aaactccaga tacccatatt gtatacaaag caggcacaga tgacagcagc tcttctatta 19200

atttgggtca gcaagccatg cccaacagac ctaactacat tggtttcaga gacaacttta 19260

tcgggctcat gtactacaac agcactggca atatgggggt gctggccggt caggcttctc 19320

agctgaatgc tgtggttgac ttgcaagaca gaaacaccga gctgtcctac cagctcttgc 19380

ttgactctct gggtgacaga acccggtatt tcagtatgtg gaatcaggcg gtggacagct 19440

atgatcctga tgtgcgcatt attgaaaatc atggtgtgga ggatgaactt cccaactatt 19500

gtttccctct ggatgctgtt ggcagaacag atacttatca gggaattaag gctaatggaa 19560

ctgatcaaac cacatggacc aaagatgaca gtgtcaatga tgctaatgag ataggcaagg 19620

gtaatccatt cgccatggaa atcaacatcc aagccaacct gtggaggaac ttcctctacg 19680

ccaacgtggc cctgtacctg cccgactctt acaagtacac gccggccaat gttaccctgc 19740

ccaccaacac caacacctac gattacatga acggccgggt ggtggcgccc tcgctggtgg 19800

actcctacat caacatcggg gcgcgctggt cgctggatcc catggacaac gtgaacccct 19860

tcaaccacca ccgcaatgcg gggctgcgct accgctccat gctcctgggc aacgggcgct 19920

acgtgccctt ccacatccag gtgccccaga aatttttcgc catcaagagc ctcctgctcc 19980

tgcccgggtc ctacacctac gagtggaact tccgcaagga cgtcaacatg atcctgcaga 20040

gctccctcgg caacgacctg cgcacggacg gggcctccat ctccttcacc agcatcaacc 20100
tctacgccac cttcttcccc atggcgcaca acacggcctc cacgctcgag gccatgctgc 20160
gcaacgacac caacgaccag tccttcaacg actacctctc ggcggccaac atgctctacc 20220
ccatcccggc caacgccacc aacgtgccca tctccatccc ctcgcgcaac tgggccgcct 20280
tccgcggctg gtccttcacg cgtctcaaga ccaaggagac gccctcgctg ggctccgggt 20340
tcgaccccta cttcgtctac tcgggctcca tcccctacct cgacggcacc ttctacctca 20400
accacacctt caagaaggtc tccatcacct tcgactcctc cgtcagctgg cccggcaacg 20460

accggctcct gacgcccaac gagttcgaaa tcaagcgcac cgtcgacggc gagggctaca 20520
acgtggccca gtgcaacatg accaaggact ggttcctggt ccagatgctg gcccactaca 20580
acatcggcta ccagggcttc tacgtgcccg agggctacaa ggaccgcatg tactccttct 20640
tccgcaactt ccagcccatg agccgccagg tggtggacga ggtcaactac aaggactacc 20700
aggccgtcac cctggcctac cagcacaaca actcgggctt cgtcggctac ctcgcgccca 20760
ccatgcgcca gggccagccc taccccgcca actaccccta cccgctcatc ggcaagagcg 20820
ccgtcaccag cgtcacccag aaaaagttcc tctgcgacag ggtcatgtgg cgcatcccct 20880

tctccagcaa cttcatgtcc atgggcgcgc tcaccgacct cggccagaac atgctctatg 20940
ccaactccgc ccacgcgcta gacatgaatt tcgaagtcga ccccatggat gagtccaccc 21000
ttctctatgt tgtcttcgaa gtcttcgacg tcgtccgagt gcaccagccc caccgcggcg 21060
tcatcgaggc cgtctacctg cgcacccccct tctcggccgg taacgccacc acctaagctc 21120
ttgcttcttg caagccatgg ccgcgggctc cggcgagcag gagctcaggg ccatcatccg 21180
cgacctgggc tgcgggccct acttcctggg caccttcgat aagcgcttcc cgggattcat 21240
ggccccgcac aagctggcct gcgccatcgt caacacggcc ggccgcgaga ccgggggcga 21300

gcactggctg gccttcgcct ggaacccgcg ctcgaacacc tgctacctct tcgacccctt 21360
cgggttctcg gacgagcgcc tcaagcagat ctaccagttc gagtacgagg gcctgctgcg 21420
ccgcagcgcc ctggccaccg aggaccgctg cgtcaccctg gaaaagtcca cccagaccgt 21480
gcagggtccg cgctcggccg cctgcgggct cttctgctgc atgttcctgc acgccttcgt 21540
gcactggccc gaccgcccca tggacaagaa ccccaccatg aacttgctga cgggggtgcc 21600
caacggcatg ctccagtcgc cccaggtgga acccaccctg cgccgcaacc aggaggcgct 21660
ctaccgcttc ctcaactccc actccgccta ctttcgctcc caccgcgcgc gcatcgagaa 21720

ggccaccgcc ttcgaccgca tgaatcaaga catgtaaacc gtgtgtgtat gttaaatgtc 21780

tttaataaac agcactttca tgttacacat gcatctgaga tgatttattt agaaatcgaa 21840

agggttctgc cgggtctcgg catggcccgc gggcagggac acgttgcgga actggtactt 21900

ggccagccac ttgaactcgg ggatcagcag tttgggcagc ggggtgtcgg ggaaggagtc 21960

ggtccacagc ttccgcgtca gttgcagggc gcccagcagg tcgggcgcgg agatcttgaa 22020

atcgcagttg ggacccgcgt tctgcgcgcg ggagttgcgg tacacggggt tgcagcactg 22080

gaacaccatc agggccgggt gcttcacgct cgccagcacc gtcgcgtcgg tgatgctctc 22140

cacgtcgagg tcctcggcgt tggccatccc gaagggggtc atcttgcagg tctgccttcc 22200

catggtgggc acgcacccgg gcttgtggtt gcaatcgcag tgcaggggga tcagcatcat 22260

ctgggcctgg tcggcgttca tccccgggta catggccttc atgaaagcct ccaattgcct 22320

gaacgcctgc tgggccttgg ctccctcggt gaagaagacc ccgcaggact tgctagagaa 22380

ctggttggtg gcgcacccgg cgtcgtgcac gcagcagcgc gcgtcgttgt tggccagctg 22440

caccacgctg cgcccccagc ggttctgggt gatcttggcc cggtcggggt tctccttcag 22500

cgcgcgctgc ccgttctcgc tcgccacatc catctcgatc atgtgctcct tctggatcat 22560

ggtggtcccg tgcaggcacc gcagcttgcc ctcggcctcg gtgcacccgt gcagccacag 22620

cgcgcacccg gtgcactccc agttcttgtg ggcgatctgg gaatgcgcgt gcacgaagcc 22680

ctgcaggaag cggcccatca tggtggtcag ggtcttgttg ctagtgaagg tcagcggaat 22740

gccgcggtgc tcctcgttga tgtacaggtg gcagatgcgg cggtacacct cgccctgctc 22800

gggcatcagc tggaagttgg ctttcaggtc ggtctccacg cggtagcggt ccatcagcat 22860

agtcatgatt tccataccct tctcccaggc cgagacgatg ggcaggctca tagggttctt 22920

caccatcatc ttagcgctag cagccgcggc caggggggtcg ctctcgtcca gggtctcaaa 22980

gctccgcttg ccgtccttct cggtgatccg caccgggggg tagctgaagc ccacggccgc 23040

cagctcctcc tcggcctgtc tttcgtcctc gctgtcctgg ctgacgtcct gcaggaccac 23100

atgcttggtc ttgcggggtt tcttcttggg cggcagcggc ggcggagatg ttggagatgg 23160

cgaggggggag cgcgagttct cgctcaccac tactatctct tcctcttctt ggtccgaggc 23220

cacgcggcgg taggtatgtc tcttcggggg cagaggcgga ggcgacgggc tctcgccgcc 23280

gcgacttggc ggatggctgg cagagcccct tccgcgttcg ggggtgcgct cccggcggcg 23340

ctctgactga cttcctccgc ggccggccat tgtgttctcc tagggaggaa caacaagcat 23400

ggagactcag ccatcgccaa cctcgccatc tgcccccacc gccgacgaga agcagcagca 23460

gcagaatgaa agcttaaccg ccccgccgcc cagccccgcc acctccgacg cggccgtccc 23520

agacatgcaa gagatggagg aatccatcga gattgacctg ggctatgtga cgcccgcgga 23580

gcacgaggag gagctggcag tgcgcttttc acaagaagag atacaccaag aacagccaga 23640

gcaggaagca gagaatgagc agagtcaggc tgggctcgag catgacggcg actacctcca 23700

cctgagcggg ggggaggacg cgctcatcaa gcatctggcc cggcaggcca ccatcgtcaa 23760

ggatgcgctg ctcgaccgca ccgaggtgcc cctcagcgtg gaggagctca gccgcgccta 23820

cgagttgaac ctcttctcgc cgcgcgtgcc ccccaagcgc cagcccaatg gcacctgcga 23880

gcccaacccg cgcctcaact tctacccggt cttcgcggtg cccgaggccc tggccaccta 23940

ccacatcttt ttcaagaacc aaaagatccc cgtctcctgc cgcgccaacc gcacccgcgc 24000

cgacgccctt ttcaacctgg gtcccggcgc ccgcctacct gatatcgcct ccttggaaga 24060

ggttcccaag atcttcgagg gtctgggcag cgacgagact cgggccgcga acgctctgca 24120

aggagaagga ggagagcatg agcaccacag cgccctggtc gagttggaag gcgacaacgc 24180

gcggctggcg gtgctcaaac gcacggtcga gctgacccat ttcgcctacc cggctctgaa 24240

cctgcccccc aaagtcatga gcgcggtcat ggaccaggtg ctcatcaagc gcgcgtcgcc 24300

catctccgag gacgagggca tgcaagactc cgaggagggc aagcccgtgg tcagcgacga 24360

gcagctggcc cggtggctgg gtcctaatgc tagtccccag agtttggaag agcggcgcaa 24420

actcatgatg gccgtggtcc tggtgaccgt ggagctggag tgcctgcgcc gcttcttcgc 24480

cgacgcggag accctgcgca aggtcgagga gaacctgcac tacctcttca ggcacgggtt 24540

cgtgcgccag gcctgcaaga tctccaacgt ggagctgacc aacctggtct cctacatggg 24600

catcttgcac gagaaccgcc tggggcagaa cgtgctgcac accaccctgc gcggggaggc 24660

ccggcgcgac tacatccgcg actgcgtcta cctctacctc tgccacacct ggcagacggg 24720

catgggcgtg tggcagcagt gtctggagga gcagaacctg aaagagctct gcaagctcct 24780

gcagaagaac ctcaagggtc tgtggaccgg gttcgacgag cgcaccaccg cctcggacct 24840

ggccgacctc attttccccg agcgcctcag gctgacgctg cgcaacggcc tgcccgactt 24900

tatgagccaa agcatgttgc aaaactttcg ctctttcatc ctcgaacgct ccggaatcct 24960

gcccgccacc tgctccgcgc tgccctcgga cttcgtgccg ctgaccttcc gcgagtgccc 25020

cccgccgctg tggagccact gctacctgct gcgcctggcc aactacctgg cctaccactc 25080

ggacgtgatc gaggacgtca gcggcgaggg cctgctcgag tgccactgcc gctgcaacct 25140

ctgcacgccg caccgctccc tggcctgcaa cccccagctg ctgagcgaga cccagatcat 25200

cggcaccttc gagttgcaag ggcccagcga aggcgagggt tcagccgcca agggggggtct 25260

gaaactcacc ccggggctgt ggacctcggc ctacttgcgc aagttcgtgc ccgaggacta 25320

ccatcccttc gagatcaggt tctacgagga ccaatcccat ccgcccaagg ccgagctgtc 25380

ggcctgcgtc atcacccagg gggcgatcct ggcccaattg caagccatcc agaaatcccg 25440

ccaagaattc ttgctgaaaa agggccgcgg ggtctacctc gacccccaga ccggtgagga 25500

gctcaacccc ggcttccccc aggatgcccc gaggaaacaa gaagctgaaa gtggagctgc 25560
cgcccgtgga ggatttggag gaagactggg agaacagcag tcaggcagag gaggaggaga 25620
tggaggaaga ctgggacagc actcaggcag aggaggacag cctgcaagac agtctggagg 25680
aagacgagga ggaggcagag gaggaggtgg aagaagcagc cgccgccaga ccgtcgtcct 25740
cggcgggggа gaaagcaagc agcacggata ccatctccgc tccgggtcgg ggtcccgctc 25800
gaccacacag tagatgggac gagaccggac gattcccgaa ccccaccacc cagaccggta 25860
agaaggagcg gcagggatac aagtcctggc gggggcacaa aaacgccatc gtctcctgct 25920

tgcaggcctg cgggggcaac atctccttca cccggcgcta cctgctcttc caccgcgggg 25980
tgaactttcc ccgcaacatc ttgcattact accgtcacct ccacagcccc tactacttcc 26040
aagaagaggc agcagcagca gaaaaagacc agcagaaaac cagcagctag aaaatccaca 26100
gcggcggcag caggtggact gaggatcgcg gcgaacgagc cggcgcaaac ccgggagctg 26160
aggaaccgga tctttcccac cctctatgcc atcttccagc agagtcgggg gcaggagcag 26220
gaactgaaag tcaagaaccg ttctctgcgc tcgctcaccc gcagttgtct gtatcacaag 26280
agcgaagacc aacttcagcg cactctcgag gacgccgagg ctctcttcaa caagtactgc 26340

gcgctcactc ttaaagagta gcccgcgccc gcccagtcgc agaaaaaggc gggaattacg 26400
tcacctgtgc ccttcgccct agccgcctcc acccatcatc atgagcaaag agattcccac 26460
gccttacatg tggagctacc agccccagat gggcctggcc gccggtgccg cccaggacta 26520
ctccacccgc atgaattggc tcagcgccgg gcccgcgatg atctcacggg tgaatgacat 26580
ccgcgcccac cgaaaccaga tactcctaga acagtcagcg ctcaccgcca cgccccgcaa 26640
tcacctcaat ccgcgtaatt ggcccgccgc cctggtgtac caggaaattc cccagcccac 26700
gaccgtacta cttccgcgag acgcccaggc cgaagtccag ctgactaact caggtgtcca 26760

gctggcgggc ggcgccaccc tgtgtcgtca ccgccccgct cagggtataa agcggctggt 26820
gatccggggc agaggcacac agctcaacga cgaggtggtg agctcttcgc tgggtctgcg 26880
acctgacgga gtcttccaac tcgccggatc ggggagatct tccttcacgc ctcgtcaggc 26940
cgtcctgact ttggagagtt cgtcctcgca gccccgctcg ggtggcatcg gcactctcca 27000
gttcgtggag gagttcactc cctcggtcta cttcaacccc ttctccggct cccccggcca 27060
ctacccggac gagttcatcc cgaacttcga cgccatcagc gagtcggtgg acggctacga 27120
ttgaatgtcc catggtggcg cagctgacct agctcggctt cgacacctgg accactgccg 27180

ccgcttccgc tgcttcgctc gggatctcgc cgagtttgcc tactttgagc tgcccgagga 27240

gcaccctcag ggcccggccc acggagtgcg gatcgtcgtc gaaggggccc tcgactccca 27300

cctgcttcgg atcttcagcc agcgtccgat cctggtcgag cgcgagcaag gacagaccct 27360

tctgactctg tactgcatct gcaaccaccc cggcctgcat gaaagtcttt gttgtctgct 27420

gtgtactgag tataataaaa gctgagatca gcgactactc cggacttccg tgtgttcctg 27480

aatccatcaa ccagtctttg ttcttcaccg ggaacgagac cgagctccag ctccagtgta 27540

agccccacaa gaagtacctc acctggctgt tccagggctc cccgatcgcc gttgtcaacc 27600

actgcgacaa cgacggagtc ctgctgagcg gccctgccaa ccttactttt tccacccgca 27660

gaagcaagct ccagctcttc caacccttcc tccccgggac ctatcagtgc gtctcgggac 27720

cctgccatca caccttccac ctgatcccga ataccacagc gtcgctcccc gctactaaca 27780

accaaactaa cctccaccaa cgccaccgtc gcgacctttc tgaatctaat actaccaccc 27840

acaccggagg tgagctccga ggtcaaccaa cctctgggat ttactacggc ccctgggagg 27900

tggttgggtt aatagcgcta ggcctagttg cgggtgggct tttggttctc tgctacctat 27960

acctcccttg ctgttcgtac ttagtggtgc tgtgttgctg gtttaagaaa tggggaagat 28020

caccctagtg agctgcggtg cgctggtggc ggtgttgctt tcgattgtgg gactgggcgg 28080

tgcggctgta gtgaaggaga aggccgatcc ctgcttgcat ttcaatccca acaaatgcca 28140

gctgagtttt cagcccgatg gcaatcggtg cgcggtactg atcaagtgcg gatgggaatg 28200

cgagaacgtg agaatcgagt acaataacaa gactcggaac aatactctcg cgtccgtgtg 28260

gcagcccggg gaccccgagt ggtacaccgt ctctgtcccc ggtgctgacg gctccccgcg 28320

caccgtgaat aatactttca tttttgcgca catgtgcgac acggtcatgt ggatgagcaa 28380

gcagtacgat atgtggcccc ccacgaagga gaacatcgtg gtcttctcca tcgcttacag 28440

cctgtgcacg gcgctaatca ccgctatcgt gtgcctgagc attcacatgc tcatcgctat 28500

tcgccccaga aataatgccg aaaaagaaaa acagccataa cgtttttttt cacacctttt 28560

tcagaccatg gcctctgtta aatttttgct tttatttgcc agtctcattg ccgtcattca 28620

tggaatgagt aatgagaaaa ttactattta cactggcact aatcacacat tgaaaggtcc 28680

agaaaaagcc acagaagttt catggtattg ttattttaat gaatcagatg tatctactga 28740

actctgtgga aacaataaca aaaaaaatga gagcattact ctcatcaagt ttcaatgtgg 28800

atctgactta accctaatta acatcactag agactatgta ggtatgtatt atggaactac 28860

agcaggcatt tcggacatgg aattttatca agtttctgtg tctgaaccca ccacgcctag 28920

aatgaccaca accacaaaaa ctacacctgt taccactatg cagctcacta ccaataacat 28980

ttttgccatg cgtcaaatgg tcaacaatag cactcaaccc accccaccca gtgaggaaat 29040

tcccaaatcc atgattggca ttattgttgc tgtagtggtg tgcatgttga tcatcgcctt 29100

gtgcatggtg tactatgcct tctgctacag aaagcacaga ctgaacgaca agctggaaca 29160

cttactaagt gttgaatttt aatttttag aaccatgaag atcctaggcc ttttaatttt 29220

ttctatcatt acctctgctc tatgcaattc tgacaatgag gacgttactg tcgttgtcgg 29280

atcaaattat acactgaaag gtccagcgaa gggtatgctt tcgtggtatt gctattttgg 29340

atctgacact acagaaactg aattatgcaa tcttaagaat ggcaaaattc aaaattctaa 29400

aattaacaat tatatatgca atggtactga tctgatactc ctcaatatca cgaaatcata 29460

tgctggcagt tacacctgcc ctggagatga tgctgacagt atgatttttt acaaagtaac 29520

tgttgttgat cccactactc cacctccacc caccacaact actcacacca cacacacaga 29580

tcaaaccgca gcagaggagg cagcaaagtt agccttgcag gtccaagaca gttcatttgt 29640

tggcattacc cctacacctg atcagcggtg tccggggctg ctagtcagcg gcattgtcgg 29700

tgtgctttcg ggattagcag tcataatcat ctgcatgttc atttttgctt gctgctatag 29760

aaggctttac cgacaaaaat cagacccact gctgaacctc tatgtttaat tttttccaga 29820

gtcatgaagg cagttagcgc tctagttttt tgttctttga ttggcattgt tttttgcaat 29880

cctattccta aagttagctt tattaaagat gtgaatgtta ctgaggggggg caatgtgaca 29940

ctggtaggtg tagagggtgc tgaaaacacc acctggacaa aataccacct caatgggtgg 30000

aaagatattt gcaattggag tgtattagtt tatacatgtg agggagttaa tcttaccatt 30060

gtcaatgcca cctcagctca aaatggtaga attcaaggac aaagtgtcag tgtatctaat 30120

gggtatttta cccaacatac ttttatctat gacgttaaag tcataccact gcctacgcct 30180

agcccaccta gcactaccac acagacaacc cacactacac agacaaccac atacagtaca 30240

ttaaatcagc ctaccaccac tacagcagca gaggttgcca gctcgtctgg ggtccgagtg 30300

gcatttttga tgttggcccc atctagcagt cccactgcta gtaccaatga gcagactact 30360

gaatttttgt ccactgtcga gagccacacc acagctacct ccagtgcctt ctctagcacc 30420

gccaatctct cctcgctttc ctctacacca atcagtcccg ctactactcc tagccccgct 30480

cctcttccca ctcccctgaa gcaaacagac ggcggcatgc aatggcagat caccctgctc 30540

attgtgatcg ggttggtcat cctggccgtg ttgctctact acatcttctg ccgccgcatt 30600

cccaacgcgc accgcaagcc ggtctacaag cccatcattg tcgggcagcc ggagccgctt 30660

caggtggaag ggggtctaag gaatcttctc ttctctttta cagtatggtg attgaactat 30720

gattcctaga caattcttga tcactattct tatctgcctc ctccaagtct gtgccaccct 30780

cgctctggtg gccaacgcca gtccagactg tattgggccc ttcgcctcct acgtgctctt 30840

tgccttcacc acctgcatct gctgctgtag catagtctgc ctgcttatca ccttcttcca 30900

gttcattgac tggatctttg tgcgcatcgc ctacctgcgc caccaccccc agtaccgcga 30960

ccagcgagtg gcgcggctgc tcaggctcct ctgataagca tgcgggctct gctacttctc 31020
gcgcttctgc tgttagtgct cccccgtccc gtcgaccccc ggtcccccac ccagtccccc 31080
gaggaggtcc gcaaatgcaa attccaagaa ccctggaaat tcctcaaatg ctaccgccaa 31140
aaatcagaca tgcatcccag ctggatcatg atcattggga tcgtgaacat tctggcctgc 31200
accctcatct cctttgtgat ttacccctgc tttgactttg gttggaactc gccagaggcg 31260
ctctatctcc cgcctgaacc tgacacacca ccacagcaac ctcaggcaca cgcactacca 31320
ccactacagc ctaggccaca atacatgccc atattagact atgaggccga gccacagcga 31380

cccatgctcc ccgctattag ttacttcaat ctaaccggcg gagatgactg acccactggc 31440
caacaacaac gtcaacgacc ttctcctgga catggacggc cgcgcctcgg agcagcgact 31500
cgcccaactt cgcattcgcc agcagcagga gagagccgtc aaggagctgc aggatgcggt 31560
ggccatccac cagtgcaaga gaggcatctt ctgcctggtg aaacaggcca agatctccta 31620
cgaggtcact ccaaacgacc atcgcctctc ctacgagctc ctgcagcagc gccagaagtt 31680
cacctgcctg gtcggagtca accccatcgt catcacccag cagtctggcg ataccaaggg 31740
gtgcatccac tgctcctgcg actcccccga ctgcgtccac actctgatca agaccctctg 31800

cggcctccgc gacctcctcc ccatgaacta atcacccccc tatccagtga aataaagatc 31860
atattgatga tgattttaca gaaataaaaa ataatcattt gatttgaaat aaagatacaa 31920
tcatattgat gatttgagtt taacaaaaaa ataaagaatc acttacttga aatctgatac 31980
caggtctctg tccatgtttt ctgccaacac cacttcactc ccctcttccc agctctggta 32040
ctgcaggccc cggcgggctg caaacttcct ccacacgctg aaggggatgt caaattcctc 32100
ctgtccctca atcttcattt tatcttctat cagatgtcca aaaagcgcgt ccgggtggat 32160
gatgacttcg accccgtcta cccctacgat gcagacaacg caccgaccgt gcccttcatc 32220

aacccccccc tcgtctcttc agatggattc caagagaagc ccctgggggt gttgtccctg 32280
cgactggccg accccgtcac caccaagaac ggggaaatca ccctcaagct gggagagggg 32340
gtggacctcg attcctcggg aaaactcatc tccaacacgg ccaccaaggc cgccgccccc 32400
ctcagttttt ccaacaacac catttccctt aacatggatc acccctttta cactaaagat 32460
ggaaaattat ccttacaagt ttctccacca ttaaatatac tgagaacaag cattctaaac 32520
acactagctt taggttttgg atcaggttta ggactccgtg gctctgcctt ggcagtacag 32580
ttagtctctc cacttacatt tgatactgat ggaaacataa agcttacctt agacagaggt 32640

ttgcatgtta caacaggaga tgcaattgaa agcaacataa gctgggctaa aggtttaaaa 32700

tttgaagatg gagccatagc aaccaacatt ggaaatgggt tagagtttgg aagcagtagt 32760

acagaaacag gtgttgatga tgcttaccca atccaagtta aacttggatc tggccttagc 32820

tttgacagta caggagccat aatggctggt aacaaagaag acgataaact cactttgtgg 32880

acaacacctg atccatcacc aaactgtcaa atactcgcag aaaatgatgc aaaactaaca 32940

ctttgcttga ctaaatgtgg tagtcaaata ctggccactg tgtcagtctt agttgtagga 33000

agtggaaacc taaaccccat tactggcacc gtaagcagtg ctcaggtgtt tctacgtttt 33060

gatgcaaacg gtgttctttt aacagaacat tctacactaa aaaaatactg ggggtatagg 33120

cagggagata gcatagatgg cactccatat accaatgctg taggattcat gcccaattta 33180

aaagcttatc caaagtcaca aagttctact actaaaaata atatagtagg gcaagtatac 33240

atgaatggag atgtttcaaa acctatgctt ctcactataa ccctcaatgg tactgatgac 33300

agcaacagta catattcaat gtcattttca tacacctgga ctaatggaag ctatgttgga 33360

gcaacatttg gggctaactc ttataccttc tcatacatcg cccaagaatg aacactgtat 33420

cccaccctgc atgccaaccc ttcccacccc actctgtgga acaaactctg aaacacaaaa 33480

taaaataaag ttcaagtgtt ttattgattc aacagtttta caggattcga gcagttattt 33540

ttcctccacc ctcccaggac atggaataca ccaccctctc cccccgcaca gccttgaaca 33600

tctgaatgcc attggtgatg gacatgcttt tggtctccac gttccacaca gtttcagagc 33660

gagccagtct cgggtcggtc agggagatga aaccctccgg gcactcccgc atctgcacct 33720

cacagctcaa cagctgagga ttgtcctcgg tggtcgggat cacggttatc tggaagaagc 33780

agaagagcgg cggtgggaat catagtccgc gaacgggatc ggccggtggt gtcgcatcag 33840

gccccgcagc agtcgctgcc gccgccgctc cgtcaagctg ctgctcaggg ggtccgggtc 33900

cagggactcc ctcagcatga tgcccacggc cctcagcatc agtcgtctgg tgcggcgggc 33960

gcagcagcgc atgcggatct cgctcaggtc gctgcagtac gtgcaacaca gaaccaccag 34020

gttgttcaac agtccatagt tcaacacgct ccagccgaaa ctcatcgcgg gaaggatgct 34080

acccacgtgg ccgtcgtacc agatcctcag gtaaatcaag tggtgccccc tccagaacac 34140

gctgcccacg tacatgatct ccttgggcat gtggcggttc accacctccc ggtaccacat 34200

caccctctgg ttgaacatgc agccccggat gatcctgcgg aaccacaggg ccagcaccgc 34260

cccgcccgcc atgcagcgaa gagaccccgg gtcccggcaa tggcaatgga ggacccaccg 34320

ctcgtacccg tggatcatct gggagctgaa caagtctatg ttggcacagc acaggcatat 34380

gctcatgcat ctcttcagca ctctcaactc ctcgggggtc aaaaccatat cccagggcac 34440

ggggaactct tgcaggacag cgaaccccgc agaacagggc aatcctcgca cagaacttac 34500

attgtgcatg gacagggtat cgcaatcagg cagcaccggg tgatcctcca ccagagaagc 34560

gcgggtctcg gtctcctcac agcgtggtaa gggggccggc cgatacgggt gatggcggga 34620

cgcggctgat cgtgttcgcg accgtgtcat gatgcagttg ctttcggaca ttttcgtact 34680

tgctgtagca gaacctggtc cgggcgctgc acaccgatcg ccggcggcgg tctcggcgct 34740

tggaacgctc ggtgttgaaa ttgtaaaaca gccactctct cagaccgtgc agcagatcta 34800

gggcctcagg agtgatgaag atcccatcat gcctgatggc tctgatcaca tcgaccaccg 34860

tggaatgggc cagacccagc cagatgatgc aattttgttg ggtttcggtg acggcggggg 34920

agggaagaac aggaagaacc atgattaact tttaatccaa acggtctcgg agtacttcaa 34980

aatgaagatc gcggagatgg cacctctcgc ccccgctgtg ttggtggaaa ataacagcca 35040

ggtcaaaggt gatacggttc tcgagatgtt ccacggtggc ttccagcaaa gcctccacgc 35100

gcacatccag aaacaagaca atagcgaaag cgggagggtt ctctaattcc tcaatcatca 35160

tgttacactc ctgcaccatc cccagataat tttcattttt ccagccttga atgattcgaa 35220

ctagttcctg aggtaaatcc aagccagcca tgataaagag ctcgcgcaga gcgccctcca 35280

ccggcattct taagcacacc ctcataattc caagatattc tgctcctggt tcacctgcag 35340

cagattgaca agcggaatat caaaatctct gccgcgatcc ctgagctcct ccctcagcaa 35400

taactgtaag tactctttca tatcctctcc gaaattttta gccataggac caccaggaat 35460

aagattaggg caagccacag tacagataaa ccgaagtcct ccccagtgag cattgccaaa 35520

tgcaagactg ctataagcat gctggctaga cccggtgata tcttccagat aactggacag 35580

aaaatcgccc aggcaatttt taagaaaatc aacaaaagaa aaatcctcca ggtggacgtt 35640

tagagcctcg ggaacaacga tgaagtaaat gcaagcggtg cgttccagca tggttagtta 35700

gctgatctgt agaaaaaaca aaaatgaaca ttaaaccatg ctagcctggc gaacaggtgg 35760

gtaaatcgtt ctctccagca ccaggcaggc cacggggtct ccggcgcgac cctcgtaaaa 35820

attgtcgcta tgattgaaaa ccatcacaga gagacgttcc cggtggccgg cgtgaatgat 35880

tcgacaagat gaatacaccc ccggaacatt ggcgtccgcg agtgaaaaaa agcgcccgag 35940

gaagcaataa ggcactacaa tgctcagtct caagtccagc aaagcgatgc catgcggatg 36000

aagcacaaaa ttctcaggtg cgtacaaaat gtaattactc ccctcctgca caggcagcaa 36060

agcccccgat ccctccaggt acacatacaa agcctcagcg tccatagctt accgagcagc 36120

agcacacaac aggcgcaaga gtcagagaaa ggctgagctc taacctgtcc acccgctctc 36180

tgctcaatat atagcccaga tctacactga cgtaaaggcc aaagtctaaa aatacccgcc 36240

aaataatcac acacgcccag cacacgccca gaaaccggtg acacactcaa aaaaatacgc 36300

gcacttcctc aaacgcccaa aactgccgtc atttccgggt tcccacgcta cgtcatcaaa 36360

acacgacttt caaattccgt cgaccgttaa aaacgtcacc cgccccgccc ctaacggtcg 36420

cccgtctctc agccaatcag cgccccgcat ccccaaattc aaacacctca tttgcatatt 36480

aacgcgcaca aaaagtttga ggtatattat tgatgatgg 36519

<210> 11

<211> 31867

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

ccatcttcaa taatatacct caaacttttt gtgcgcgtta atatgcaaat gaggcgtttg 60

aatttgggga ggaagggcgg tgattggtcg agggatgagc gaccgttagg ggcggggcga 120

gtgacgtttt gatgacgtgg ttgcgaggag gagccagttt gcaagttctc gtgggaaaag 180

tgacgtcaaa cgaggtgtgg tttgaacacg gaaatactca attttcccgc gctctctgac 240

aggaaatgag gtgtttctgg gcggatgcaa gtgaaaacgg gccattttcg cgcgaaaact 300

gaatgaggaa gtgaaaatct gagtaatttc gcgtttatgg cagggaggag tatttgccga 360

gggccgagta gactttgacc gattacgtgg gggtttcgat taccgtgttt ttcacctaaa 420

tttccgcgta cggtgtcaaa gtccggtgtt tttacgtagg tgtcagctga tcgccagggt 480

atttaaacct gcgctctcca gtcaagaggc cactcttgag tgccagcgag aagagttttc 540

tcctccgcgc cgcgagtcag atctacactt tgaaagtagg gataacaggg taatgacatt 600

gattattgac tagttgttaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 660

tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 720

cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 780

attgacgtca atgggtggag tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 840

atcatatgcc aagtccgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 900

atgcccagta catgacctta cgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 960

tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacaccaa tgggcgtgga tagcggtttg 1020

actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 1080

aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta ataaccccgc cccgttgacg caaatgggcg 1140

gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg 1200

cctggaacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga cagcgatcgc gccaccatgg 1260

tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg tggtgcccat cctggtcgag ctggacggcg 1320

acgtaaacgg ccacaagttc agcgtgtccg gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca 1380

agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg 1440

tgaccaccct gacctacggc gtgcagtgct tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc 1500

acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca 1560

aggacgacgg caactacaag acccgcgccg aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga 1620

accgcatcga gctgaagggc atcgacttca aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc 1680

tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct atatcatggc cgacaagcag aagaacggca 1740

tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca tcgaggacgg cagcgtgcag ctcgccgacc 1800

actaccagca gaacaccccc atcggcgacg gccccgtgct gctgcccgac aaccactacc 1860

tgagcaccca gtccgccctg agcaaagacc ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc 1920

tggagttcgt gaccgccgcc gggatcactc tcggcatgga cgagctttac aagtagtgag 1980

tttaaactcc catttaaatg tgagggttaa tgcttcgagc agacatgata agatacattg 2040

atgagtttgg acaaaccaca actagaatgc agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt 2100

gtgatgctat tgctttattt gtaaccatta taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca 2160

attgcattca ttttatgttt caggttcagg gggagatgtg ggaggttttt taaagcaagt 2220

aaaacctcta caaatgtggt aaaataacta taacggtcct aaggtagcga gtgagtagtg 2280

ttctggggcg ggggaggacc tgcatgaggg ccagaataac tgaaatctgt gcttttctgt 2340

gtgttgcagc agcatgagcg gaagcggctc ctttgaggga ggggtattca gcccttatct 2400

gacggggcgt ctcccctcct gggcgggagt gcgtcagaat gtgatgggat ccacggtgga 2460

cggccggccc gtgcagcccg cgaactcttc aaccctgacc tatgcaaccc tgagctcttc 2520

gtcgttggac gcagctgccg ccgcagctgc tgcatctgcc gccagcgccg tgcgcggaat 2580

ggccatgggc gccggctact acggcactct ggtggccaac tcgagttcca ccaataatcc 2640

cgccagcctg aacgaggaga agctgttgct gctgatggcc cagctcgagg ccttgaccca 2700

gcgcctgggc gagctgaccc agcaggtggc tcagctgcag gagcagacgc gggccgcggt 2760

tgccacggtg aaatccaaat aaaaaatgaa tcaataaata aacggagacg gttgttgatt 2820

ttaacacaga gtctgaatct ttatttgatt tttcgcgcgc ggtaggccct ggaccaccgg 2880

tctcgatcat tgagcacccg gtggatcttt tccaggaccc ggtagaggtg ggcttggatg 2940

ttgaggtaca tgggcatgag cccgtcccgg gggtggaggt agctccattg cagggcctcg 3000

tgctcggggg tggtgttgta aatcacccag tcatagcagg ggcgcagggc atggtgttgc 3060

acaatatctt tgaggaggag actgatggcc acgggcagcc ctttggtgta ggtgtttaca 3120

aatctgttga gctgggaggg atgcatgcgg ggggagatga ggtgcatctt ggcctggatc 3180
ttgagattgg cgatgttacc gcccagatcc cgcctggggt tcatgttgtg caggaccacc 3240
agcacggtgt atccggtgca cttggggaat ttatcatgca acttggaagg gaaggcgtga 3300
aagaatttgg cgacgccttt gtgcccgccc aggttttcca tgcactcatc catgatgatg 3360
gcgatgggcc cgtgggcggc ggcctgggca aagacgtttc gggggtcgga cacatcatag 3420
ttgtggtcct gggtgaggtc atcataggcc attttaatga atttggggcg gagggtgccg 3480
gactgggggа caaaggtacc ctcgatcccg ggggcgtagt tcccctcaca gatctgcatc 3540

tcccaggctt tgagctcgga gggggggatc atgtccacct gcggggcgat aaagaacacg 3600
gtttccgggg cgggggagat gagctgggcc gaaagcaagt tccggagcag ctgggacttg 3660
ccgcagccgg tggggccgta gatgaccccg atgaccggct gcaggtggta gttgagggag 3720
agacagctgc cgtcctcccg gaggaggggg gccacctcgt tcatcatctc gcgcacgtgc 3780
atgttctcgc gcaccagttc cgccaggagg cgctctcccc ccagggatag gagctcctgg 3840
agcgaggcga agtttttcag cggcttgagt ccgtcggcca tgggcatttt ggagagggtt 3900
tgttgcaaga gttccaggcg gtcccagagc tcggtgatgt gctctacggc atctcgatcc 3960

agcagacctc ctcgtttcgc gggttgggac ggctgcggga gtagggcacc agacgatggg 4020
cgtccagcgc agccagggtc cggtccttcc agggtcgcag cgtccgcgtc agggtggtct 4080
ccgtcacggt gaaggggtgc gcgccgggct gggcgcttgc gagggtgcgc ttcaggctca 4140
tccggctggt cgaaaaccgc tcccgatcgg cgccctgcgc gtcggccagg tagcaattga 4200
ccatgagttc gtagttgagc gcctcggccg cgtggccttt ggcgcggagc ttacctttgg 4260
aagtctgccc gcaggcggga cagaggaggg acttgagggc gtagagcttg ggggcgagga 4320
agacggactc gggggcgtag gcgtccgcgc cgcagtgggc gcagacggtc tcgcactcca 4380

cgagccaggt gaggtcgggc tggtcggggt caaaaaccag tttcccgccg ttctttttga 4440
tgcgtttctt acctttggtc tccatgagct cgtgtccccg ctgggtgaca aagaggctgt 4500
ccgtgtcccc gtagaccgac tttatgggcc ggtcctcgag cggtgtgccg cggtcctcct 4560
cgtagaggaa ccccgcccac tccgagacga aagcccgggt ccaggccagc acgaaggagg 4620
ccacgtggga cgggtagcgg tcgttgtcca ccagcgggtc cacctttcc agggtatgca 4680
aacacatgtc cccctcgtcc acatccagga aggtgattgg cttgtaagtg taggccacgt 4740
gaccgggggt cccggccggg ggggtataaa agggtgcggg tccctgctcg tcctcactgt 4800

cttccggatc gctgtccagg agcgccagct gttggggtag gtattccctc tcgaaggcgg 4860

gcatgacctc ggcactcagg ttgtcagttt ctagaaacga ggaggatttg atattgacgg 4920

tgccggcgga gatgcctttc aagagcccct cgtccatctg gtcagaaaag acgatctttt 4980

tgttgtcgag cttggtggcg aaggagccgt agagggcgtt ggagaggagc ttggcgatgg 5040

agcgcatggt ctggtttttt tccttgtcgg cgcgctcctt ggcggcgatg ttgagctgca 5100

cgtactcgcg cgccacgcac ttccattcgg ggaagacggt ggtcagctcg tcgggcacga 5160

ttctgacctg ccagccccga ttatgcaggg tgatgaggtc cacactggtg gccacctcgc 5220

cgcgcagggg ctcattagtc cagcagaggc gtccgccctt gcgcgagcag aaggggggca 5280

gggggtccag catgacctcg tcgggggggt cggcatcgat ggtgaagatg ccgggcagga 5340

ggtcggggtc aaagtagctg atggaagtgg ccagatcgtc cagggcagct tgccattcgc 5400

gcacggccag cgcgctctcg tagggactga ggggcgtgcc ccagggcatg ggatgggtaa 5460

gcgcggaggc gtacatgccg cagatgtcgt agacgtagag gggctcctcg aggatgccga 5520

tgtaggtggg gtagcagcgc cccccgcgga tgctggcgcg cacgtagtca tacagctcgt 5580

gcgaggggggc gaggagcccc gggcccaggt tggtgcgact gggcttttcg gcgcggtaga 5640

cgatctggcg gaaaatggca tgcgagttgg aggagatggt gggcctttgg aagatgttga 5700

agtgggcgtg gggcagtccg accgagtcgc ggatgaagtg ggcgtaggag tcttgcagct 5760

tggcgacgag ctcggcggtg actaggacgt ccagagcgca gtagtcgagg gtctcctgga 5820

tgatgtcata cttgagctgt ccctttttgtt tccacagctc gcggttgaga aggaactctt 5880

cgcggtcctt ccagtactct tcgaggggga acccgtcctg atctgcacgg taagagccta 5940

gcatgtagaa ctggttgacg gccttgtagg cgcagcagcc cttctccacg gggagggcgt 6000

aggcctgggc ggccttgcgc agggaggtgt gcgtgagggc gaaagtgtcc ctgaccatga 6060

ccttgaggaa ctggtgcttg aagtcgatat cgtcgcagcc cccctgctcc cagagctgga 6120

agtccgtgcg cttcttgtag gcggggttgg gcaaagcgaa agtaacatcg ttgaagagga 6180

tcttgcccgc gcggggcata aagttgcgag tgatgcggaa aggttggggc acctcggccc 6240

ggttgttgat gacctgggcg gcgagcacga tctcgtcgaa gccgttgatg ttgtggccca 6300

cgatgtagag ttccacgaat cgcggacggc ccttgacgtg gggcagtttc ttgagctcct 6360

cgtaggtgag ctcgtcgggg tcgctgagcc cgtgctgctc gagcgcccag tcggcgagat 6420

gggggttggc gcggaggaag gaagtccaga gatccacggc cagggcggtt tgcagacggt 6480

cccggtactg acggaactgc tgcccgacgg ccatttttttc gggggtgacg cagtagaagg 6540

tgcgggggtc cccgtgccag cgatcccatt tgagctggag ggcgagatcg agggcgagct 6600

cgacgagccg gtcgtccccg gagagtttca tgaccagcat gaaggggacg agctgcttgc 6660

cgaaggaccc catccaggtg taggtttcca catcgtaggt gaggaagagc ctttcggtgc 6720

gaggatgcga gccgatgggg aagaactgga tctcctgcca ccaattggag gaatggctgt 6780

tgatgtgatg gaagtagaaa tgccgacggc gcgccgaaca ctcgtgcttg tgtttataca 6840

agcggccaca gtgctcgcaa cgctgcacgg gatgcacgtg ctgcacgagc tgtacctgag 6900

ttcctttgac gaggaatttc agtgggaagt ggagtcgtgg cgcctgcatc tcgtgctgta 6960

ctacgtcgtg gtggtcggcc tggccctctt ctgcctcgat ggtggtcatg ctgacgagcc 7020

cgcgcgggag gcaggtccag acctcggcgc gagcgggtcg gagagcgagg acgagggcgc 7080

gcaggccgga gctgtccagg gtcctgagac gctgcggagt caggtcagtg ggcagcggcg 7140

gcgcgcggtt gacttgcagg agtttttcca gggcgcgcgg gaggtccaga tggtacttga 7200

tctccaccgc gccattggtg gcgacgtcga tggcttgcag ggtcccgtgc ccctggggtg 7260

tgaccaccgt cccccgtttc ttcttgggcg gctggggcga cgggggcggt gcctcttcca 7320

tggttagaag cggcggcgag gacgcgcgcc gggcggcagg ggcggctcgg ggcccggagg 7380

caggggcggc aggggcacgt cggcgccgcg cgcgggtagg ttctggtact gcgcccggag 7440

aagactggcg tgagcgacga cgcgacggtt gacgtcctgg atctgacgcc tctgggtgaa 7500

ggccacggga cccgtgagtt tgaacctgaa agagagttcg acagaatcaa tctcggtatc 7560

gttgacggcg gcctgccgca ggatctcttg cacgtcgccc gagttgtcct ggtaggcgat 7620

ctcggtcatg aactgctcga tctcctcctc ttgaaggtct ccgcggccgg cgcgctccac 7680

ggtggccgcg aggtcgttgg agatgcggcc catgagctgc gagaaggcgt tcatgcccgc 7740

ctcgttccag acgcggctgt agaccacgac gccctcggga tcgcgggcgc gcatgaccac 7800

ctgggcgagg ttgagctcca cgtggcgcgt gaagaccgcg tagttgcaga ggcgctggta 7860

gaggtagttg agcgtggtgg cgatgtgctc ggtgacgaag aaatacatga tccagcggcg 7920

gagcggcatc tcgctgacgt cgcccagcgc ctccaaacgt tccatggcct cgtaaaagtc 7980

cacggcgaag ttgaaaaact gggagttgcg cgccgagacg gtcaactcct cctccagaag 8040

acggatgagc tcggcgatgg tggcgcgcac ctcgcgctcg aaggcccccg ggagttcctc 8100

cacttcctct tcttcctcct ccactaacat ctcttctact tcctcctcag gcggcagtgg 8160

tggcggggga gggggcctgc gtcgccggcg gcgcacgggc agacggtcga tgaagcgctc 8220

gatggtctcg ccgcgccggc gtcgcatggt ctcggtgacg gcgcgcccgt cctcgcgggg 8280

ccgcagcgtg aagacgccgc cgcgcatctc caggtggccg ggggggtccc cgttgggcag 8340

ggagagggcg ctgacgatgc atcttatcaa ttgccccgta gggactccgc gcaaggacct 8400

gagcgtctcg agatccacgg gatctgaaaa ccgctgaacg aaggcttcga gccagtcgca 8460

gtcgcaaggt aggctgagca cggtttcttc tggcgggtca tgttggttgg gagcggggcg 8520

ggcgatgctg ctggtgatga agttgaaata ggcggttctg agacggcgga tggtggcgag 8580

gagcaccagg tctttgggcc cggcttgctg gatgcgcaga cggtcggcca tgccccaggc 8640
gtggtcctga cacctggcca ggtccttgta gtagtcctgc atgagccgct ccacgggcac 8700
ctcctcctcg cccgcgcggc cgtgcatgcg cgtgagcccg aagccgcgct ggggctggac 8760
gagcgccagg tcggcgacga cgcgctcggc gaggatggct tgctggatct gggtgagggt 8820
ggtctggaag tcatcaaagt cgacgaagcg gtggtaggct ccggtgttga tggtgtagga 8880
gcagttggcc atgacggacc agttgacggt ctggtggccc ggacgcacga gctcgtggta 8940
cttgaggcgc gagtaggcgc gcgtgtcgaa gatgtagtcg ttgcaggtgc gcaccaggta 9000

ctggtagccg atgaggaagt gcggcggcgg ctggcggtag agcggccatc gctcggtggc 9060
gggggcgccg ggcgcgaggt cctcgagcat ggtgcggtgg tagccgtaga tgtacctgga 9120
catccaggtg atgccggcgg cggtggtgga ggcgcgcggg aactcgcgga cgcggttcca 9180
gatgttgcgc agcggcagga agtagttcat ggtgggcacg gtctggcccg tgaggcgcgc 9240
gcagtcgtgg atgctctata cgggcaaaaa cgaaagcggt cagcggctcg actccgtggc 9300
ctggaggcta agcgaacggg ttgggctgcg cgtgtacccc ggttcgaatc tcgaatcagg 9360
ctggagccgc agctaacgtg gtattggcac tcccgtctcg acccaagcct gcaccaaccc 9420

tccaggatac ggaggcgggt cgttttgcaa ctttttttg gaggccggat gagactagta 9480
agcgcggaaa gcggccgacc gcgatggctc gctgccgtag tctggagaag aatcgccagg 9540
gttgcgttgc ggtgtgcccc ggttcgaggc cggccggatt ccgcggctaa cgagggcgtg 9600
gctgccccgt cgtttccaag accccatagc cagccgactt ctccagttac ggagcgagcc 9660
cctcttttgt tttgtttgtt tttgccagat gcatcccgta ctgcggcaga tgcgccccca 9720
ccaccctcca ccgcaacaac agccccctcc acagccggcg cttctgcccc cgccccagca 9780
gcaacttcca gccacgaccg ccgcggccgc cgtgagcggg gctggacaga gttatgatca 9840

ccagctggcc ttggaagagg gcgaggggct ggcgcgcctg ggggcgtcgt cgccggagcg 9900
gcacccgcgc gtgcagatga aaagggacgc tcgcgaggcc tacgtgccca agcagaacct 9960
gttcagagac aggagcggcg aggagcccga ggagatgcgc gcggcccggt tccacgcggg 10020
gcgggagctg cggcgcggcc tggaccgaaa gagggtgctg agggacgagg atttcgaggc 10080
ggacgagctg acggggatca gccccgcgcg cgcgcacgtg gccgcggcca acctggtcac 10140
ggcgtacgag cagaccgtga aggaggagag caacttccaa aaatccttca acaaccacgt 10200
gcgcaccctg atcgcgcgcg aggaggtgac cctgggcctg atgcacctgt gggacctgct 10260

ggaggccatc gtgcagaacc ccaccagcaa gccgctgacg gcgcagctgt tcctggtggt 10320

gcagcatagt cgggacaacg aagcgttcag ggaggcgctg ctgaatatca ccgagcccga 10380

gggccgctgg ctcctggacc tggtgaacat tctgcagagc atcgtggtgc aggagcgcgg 10440

gctgccgctg tccgagaagc tggcggccat caacttctcg gtgctgagtt tgggcaagta 10500

ctacgctagg aagatctaca agaccccgta cgtgcccata gacaaggagg tgaagatcga 10560

cgggttttac atgcgcatga ccctgaaagt gctgaccctg agcgacgatc tgggggtgta 10620

ccgcaacgac aggatgcacc gtgcggtgag cgccagcagg cggcgcgagc tgagcgacca 10680

ggagctgatg catagtctgc agcgggccct gaccggggcc gggaccgagg gggagagcta 10740

ctttgacatg ggcgcggacc tgcactggca gcccagccgc cgggccttgg aggcggcggc 10800

aggaccctac gtagaagagg tggacgatga ggtggacgag gagggcgagt acctggaaga 10860

ctgatggcgc gaccgtattt ttgctagatg caacaacaac agccacctcc tgatcccgcg 10920

atgcgggcgg cgctgcagag ccagccgtcc ggcattaact cctcggacga ttggacccag 10980

gccatgcaac gcatcatggc gctgacgacc cgcaaccccg aagcctttag acagcagccc 11040

caggccaacc ggctctcggc catcctggag gccgtggtgc cctcgcgctc caaccccacg 11100

cacgagaagg tcctggccat cgtgaacgcg ctggtggaga acaaggccat ccgcggcgac 11160

gaggccggcc tggtgtacaa cgcgctgctg gagcgcgtgg cccgctacaa cagcaccaac 11220

gtgcagacca acctggaccg catggtgacc gacgtgcgcg aggccgtggc ccagcgcgag 11280

cggttccacc gcgagtccaa cctgggatcc atggtggcgc tgaacgcctt cctcagcacc 11340

cagcccgcca acgtgccccg gggccaggag gactacacca acttcatcag cgccctgcgc 11400

ctgatggtga ccgaggtgcc ccagagcgag gtgtaccagt ccgggccgga ctacttcttc 11460

cagaccagtc gccagggctt gcagaccgtg aacctgagcc aggctttcaa gaacttgcag 11520

ggcctgtggg gcgtgcaggc cccggtcggg gaccgcgcga cggtgtcgag cctgctgacg 11580

ccgaactcgc gcctgctgct gctgctggtg gccccccttca cggacagcgg cagcatcaac 11640

cgcaactcgt acctgggcta cctgattaac ctgtaccgcg aggccatcgg ccaggcgcac 11700

gtggacgagc agacctacca ggagatcacc cacgtgagcc gcgccctggg ccaggacgac 11760

ccgggcaacc tggaagccac cctgaacttt ttgctgacca accggtcgca gaagatcccg 11820

ccccagtacg cgctcagcac cgaggaggag cgcatcctgc gttacgtgca gcagagcgtg 11880

ggcctgttcc tgatgcagga gggggccacc cccagcgccg cgctcgacat gaccgcgcgc 11940

aacatggagc ccagcatgta cgccagcaac cgcccgttca tcaataaact gatggactac 12000

ttgcatcggg cggccgccat gaactctgac tatttcacca acgccatcct gaatccccac 12060

tggctcccgc cgccggggtt ctacacgggc gagtacgaca tgcccgaccc caatgacggg 12120

ttcctgtggg acgatgtgga cagcagcgtg ttctcccccc gaccgggtgc taacgagcgc 12180

cccttgtgga agaaggaagg cagcgaccga cgcccgtcct cggcgctgtc cggccgcgag 12240

ggtgctgccg cggcggtgcc cgaggccgcc agtcctttcc cgagcttgcc cttctcgctg 12300

aacagtatcc gcagcagcga gctgggcagg atcacgcgcc cgcgcttgct gggcgaagag 12360

gagtacttga atgactcgct gttgagaccc gagcgggaga agaacttccc caataacggg 12420

atagaaagcc tggtggacaa gatgagccgc tggaagacgt atgcgcagga gcacagggac 12480

gatccccggg cgtcgcaggg ggccacgagc cggggcagcg ccgcccgtaa acgccggtgg 12540

cacgacaggc agcggggaca gatgtgggac gatgaggact ccgccgacga cagcagcgtg 12600

ttggacttgg gtgggagtgg taacccgttc gctcacctgc gcccccgtat cgggcgcatg 12660

atgtaagaga aaccgaaaat aaatgatact caccaaggcc atggcgacca gcgtgcgttc 12720

gtttcttctc tgttgttgtt gtatctagta tgatgaggcg tgcgtacccg gagggtcctc 12780

ctccctcgta cgagagcgtg atgcagcagg cgatggcggc ggcggcgatg cagcccccgc 12840

tggaggctcc ttacgtgccc ccgcggtacc tggcgcctac ggaggggcgg aacagcattc 12900

gttactcgga gctggcaccc ttgtacgata ccacccggtt gtacctggtg gacaacaagt 12960

cggcggacat cgcctcgctg aactaccaga acgaccacag caacttcctg accaccgtgg 13020

tgcagaacaa tgacttcacc cccacggagg ccagcaccca gaccatcaac tttgacgagc 13080

gctcgcggtg gggcggccag ctgaaaacca tcatgcacac caacatgccc aacgtgaacg 13140

agttcatgta cagcaacaag ttcaaggcgc gggtgatggt ctcccgcaag acccccaatg 13200

gggtgacagt gacagaggat tatgatggta gtcaggatga gctgaagtat gaatgggtgg 13260

aatttgagct gcccgaaggc aacttctcgg tgaccatgac catcgacctg atgaacaacg 13320

ccatcatcga caattacttg gcggtggggc ggcagaacgg ggtgctggag agcgacatcg 13380

gcgtgaagtt cgacactagg aacttcaggc tgggctggga ccccgtgacc gagctggtca 13440

tgcccggggt gtacaccaac gaggctttcc atcccgatat tgtcttgctg cccggctgcg 13500

gggtggactt caccgagagc cgcctcagca acctgctggg cattcgcaag aggcagccct 13560

tccaggaagg cttccagatc atgtacgagg atctggaggg gggcaacatc cccgcgctcc 13620

tggatgtcga cgcctatgag aaaagcaagg aggatgcagc agctgaagca actgcagccg 13680

tagctaccgc ctctaccgag gtcaggggcg ataattttgc aagcgccgca gcagtggcag 13740

cggccgaggc ggctgaaacc gaaagtaaga tagtcattca gccggtggag aaggatagca 13800

agaacaggag ctacaacgta ctaccggaca agataaacac cgcctaccgc agctggtacc 13860

tagcctacaa ctatggcgac cccgagaagg gcgtgcgctc ctggacgctg ctcaccacct 13920

cggacgtcac ctgcggcgtg gagcaagtct actggtcgct gcccgacatg atgcaagacc 13980

cggtcacctt ccgctccacg cgtcaagtta gcaactaccc ggtggtgggc gccgagctcc 14040

tgcccgtcta ctccaagagc ttcttcaacg agcaggccgt ctactcgcag cagctgcgcg 14100
ccttcacctc gcttacgcac gtcttcaacc gcttccccga gaaccagatc ctcgtccgcc 14160
cgcccgcgcc caccattacc accgtcagtg aaaacgttcc tgctctcaca gatcacggga 14220
ccctgccgct gcgcagcagt atccggggag tccagcgcgt gaccgttact gacgccagac 14280
gccgcacctg cccctacgtc tacaaggccc tgggcatagt cgcgccgcgc gtcctctcga 14340
gccgcacctt ctaaatgtcc attctcatct cgcccagtaa taacaccggt tggggcctgc 14400
gcgcgcccag caagatgtac ggaggcgctc gccaacgctc cacgcaacac cccgtgcgcg 14460

tgcgcgggca cttccgcgct ccctggggcg ccctcaaggg ccgcgtgcgg tcgcgcacca 14520
ccgtcgacga cgtgatcgac caggtggtgg ccgacgcgcg caactacacc cccgccgccg 14580
cgcccgtctc caccgtggac gccgtcatcg acagcgtggt ggccgacgcg cgccggtacg 14640
cccgcgccaa gagccggcgg cggcgcatcg cccggcggca ccggagcacc cccgccatgc 14700
gcgcggcgcg agccttgctg cgcagggcca ggcgcacggg acgcagggcc atgctcaggg 14760
cggccagacg cgcggcttca ggcgccagcg ccggcaggac ccggagacgc gcggccacgg 14820
cggcggcagc ggccatcgcc agcatgtccc gcccgcggcg agggaacgtg tactgggtgc 14880

gcgacgccgc caccggtgtg cgcgtgcccg tgcgcacccg ccccccctcgc acttgaagat 14940
gttcacttcg cgatgttgat gtgtcccagc ggcgaggagg atgtccaagc gcaaattcaa 15000
ggaagagatg ctccaggtca tcgcgcctga gatctacggc cctgcggtgg tgaaggagga 15060
aagaaagccc cgcaaaatca agcgggtcaa aaaggacaaa aaggaagaag aaagtgatgt 15120
ggacggattg gtggagtttg tgcgcgagtt cgcccccccgg cggcgcgtgc agtggcgcgg 15180
gcggaaggtg caaccggtgc tgagacccgg caccaccgtg gtcttcacgc ccggcgagcg 15240
ctccggcacc gcttccaagc gctcctacga cgaggtgtac ggggatgatg atattctgga 15300

gcaggcggcc gagcgcctgg gcgagtttgc ttacggcaag cgcagccgtt ccgcaccgaa 15360
ggaagaggcg gtgtccatcc cgctggacca cggcaacccc acgccgagcc tcaagcccgt 15420
gaccttgcag caggtgctgc cgaccgcggc gccgcgccgg gggttcaagc gcgagggcga 15480
ggatctgtac cccaccatgc agctgatggt gcccaagcgc cagaagctgg aagacgtgct 15540
ggagaccatg aaggtggacc cggacgtgca gcccgaggtc aaggtgcggc ccatcaagca 15600
ggtggccccg ggcctgggcg tgcagaccgt ggacatcaag attcccacgg agcccatgga 15660
aacgcagacc gagcccatga tcaagcccag caccagcacc atggaggtgc agacggatcc 15720

ctggatgcca tcggctccta gtcgaagacc ccggcgcaag tacggcgcgg ccagcctgct 15780

gatgcccaac tacgcgctgc atccttccat catccccacg ccgggctacc gcggcacgcg 15840

cttctaccgc ggtcatacca gcagccgccg ccgcaagacc accactcgcc gccgccgtcg 15900

ccgcaccgcc gctgcaacca cccctgccgc cctggtgcgg agagtgtacc gccgcggccg 15960

cgcacctctg accctgccgc gcgcgcgcta ccacccgagc atcgccattt aaactttcgc 16020

ctgctttgca gatcaatggc cctcacatgc cgccttcgcg ttcccattac gggctaccga 16080

ggaagaaaac cgcgccgtag aaggctggcg gggaacggga tgcgtcgcca ccaccaccgg 16140

cggcggcgcg ccatcagcaa gcggttgggg ggaggcttcc tgcccgcgct gatccccatc 16200

atcgccgcgg cgatcggggc gatccccggc attgcttccg tggcggtgca ggcctctcag 16260

cgccactgag acacacttgg aaacatcttg taataaacca atggactctg acgctcctgg 16320

tcctgtgatg tgttttcgta gacagatgga agacatcaat ttttcgtccc tggctccgcg 16380

acacggcacg cggccgttca tgggcacctg gagcgacatc ggcaccagcc aactgaacgg 16440

gggcgccttc aattggagca gtctctggag cgggcttaag aatttcgggt ccacgcttaa 16500

aacctatggc agcaaggcgt ggaacagcac cacagggcag gcgctgaggg ataagctgaa 16560

agagcagaac ttccagcaga aggtggtcga tgggctcgcc tcgggcatca acggggtggt 16620

ggacctggcc aaccaggccg tgcagcggca gatcaacagc cgcctggacc cggtgccgcc 16680

cgccggctcc gtggagatgc cgcaggtgga ggaggagctg cctcccctgg acaagcgggg 16740

cgagaagcga ccccgccccg atgcggagga gacgctgctg acgcacacgg acgagccgcc 16800

cccgtacgag gaggcggtga aactgggtct gcccaccacg cggcccatcg cgcccctggc 16860

caccggggtg ctgaaacccg aaaagcccgc gaccctggac ttgcctcctc cccagccttc 16920

ccgcccctct acagtggcta agcccctgcc gccggtggcc gtggcccgcg cgcgacccgg 16980

gggcaccgcc cgccctcatg cgaactggca gagcactctg aacagcatcg tgggtctggg 17040

agtgcagagt gtgaagcgcc gccgctgcta ttaaacctac cgtagcgctt aacttgcttg 17100

tctgtgtgtg tatgtattat gtcgccgccg ccgctgtcca ccagaaggag gagtgaagag 17160

gcgcgtcgcc gagttgcaag atggccaccc catcgatgct gccccagtgg gcgtacatgc 17220

acatcgccgg acaggacgct tcggagtacc tgagtccggg tctggtgcag tttgcccgcg 17280

ccacagacac ctacttcagt ctggggaaca agtttaggaa ccccacggtg gcgcccacgc 17340

acgatgtgac caccgaccgc agccagcggc tgacgctgcg cttcgtgccc gtggaccgcg 17400

aggacaacac ctactcgtac aaagtgcgct acacgctggc cgtgggcgac aaccgcgtgc 17460

tggacatggc cagcacctac tttgacatcc gcggcgtgct ggatcggggc cctagcttca 17520

aaccctactc cggcaccgcc tacaacagtc tggcccccaa gggagcaccc aacacttgtc 17580

agtggacata taaagccgat ggtgaaactg ccacagaaaa aacctataca tatggaaatg 17640

cacccgtgca gggcattaac atcacaaaag atggtattca acttggaact gacaccgatg 17700

atcagccaat ctacgcagat aaaacctatc agcctgaacc tcaagtgggt gatgctgaat 17760

ggcatgacat cactggtact gatgaaaagt atggaggcag agctcttaag cctgatacca 17820

aaatgaagcc ttgttatggt tcttttgcca agcctactaa taaagaagga ggtcaggcaa 17880

atgtgaaaac aggaacaggc actactaaag aatatgacat agacatggct ttctttgaca 17940

acagaagtgc ggctgctgct ggcctagctc cagaaattgt tttgtatact gaaaatgtgg 18000

atttggaaac tccagatacc catattgtat acaaagcagg cacagatgac agcagctctt 18060

ctattaattt gggtcagcaa gccatgccca acagacctaa ctacattggt ttcagagaca 18120

actttatcgg gctcatgtac tacaacagca ctggcaatat gggggtgctg gccggtcagg 18180

cttctcagct gaatgctgtg gttgacttgc aagacagaaa caccgagctg tcctaccagc 18240

tcttgcttga ctctctgggt gacagaaccc ggtatttcag tatgtggaat caggcggtgg 18300

acagctatga tcctgatgtg cgcattattg aaaatcatgg tgtggaggat gaacttccca 18360

actattgttt ccctctggat gctgttggca gaacagatac ttatcaggga attaaggcta 18420

atggaactga tcaaaccaca tggaccaaag atgacagtgt caatgatgct aatgagatag 18480

gcaagggtaa tccattcgcc atggaaatca acatccaagc caacctgtgg aggaacttcc 18540

tctacgccaa cgtggccctg tacctgcccg actcttacaa gtacacgccg gccaatgtta 18600

ccctgcccac caacaccaac acctacgatt acatgaacgg ccgggtggtg gcgccctcgc 18660

tggtggactc ctacatcaac atcggggcgc gctggtcgct ggatcccatg gacaacgtga 18720

accccttcaa ccaccaccgc aatgcggggc tgcgctaccg ctccatgctc ctgggcaacg 18780

ggcgctacgt gcccttccac atccaggtgc cccagaaatt tttcgccatc aagagcctcc 18840

tgctcctgcc cgggtcctac acctacgagt ggaacttccg caaggacgtc aacatgatcc 18900

tgcagagctc cctcggcaac gacctgcgca cggacggggc ctccatctcc ttcaccagca 18960

tcaacctcta cgccaccttc ttccccatgg cgcacaacac ggcctccacg ctcgaggcca 19020

tgctgcgcaa cgacaccaac gaccagtcct tcaacgacta cctctcggcg gccaacatgc 19080

tctaccccat cccggccaac gccaccaacg tgcccatctc catcccctcg cgcaactggg 19140

ccgccttccg cggctggtcc ttcacgcgtc tcaagaccaa ggagacgccc tcgctgggct 19200

ccgggttcga cccctacttc gtctactcgg gctccatccc ctacctcgac ggcaccttct 19260

acctcaacca caccttcaag aaggtctcca tcaccttcga ctcctccgtc agctggcccg 19320

gcaacgaccg gctcctgacg cccaacgagt tcgaaatcaa gcgcaccgtc gacggcgagg 19380

gctacaacgt ggcccagtgc aacatgacca aggactggtt cctggtccag atgctggccc 19440

actacaacat cggctaccag ggcttctacg tgcccgaggg ctacaaggac cgcatgtact 19500

ccttcttccg caacttccag cccatgagcc gccaggtggt ggacgaggtc aactacaagg 19560
actaccaggc cgtcaccctg gcctaccagc acaacaactc gggcttcgtc ggctacctcg 19620
cgcccaccat gcgccagggc cagccctacc ccgccaacta cccctacccg ctcatcggca 19680
agagcgccgt caccagcgtc acccagaaaa agttcctctg cgacagggtc atgtggcgca 19740
tccccttctc cagcaacttc atgtccatgg gcgcgctcac cgacctcggc cagaacatgc 19800
tctatgccaa ctccgcccac gcgctagaca tgaatttcga agtcgacccc atggatgagt 19860
ccacccttct ctatgttgtc ttcgaagtct tcgacgtcgt ccgagtgcac cagccccacc 19920

gcggcgtcat cgaggccgtc tacctgcgca ccccttctc ggccggtaac gccaccacct 19980
aagctcttgc ttcttgcaag ccatggccgc gggctccggc gagcaggagc tcagggccat 20040
catccgcgac ctgggctgcg ggccctactt cctgggcacc ttcgataagc gcttcccggg 20100
attcatggcc ccgcacaagc tggcctgcgc catcgtcaac acggccggcc gcgagaccgg 20160
gggcgagcac tggctggcct tcgcctggaa cccgcgctcg aacacctgct acctcttcga 20220
ccccttcggg ttctcggacg agcgcctcaa gcagatctac cagttcgagt acgagggcct 20280
gctgcgccgc agcgccctgg ccaccgagga ccgctgcgtc accctggaaa agtccaccca 20340

gaccgtgcag ggtccgcgct cggccgcctg cgggctcttc tgctgcatgt tcctgcacgc 20400
cttcgtgcac tggcccgacc gccccatgga caagaacccc accatgaact tgctgacggg 20460
ggtgcccaac ggcatgctcc agtcgcccca ggtggaaccc accctgcgcc gcaaccagga 20520
ggcgctctac cgcttcctca actcccactc cgcctacttt cgctcccacc gcgcgcgcat 20580
cgagaaggcc accgccttcg accgcatgaa tcaagacatg taaaccgtgt gtgtatgtta 20640
aatgtcttta ataaacagca ctttcatgtt acacatgcat ctgagatgat ttatttagaa 20700
atcgaaaggg ttctgccggg tctcggcatg gcccgcgggc agggacacgt tgcggaactg 20760

gtacttggcc agccacttga actcggggat cagcagtttg ggcagcgggg tgtcggggaa 20820
ggagtcggtc cacagcttcc gcgtcagttg cagggcgccc agcaggtcgg gcgcggagat 20880
cttgaaatcg cagttgggac ccgcgttctg cgcgcgggag ttgcggtaca cggggttgca 20940
gcactggaac accatcaggg ccgggtgctt cacgctcgcc agcaccgtcg cgtcggtgat 21000
gctctccacg tcgaggtcct cggcgttggc catcccgaag ggggtcatct tgcaggtctg 21060
ccttcccatg gtgggcacgc acccgggctt gtggttgcaa tcgcagtgca gggggatcag 21120
catcatctgg gcctggtcgg cgttcatccc cgggtacatg gccttcatga aagcctccaa 21180

ttgcctgaac gcctgctggg ccttggctcc ctcggtgaag aagaccccgc aggacttgct 21240

agagaactgg ttggtggcgc acccggcgtc gtgcacgcag cagcgcgcgt cgttgttggc 21300

cagctgcacc acgctgcgcc cccagcggtt ctgggtgatc ttggcccggt cggggttctc 21360

cttcagcgcg cgctgcccgt tctcgctcgc cacatccatc tcgatcatgt gctccttctg 21420

gatcatggtg gtcccgtgca ggcaccgcag cttgccctcg gcctcggtgc acccgtgcag 21480

ccacagcgcg cacccggtgc actcccagtt cttgtgggcg atctgggaat gcgcgtgcac 21540

gaagccctgc aggaagcggc ccatcatggt ggtcagggtc ttgttgctag tgaaggtcag 21600

cggaatgccg cggtgctcct cgttgatgta caggtggcag atgcggcggt acacctcgcc 21660

ctgctcgggc atcagctgga agttggcttt caggtcggtc tccacgcggt agcggtccat 21720

cagcatagtc atgatttcca tacccttctc ccaggccgag acgatgggca ggctcatagg 21780

gttcttcacc atcatcttag cgctagcagc cgcggccagg gggtcgctct cgtccagggt 21840

ctcaaagctc cgcttgccgt ccttctcggt gatccgcacc ggggggtagc tgaagcccac 21900

ggccgccagc tcctcctcgg cctgtctttc gtcctcgctg tcctggctga cgtcctgcag 21960

gaccacatgc ttggtcttgc ggggtttctt cttgggcggc agcggcggcg gagatgttgg 22020

agatggcgag ggggagcgcg agttctcgct caccactact atctcttcct cttcttggtc 22080

cgaggccacg cggcggtagg tatgtctctt cgggggcaga ggcggaggcg acgggctctc 22140

gccgccgcga cttggcggat ggctggcaga gcccccttccg cgttcggggg tgcgctcccg 22200

gcggcgctct gactgacttc ctccgcggcc ggccattgtg ttctcctagg gaggaacaac 22260

aagcatggag actcagccat cgccaacctc gccatctgcc cccaccgccg acgagaagca 22320

gcagcagcag aatgaaagct taaccgcccc gccgcccagc cccgccacct ccgacgcggc 22380

cgtcccagac atgcaagaga tggaggaatc catcgagatt gacctgggct atgtgacgcc 22440

cgcggagcac gaggaggagc tggcagtgcg cttttcacaa gaagagatac accaagaaca 22500

gccagagcag gaagcagaga atgagcagag tcaggctggg ctcgagcatg acggcgacta 22560

cctccacctg agcgggggggg aggacgcgct catcaagcat ctggcccggc aggccaccat 22620

cgtcaaggat gcgctgctcg accgcaccga ggtgcccctc agcgtggagg agctcagccg 22680

cgcctacgag ttgaacctct tctcgccgcg cgtgcccccc aagcgccagc ccaatggcac 22740

ctgcgagccc aacccgcgcc tcaacttcta cccggtcttc gcggtgcccg aggccctggc 22800

cacctaccac atctttttca agaaccaaaa gatccccgtc tcctgccgcg ccaaccgcac 22860

ccgcgccgac gccctttca acctgggtcc cggcgcccgc ctacctgata tcgcctcctt 22920

ggaagaggtt cccaagatct tcgagggtct gggcagcgac gagactcggg ccgcgaacgc 22980

tctgcaagga gaaggaggag agcatgagca ccacagcgcc ctggtcgagt tggaaggcga 23040

caacgcgcgg ctggcggtgc tcaaacgcac ggtcgagctg acccatttcg cctacccggc 23100

tctgaacctg ccccccaaag tcatgagcgc ggtcatggac caggtgctca tcaagcgcgc 23160

gtcgcccatc tccgaggacg agggcatgca agactccgag gagggcaagc ccgtggtcag 23220

cgacgagcag ctggcccggt ggctgggtcc taatgctagt ccccagagtt tggaagagcg 23280

gcgcaaactc atgatggccg tggtcctggt gaccgtggag ctggagtgcc tgcgccgctt 23340

cttcgccgac gcggagaccc tgcgcaaggt cgaggagaac ctgcactacc tcttcaggca 23400

cgggttcgtg cgccaggcct gcaagatctc caacgtggag ctgaccaacc tggtctccta 23460

catgggcatc ttgcacgaga accgcctggg gcagaacgtg ctgcacacca ccctgcgcgg 23520

ggaggcccgg cgcgactaca tccgcgactg cgtctacctc tacctctgcc acacctggca 23580

gacgggcatg ggcgtgtggc agcagtgtct ggaggagcag aacctgaaag agctctgcaa 23640

gctcctgcag aagaacctca agggtctgtg gaccgggttc gacgagcgca ccaccgcctc 23700

ggacctggcc gacctcattt tccccgagcg cctcaggctg acgctgcgca acggcctgcc 23760

cgactttatg agccaaagca tgttgcaaaa ctttcgctct ttcatcctcg aacgctccgg 23820

aatcctgccc gccacctgct ccgcgctgcc ctcggacttc gtgccgctga ccttccgcga 23880

gtgccccccg ccgctgtgga gccactgcta cctgctgcgc ctggccaact acctggccta 23940

ccactcggac gtgatcgagg acgtcagcgg cgagggcctg ctcgagtgcc actgccgctg 24000

caacctctgc acgccgcacc gctccctggc ctgcaacccc cagctgctga gcgagaccca 24060

gatcatcggc accttcgagt tgcaagggcc cagcgaaggc gagggttcag ccgccaaggg 24120

gggtctgaaa ctcaccccgg ggctgtggac ctcggcctac ttgcgcaagt tcgtgcccga 24180

ggactaccat cccttcgaga tcaggttcta cgaggaccaa tcccatccgc ccaaggccga 24240

gctgtcggcc tgcgtcatca cccaggggggc gatcctggcc caattgcaag ccatccagaa 24300

atcccgccaa gaattcttgc tgaaaaaggg ccgcggggtc tacctcgacc cccagaccgg 24360

tgaggagctc aaccccggct tcccccagga tgccccgagg aaacaagaag ctgaaagtgg 24420

agctgccgcc cgtggaggat ttggaggaag actgggagaa cagcagtcag gcagaggagg 24480

aggagatgga ggaagactgg gacagcactc aggcagagga ggacagcctg caagacagtc 24540

tggaggaaga cgaggaggag gcagaggagg aggtggaaga agcagccgcc gccagaccgt 24600

cgtcctcggc gggggagaaa gcaagcagca cggataccat ctccgctccg ggtcggggtc 24660

ccgctcgacc acacagtaga tgggacgaga ccggacgatt cccgaacccc accacccaga 24720

ccggtaagaa ggagcggcag ggatacaagt cctggcgggg gcacaaaaac gccatcgtct 24780

cctgcttgca ggcctgcggg ggcaacatct ccttcacccg gcgctacctg ctcttccacc 24840

gcggggtgaa ctttccccgc aacatcttgc attactaccg tcacctccac agcccctact 24900

acttccaaga agaggcagca gcagcagaaa aagaccagca gaaaaccagc agctagaaaa 24960

tccacagcgg cggcagcagg tggactgagg atcgcggcga acgagccggc gcaaacccgg 25020
gagctgagga accggatctt tcccaccctc tatgccatct tccagcagag tcgggggcag 25080
gagcaggaac tgaaagtcaa gaaccgttct ctgcgctcgc tcacccgcag ttgtctgtat 25140
cacaagagcg aagaccaact tcagcgcact ctcgaggacg ccgaggctct cttcaacaag 25200
tactgcgcgc tcactcttaa agagtagccc gcgcccgccc agtcgcagaa aaaggcggga 25260
attacgtcac ctgtgccctt cgccctagcc gcctccaccc atcatcatga gcaaagagat 25320
tcccacgcct tacatgtgga gctaccagcc ccagatgggc ctggccgccg gtgccgccca 25380

ggactactcc acccgcatga attggctcag cgccgggccc gcgatgatct cacgggtgaa 25440
tgacatccgc gcccaccgaa accagatact cctagaacag tcagcgctca ccgccacgcc 25500
ccgcaatcac ctcaatccgc gtaattggcc cgccgccctg gtgtaccagg aaattcccca 25560
gcccacgacc gtactacttc cgcgagacgc ccaggccgaa gtccagctga ctaactcagg 25620
tgtccagctg gcgggcggcg ccaccctgtg tcgtcaccgc cccgctcagg gtataaagcg 25680
gctggtgatc cggggcagag gcacacagct caacgacgag gtggtgagct cttcgctggg 25740
tctgcgacct gacggagtct tccaactcgc cggatcgggg agatcttcct tcacgcctcg 25800

tcaggccgtc ctgactttgg agagttcgtc ctcgcagccc cgctcgggtg gcatcggcac 25860
tctccagttc gtggaggagt tcactccctc ggtctacttc aaccccttct ccggctcccc 25920
cggccactac ccggacgagt tcatcccgaa cttcgacgcc atcagcgagt cggtggacgg 25980
ctacgattga atgtcccatg gtggcgcagc tgacctagct cggcttcgac acctggacca 26040
ctgccgccgc ttccgctgct tcgctcggga tctcgccgag tttgcctact ttgagctgcc 26100
cgaggagcac cctcagggcc cggcccacgg agtgcggatc gtcgtcgaag ggggcctcga 26160
ctcccacctg cttcggatct tcagccagcg tccgatcctg gtcgagcgcg agcaaggaca 26220

gacccttctg actctgtact gcatctgcaa ccaccccggc ctgcatgaaa gtctttgttg 26280
tctgctgtgt actgagtata ataaaagctg agatcagcga ctactccgga cttccgtgtg 26340
ttcctgaatc catcaaccag tctttgttct tcaccgggaa cgagaccgag ctccagctcc 26400
agtgtaagcc ccacaagaag tacctcacct ggctgttcca gggctccccg atcgccgttg 26460
tcaaccactg cgacaacgac ggagtcctgc tgagcggccc tgccaacctt actttttcca 26520
cccgcagaag caagctccag ctcttccaac ccttcctccc cgggacctat cagtgcgtct 26580
cgggaccctg ccatcacacc ttccacctga tcccgaatac cacagcgtcg ctccccgcta 26640

ctaacaacca aactaacctc caccaacgcc accgtcgcga cggccacaat acatgcccat 26700

attagactat gaggccgagc cacagcgacc catgctcccc gctattagtt acttcaatct 26760

aaccggcgga gatgactgac ccactggcca acaacaacgt caacgacctt ctcctggaca 26820

tggacggccg cgcctcggag cagcgactcg cccaacttcg cattcgccag cagcaggaga 26880

gagccgtcaa ggagctgcag gatgcggtgg ccatccacca gtgcaagaga ggcatcttct 26940

gcctggtgaa acaggccaag atctcctacg aggtcactcc aaacgaccat cgcctctcct 27000

acgagctcct gcagcagcgc cagaagttca cctgcctggt cggagtcaac cccatcgtca 27060

tcacccagca gtctggcgat accaaggggt gcatccactg ctcctgcgac tcccccgact 27120

gcgtccacac tctgatcaag accctctgcg gcctccgcga cctcctcccc atgaactaat 27180

cacccccttа tccagtgaaa taaagatcat attgatgatg attttacaga aataaaaaat 27240

aatcatttga tttgaaataa agatacaatc atattgatga tttgagttta acaaaaaaat 27300

aaagaatcac ttacttgaaa tctgatacca ggtctctgtc catgttttct gccaacacca 27360

cttcactccc ctcttcccag ctctggtact gcaggccccg gcgggctgca aacttcctcc 27420

acacgctgaa ggggatgtca aattcctcct gtccctcaat cttcatttta tcttctatca 27480

gatgtccaaa aagcgcgtcc gggtggatga tgacttcgac cccgtctacc cctacgatgc 27540

agacaacgca ccgaccgtgc ccttcatcaa ccccccccttc gtctcttcag atggattcca 27600

agagaagccc ctgggggtgt tgtccctgcg actggccgac cccgtcacca ccaagaacgg 27660

ggaaatcacc ctcaagctgg gagaggggggt ggacctcgat tcctcgggaa aactcatctc 27720

caacacggcc accaaggccg ccgcccctct cagtttttcc aacaacacca tttcccttaa 27780

catggatcac ccctttttaca ctaaagatgg aaaattatcc ttacaagttt ctccaccatt 27840

aaatatactg agaacaagca ttctaaacac actagcttta ggttttggat caggtttagg 27900

actccgtggc tctgccttgg cagtacagtt agtctctcca cttacatttg atactgatgg 27960

aaacataaag cttaccttag acagaggttt gcatgttaca acaggagatg caattgaaag 28020

caacataagc tgggctaaag gtttaaaatt tgaagatgga gccatagcaa ccaacattgg 28080

aaatgggtta gagtttggaa gcagtagtac agaaacaggt gttgatgatg cttacccaat 28140

ccaagttaaa cttggatctg gccttagctt tgacagtaca ggagccataa tggctggtaa 28200

caaagaagac gataaactca ctttgtggac aacacctgat ccatcaccaa actgtcaaat 28260

actcgcagaa aatgatgcaa aactaacact ttgcttgact aaatgtggta gtcaaatact 28320

ggccactgtg tcagtcttag ttgtaggaag tggaaaccta aaccccatta ctggcaccgt 28380

aagcagtgct caggtgtttc tacgttttga tgcaaacggt gttcttttaa cagaacattc 28440

tacactaaaa aaatactggg ggtataggca gggagatagc atagatggca ctccatatac 28500

caatgctgta ggattcatgc ccaatttaaa agcttatcca aagtcacaaa gttctactac 28560

taaaaataat atagtagggc aagtatacat gaatggagat gtttcaaaac ctatgcttct 28620

cactataacc ctcaatggta ctgatgacag caacagtaca tattcaatgt cattttcata 28680

cacctggact aatggaagct atgttggagc aacatttggg gctaactctt ataccttctc 28740

atacatcgcc caagaatgaa cactgtatcc caccctgcat gccaaccctt cccaccccac 28800

tctgtggaac aaactctgaa acacaaaata aaataaagtt caagtgtttt attgattcaa 28860

cagttttaca ggattcgagc agttatttttt cctccaccct cccaggacat ggaatacacc 28920

accctctccc cccgcacagc cttgaacatc tgaatgccat tggtgatgga catgcttttg 28980

gtctccacgt tccacacagt ttcagagcga gccagtctcg ggtcggtcag ggagatgaaa 29040

ccctccgggc actcccgcat ctgcacctca cagctcaaca gctgaggatt gtcctcggtg 29100

gtcgggatca cggttatctg gaagaagcag aagagcggcg gtgggaatca tagtccgcga 29160

acgggatcgg ccggtggtgt cgcatcaggc cccgcagcag tcgctgccgc cgccgctccg 29220

tcaagctgct gctcaggggg tccgggtcca gggactccct cagcatgatg cccacggccc 29280

tcagcatcag tcgtctggtg cggcgggcgc agcagcgcat gcggatctcg ctcaggtcgc 29340

tgcagtacgt gcaacacaga accaccaggt tgttcaacag tccatagttc aacacgctcc 29400

agccgaaact catcgcggga aggatgctac ccacgtggcc gtcgtaccag atcctcaggt 29460

aaatcaagtg gtgccccctc cagaacacgc tgcccacgta catgatctcc ttgggcatgt 29520

ggcggttcac cacctcccgg taccacatca ccctctggtt gaacatgcag ccccggatga 29580

tcctgcggaa ccacagggcc agcaccgccc cgcccgccat gcagcgaaga gaccccgggt 29640

cccggcaatg gcaatggagg acccaccgct cgtacccgtg gatcatctgg gagctgaaca 29700

agtctatgtt ggcacagcac aggcatatgc tcatgcatct cttcagcact ctcaactcct 29760

cgggggtcaa aaccatatcc cagggcacgg ggaactcttg caggacagcg aaccccgcag 29820

aacagggcaa tcctcgcaca gaacttacat tgtgcatgga cagggtatcg caatcaggca 29880

gcaccgggtg atcctccacc agagaagcgc gggtctcggt ctcctcacag cgtggtaagg 29940

gggccggccg atacgggtga tggcgggacg cggctgatcg tgttcgcgac cgtgtcatga 30000

tgcagttgct ttcggacatt ttcgtacttg ctgtagcaga acctggtccg ggcgctgcac 30060

accgatcgcc ggcggcggtc tcggcgcttg gaacgctcgg tgttgaaatt gtaaaacagc 30120

cactctctca gaccgtgcag cagatctagg gcctcaggag tgatgaagat cccatcatgc 30180

ctgatggctc tgatcacatc gaccaccgtg gaatgggcca gacccagcca gatgatgcaa 30240

ttttgttggg tttcggtgac ggcgggggag ggaagaacag gaagaaccat gattaacttt 30300

taatccaaac ggtctcggag tacttcaaaa tgaagatcgc ggagatggca cctctcgccc 30360

ccgctgtgtt ggtggaaaat aacagccagg tcaaaggtga tacggttctc gagatgttcc 30420

acggtggctt ccagcaaagc ctccacgcgc acatccagaa acaagacaat agcgaaagcg 30480
ggagggttct ctaattcctc aatcatcatg ttacactcct gcaccatccc cagataattt 30540
tcatttttcc agccttgaat gattcgaact agttcgtgag gtaaatccaa gccagccatg 30600
ataaagagct cgcgcagagc gccctccacc ggcattctta agcacaccct cataattcca 30660
agatattctg ctcctggttc acctgcagca gattgacaag cggaatatca aaatctctgc 30720
cgcgatccct gagctcctcc ctcagcaata actgtaagta ctctttcata tcctctccga 30780
aatttttagc cataggacca ccaggaataa gattagggca agccacagta cagataaacc 30840

gaagtcctcc ccagtgagca ttgccaaatg caagactgct ataagcatgc tggctagacc 30900
cggtgatatc ttccagataa ctggacagaa aatcgcccag gcaattttta agaaaatcaa 30960
caaaagaaaa atcctccagg tggacgttta gagcctcggg aacaacgatg aagtaaatgc 31020
aagcggtgcg ttccagcatg gttagttagc tgatctgtag aaaaaacaaa aatgaacatt 31080
aaaccatgct agcctggcga acaggtgggt aaatcgttct ctccagcacc aggcaggcca 31140
cggggtctcc ggcgcgaccc tcgtaaaaat tgtcgctatg attgaaaacc atcacagaga 31200
gacgttcccg gtggccggcg tgaatgattc gacaagatga atacaccccc ggaacattgg 31260

cgtccgcgag tgaaaaaaag cgcccgagga agcaataagg cactacaatg ctcagtctca 31320
agtccagcaa agcgatgcca tgcggatgaa gcacaaaatt ctcaggtgcg tacaaaatgt 31380
aattactccc ctcctgcaca ggcagcaaag cccccgatcc ctccaggtac acatacaaag 31440
cctcagcgtc catagcttac cgagcagcag cacacaacag gcgcaagagt cagagaaagg 31500
ctgagctcta acctgtccac ccgctctctg ctcaatatat agcccagatc tacactgacg 31560
taaaggccaa agtctaaaaa tacccgccaa ataatcacac acgcccagca cacgcccaga 31620
aaccggtgac acactcaaaa aaatacgcgc acttcctcaa acgcccaaaa ctgccgtcat 31680

ttccgggttc ccacgctacg tcatcaaaac acgactttca aattccgtcg accgttaaaa 31740
acgtcacccg ccccgcccct aacggtcgcc cgtctctcag ccaatcagcg ccccgcatcc 31800
ccaaattcaa acacctcatt tgcatattaa cgcgcacaaa aagtttgagg tatattattg 31860
atgatgg 31867

<210> 12

<211> 32788

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 12

ccatcttcaa taatatacct caaacttttt gtgcgcgtta atatgcaaat gaggcgtttg 60

aatttgggga ggaagggcgg tgattggtcg agggatgagc gaccgttagg ggcggggcga 120

gtgacgtttt gatgacgtgg ttgcgaggag gagccagttt gcaagttctc gtgggaaaag 180

tgacgtcaaa cgaggtgtgg tttgaacacg gaaatactca attttcccgc gctctctgac 240

aggaaatgag gtgtttctgg gcggatgcaa gtgaaaacgg gccattttcg cgcgaaaact 300

gaatgaggaa gtgaaaatct gagtaatttc gcgtttatgg cagggaggag tatttgccga 360

gggccgagta gactttgacc gattacgtgg gggtttcgat taccgtgttt ttcacctaaa 420

tttccgcgta cggtgtcaaa gtccggtgtt tttacgtagg tgtcagctga tcgccagggt 480

atttaaacct gcgctctcca gtcaagaggc cactcttgag tgccagcgag aagagttttc 540

tcctccgcgc cgcgagtcag atctacactt tgaaagtagg gataacaggg taatgacatt 600

gattattgac tagttgttaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 660

tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 720

cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 780

attgacgtca atgggtggag tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 840

atcatatgcc aagtccgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 900

atgcccagta catgacctta cgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 960

tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacaccaa tgggcgtgga tagcggtttg 1020

actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 1080

aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta ataaccccgc cccgttgacg caaatgggcg 1140

gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg 1200

cctggaacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga cagcgatcgc gccaccatgg 1260

ccgggatgtt ccaggcactg tccgaaggct gcacacccta tgatattaac cagatgctga 1320

atgtcctggg agaccaccag gtctctggcc tggagcagct ggagagcatc atcaacttcg 1380

agaagctgac cgagtggaca agctccaatg tgatgcctat cctgtcccca ctgaccaagg 1440

gcatcctggg cttcgtgttt accctgacag tgccttctga gcggggcctg tcttgcatca 1500

gcgaggcaga cgcaaccaca ccagagtccg ccaatctggg cgaggagatc ctgtctcagc 1560

tgtacctgtg gccccgggtg acatatcact ccccttctta cgcctatcac cagttcgagc 1620

ggagagccaa gtacaagaga cacttcccag gctttggcca gtctctgctg ttcggctacc 1680

ccgtgtacgt gttcggcgat tgcgtgcagg gcgactggga tgccatccgg tttagatact 1740

gcgcaccacc tggatatgca ctgctgaggt gtaacgacac caattattcc gccctgctgg 1800
cagtgggcgc cctggagggc cctcgcaatc aggattggct gggcgtgcca aggcagctgg 1860
tgacacgcat gcaggccatc cagaacgcag gcctgtgcac cctggtggca atgctggagg 1920
agacaatctt ctggctgcag gcctttctga tggccctgac cgacagcggc cccaagacaa 1980
acatcatcgt ggattcccag tacgtgatgg gcatctccaa gccttctttc caggagtttg 2040
tggactggga gaacgtgagc ccagagctga attccaccga tcagccattc tggcaggcag 2100
gaatcctggc aaggaacctg gtgcctatgg tggccacagt gcagggccag aatctgaagt 2160

accagggcca gagcctggtc atcagcgcct ccatcatcgt gtttaacctg ctggagctgg 2220
agggcgacta tcgggacgat ggcaacgtgt gggtgcacac cccactgagc cccagaacac 2280
tgaacgcctg ggtgaaggcc gtggaggaga agaagggcat cccagtgcac ctggagctgg 2340
cctccatgac caatatggag ctgatgtcta gcatcgtgca ccagcaggtg aggacatacg 2400
gacccgtgtt catgtgcctg ggaggcctgc tgaccatggt ggcaggagcc gtgtggctga 2460
cagtgcgggt gctggagctg ttcagagccg cccagctggc caacgatgtg gtgctgcaga 2520
tcatggagct gtgcggagca gcctttcgcc aggtgtgcca caccacagtg ccatggccca 2580

atgcctccct gacccccaag tggaacaatg agacaacaca gcctcagatc gccaactgta 2640
gcgtgtacga cttcttcgtg tggctgcact actatagcgt gagggatacc ctgtggcccc 2700
gcgtgacata ccacatgaat aagtacgcct atcacatgct ggagaggcgc gccaagtata 2760
agagaggccc tggcccaggc gcaaagtttg tggcagcatg gaccctgaag gccgccgccg 2820
gccccggccc cggccagtat atcaaggcta acagtaagtt cattggaatc acagagctgg 2880
gacccggacc tggataatga gtttaaactc ccatttaaat gtgagggtta atgcttcgag 2940
cagacatgat aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa 3000

aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca 3060
ataaacaagt taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggagatgt 3120
gggaggtttt ttaaagcaag taaaacctct acaaatgtgg taaaataact ataacggtcc 3180
taaggtagcg agtgagtagt gttctggggc gggggaggac ctgcatgagg gccagaataa 3240
ctgaaatctg tgcttttctg tgtgttgcag cagcatgagc ggaagcggct cctttgaggg 3300
aggggtattc agcccttatc tgacggggcg tctcccctcc tgggcgggag tgcgtcagaa 3360
tgtgatggga tccacggtgg acggccggcc cgtgcagccc gcgaactctt caaccctgac 3420

ctatgcaacc ctgagctctt cgtcgttgga cgcagctgcc gccgcagctg ctgcatctgc 3480

cgccagcgcc gtgcgcggaa tggccatggg cgccggctac tacggcactc tggtggccaa 3540

ctcgagttcc accaataatc ccgccagcct gaacgaggag aagctgttgc tgctgatggc 3600

ccagctcgag gccttgaccc agcgcctggg cgagctgacc cagcaggtgg ctcagctgca 3660

ggagcagacg cgggccgcgg ttgccacggt gaaatccaaa taaaaaatga atcaataaat 3720

aaacggagac ggttgttgat tttaacacag agtctgaatc tttatttgat ttttcgcgcg 3780

cggtaggccc tggaccaccg gtctcgatca ttgagcaccc ggtggatctt ttccaggacc 3840

cggtagaggt gggcttggat gttgaggtac atgggcatga gcccgtcccg ggggtggagg 3900

tagctccatt gcagggcctc gtgctcgggg gtggtgttgt aaatcaccca gtcatagcag 3960

gggcgcaggg catggtgttg cacaatatct ttgaggagga gactgatggc cacgggcagc 4020

cctttggtgt aggtgtttac aaatctgttg agctgggagg gatgcatgcg gggggagatg 4080

aggtgcatct tggcctggat cttgagattg gcgatgttac cgcccagatc ccgcctgggg 4140

ttcatgttgt gcaggaccac cagcacggtg tatccggtgc acttggggaa tttatcatgc 4200

aacttggaag ggaaggcgtg aaagaatttg gcgacgcctt tgtgcccgcc caggttttcc 4260

atgcactcat ccatgatgat ggcgatgggc ccgtgggcgg cggcctgggc aaagacgttt 4320

cgggggtcgg acacatcata gttgtggtcc tgggtgaggt catcataggc cattttaatg 4380

aatttggggc ggagggtgcc ggactggggg acaaaggtac cctcgatccc gggggcgtag 4440

ttcccctcac agatctgcat ctcccaggct ttgagctcgg agggggggat catgtccacc 4500

tgcggggcga taaagaacac ggtttccggg gcgggggaga tgagctgggc cgaaagcaag 4560

ttccggagca gctgggactt gccgcagccg gtggggccgt agatgacccc gatgaccggc 4620

tgcaggtggt agttgaggga gagacagctg ccgtcctccc ggaggagggg ggccacctcg 4680

ttcatcatct cgcgcacgtg catgttctcg cgcaccagtt ccgccaggag gcgctctccc 4740

cccagggata ggagctcctg gagcgaggcg aagtttttca gcggcttgag tccgtcggcc 4800

atgggcattt tggagagggt ttgttgcaag agttccaggc ggtcccagag ctcggtgatg 4860

tgctctacgg catctcgatc cagcagacct cctcgtttcg cgggttggga cggctgcggg 4920

agtagggcac cagacgatgg gcgtccagcg cagccagggt ccggtccttc cagggtcgca 4980

gcgtccgcgt cagggtggtc tccgtcacgg tgaaggggtg cgcgccgggc tgggcgcttg 5040

cgagggtgcg cttcaggctc atccggctgg tcgaaaaccg ctcccgatcg gcgccctgcg 5100

cgtcggccag gtagcaattg accatgagtt cgtagttgag cgcctcggcc gcgtggcctt 5160

tggcgcggag cttacctttg gaagtctgcc cgcaggcggg acagaggagg gacttgaggg 5220

cgtagagctt gggggcgagg aagacggact cgggggcgta ggcgtccgcg ccgcagtggg 5280

cgcagacggt ctcgcactcc acgagccagg tgaggtcggg ctggtcgggg tcaaaaacca 5340

gtttcccgcc gttctttttg atgcgtttct tacctttggt ctccatgagc tcgtgtcccc 5400

gctgggtgac aaagaggctg tccgtgtccc cgtagaccga ctttatgggc cggtcctcga 5460

gcggtgtgcc gcggtcctcc tcgtagagga accccgccca ctccgagacg aaagcccggg 5520

tccaggccag cacgaaggag gccacgtggg acgggtagcg gtcgttgtcc accagcgggt 5580

ccacctttc cagggtatgc aaacacatgt ccccctcgtc cacatccagg aaggtgattg 5640

gcttgtaagt gtaggccacg tgaccggggg tcccggccgg gggggtataa aagggtgcgg 5700

gtccctgctc gtcctcactg tcttccggat cgctgtccag gagcgccagc tgttggggta 5760

ggtattccct ctcgaaggcg ggcatgacct cggcactcag gttgtcagtt tctagaaacg 5820

aggaggattt gatattgacg gtgccggcgg agatgccttt caagagcccc tcgtccatct 5880

ggtcagaaaa gacgatcttt ttgttgtcga gcttggtggc gaaggagccg tagagggcgt 5940

tggagaggag cttggcgatg gagcgcatgg tctggttttt ttccttgtcg gcgcgctcct 6000

tggcggcgat gttgagctgc acgtactcgc gcgccacgca cttccattcg gggaagacgg 6060

tggtcagctc gtcgggcacg attctgacct gccagccccg attatgcagg gtgatgaggt 6120

ccacactggt ggccacctcg ccgcgcaggg gctcattagt ccagcagagg cgtccgccct 6180

tgcgcgagca gaaggggggc agggggtcca gcatgacctc gtcgggggggg tcggcatcga 6240

tggtgaagat gccgggcagg aggtcggggt caaagtagct gatggaagtg gccagatcgt 6300

ccagggcagc ttgccattcg cgcacggcca gcgcgctctc gtagggactg aggggcgtgc 6360

cccagggcat gggatgggta agcgcggagg cgtacatgcc gcagatgtcg tagacgtaga 6420

ggggctcctc gaggatgccg atgtaggtgg ggtagcagcg ccccccgcgg atgctggcgc 6480

gcacgtagtc atacagctcg tgcgaggggg cgaggagccc cgggcccagg ttggtgcgac 6540

tgggcttttc ggcgcggtag acgatctggc ggaaaatggc atgcgagttg gaggagatgg 6600

tgggcctttg gaagatgttg aagtgggcgt ggggcagtcc gaccgagtcg cggatgaagt 6660

gggcgtagga gtcttgcagc ttggcgacga gctcggcggt gactaggacg tccagagcgc 6720

agtagtcgag ggtctcctgg atgatgtcat acttgagctg tccctttgt ttccacagct 6780

cgcggttgag aaggaactct tcgcggtcct tccagtactc ttcgaggggg aacccgtcct 6840

gatctgcacg gtaagagcct agcatgtaga actggttgac ggccttgtag gcgcagcagc 6900

ccttctccac ggggagggcg taggcctggg cggccttgcg cagggaggtg tgcgtgaggg 6960

cgaaagtgtc cctgaccatg accttgagga actggtgctt gaagtcgata tcgtcgcagc 7020

ccccctgctc ccagagctgg aagtccgtgc gcttcttgta ggcggggttg ggcaaagcga 7080

aagtaacatc gttgaagagg atcttgcccg cgcggggcat aaagttgcga gtgatgcgga 7140

aaggttgggg cacctcggcc cggttgttga tgacctgggc ggcgagcacg atctcgtcga 7200

agccgttgat gttgtggccc acgatgtaga gttccacgaa tcgcggacgg cccttgacgt 7260
ggggcagttt cttgagctcc tcgtaggtga gctcgtcggg gtcgctgagc ccgtgctgct 7320
cgagcgccca gtcggcgaga tgggggttgg cgcggaggaa ggaagtccag agatccacgg 7380
ccagggcggt ttgcagacgg tcccggtact gacggaactg ctgcccgacg gccatttttt 7440
cgggggtgac gcagtagaag gtgcgggggt ccccgtgcca gcgatcccat ttgagctgga 7500
gggcgagatc gagggcgagc tcgacgagcc ggtcgtcccc ggagagtttc atgaccagca 7560
tgaaggggac gagctgcttg ccgaaggacc ccatccaggt gtaggtttcc acatcgtagg 7620

tgaggaagag cctttcggtg cgaggatgcg agccgatggg gaagaactgg atctcctgcc 7680
accaattgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa atgccgacgg cgcgccgaac 7740
actcgtgctt gtgtttatac aagcggccac agtgctcgca acgctgcacg ggatgcacgt 7800
gctgcacgag ctgtacctga gttcctttga cgaggaattt cagtgggaag tggagtcgtg 7860
gcgcctgcat ctcgtgctgt actacgtcgt ggtggtcggc ctggccctct tctgcctcga 7920
tggtggtcat gctgacgagc ccgcgcggga ggcaggtcca gacctcggcg cgagcgggtc 7980
ggagagcgag gacgagggcg cgcaggccgg agctgtccag ggtcctgaga cgctgcggag 8040

tcaggtcagt gggcagcggc ggcgcgcggt tgacttgcag gagtttttcc agggcgcgcg 8100
ggaggtccag atggtacttg atctccaccg cgccattggt ggcgacgtcg atggcttgca 8160
gggtcccgtg cccctggggt gtgaccaccg tcccccgttt cttcttgggc ggctggggcg 8220
acgggggcgg tgcctcttcc atggttagaa gcggcggcga ggacgcgcgc cgggcggcag 8280
gggcggctcg gggcccggag gcaggggcgg caggggcacg tcggcgccgc gcgcgggtag 8340
gttctggtac tgcgcccgga gaagactggc gtgagcgacg acgcgacggt tgacgtcctg 8400
gatctgacgc ctctgggtga aggccacggg acccgtgagt ttgaacctga aagagagttc 8460

gacagaatca atctcggtat cgttgacggc ggcctgccgc aggatctctt gcacgtcgcc 8520
cgagttgtcc tggtaggcga tctcggtcat gaactgctcg atctcctcct cttgaaggtc 8580
tccgcggccg gcgcgctcca cggtggccgc gaggtcgttg gagatgcggc ccatgagctg 8640
cgagaaggcg ttcatgcccg cctcgttcca gacgcggctg tagaccacga cgccctcggg 8700
atcgcgggcg cgcatgacca cctgggcgag gttgagctcc acgtggcgcg tgaagaccgc 8760
gtagttgcag aggcgctggt agaggtagtt gagcgtggtg gcgatgtgct cggtgacgaa 8820
gaaatacatg atccagcggc ggagcggcat ctcgctgacg tcgcccagcg cctccaaacg 8880

ttccatggcc tcgtaaaagt ccacggcgaa gttgaaaaac tgggagttgc gcgccgagac 8940

ggtcaactcc tcctccagaa gacggatgag ctcggcgatg gtggcgcgca cctcgcgctc 9000

gaaggccccc gggagttcct ccacttcctc ttcttcctcc tccactaaca tctcttctac 9060

ttcctcctca ggcggcagtg gtggcggggg agggggcctg cgtcgccggc ggcgcacggg 9120

cagacggtcg atgaagcgct cgatggtctc gccgcgccgg cgtcgcatgg tctcggtgac 9180

ggcgcgcccg tcctcgcggg gccgcagcgt gaagacgccg ccgcgcatct ccaggtggcc 9240

gggggggtcc ccgttgggca gggagagggc gctgacgatg catcttatca attgccccgt 9300

agggactccg cgcaaggacc tgagcgtctc gagatccacg ggatctgaaa accgctgaac 9360

gaaggcttcg agccagtcgc agtcgcaagg taggctgagc acggtttctt ctggcgggtc 9420

atgttggttg ggagcggggc gggcgatgct gctggtgatg aagttgaaat aggcggttct 9480

gagacggcgg atggtggcga ggagcaccag gtctttgggc ccggcttgct ggatgcgcag 9540

acggtcggcc atgccccagg cgtggtcctg acacctggcc aggtccttgt agtagtcctg 9600

catgagccgc tccacgggca cctcctcctc gcccgcgcgg ccgtgcatgc gcgtgagccc 9660

gaagccgcgc tggggctgga cgagcgccag gtcggcgacg acgcgctcgg cgaggatggc 9720

ttgctggatc tgggtgaggg tggtctggaa gtcatcaaag tcgacgaagc ggtggtaggc 9780

tccggtgttg atggtgtagg agcagttggc catgacggac cagttgacgg tctggtggcc 9840

cggacgcacg agctcgtggt acttgaggcg cgagtaggcg cgcgtgtcga agatgtagtc 9900

gttgcaggtg cgcaccaggt actggtagcc gatgaggaag tgcggcggcg gctggcggta 9960

gagcggccat cgctcggtgg cgggggcgcc gggcgcgagg tcctcgagca tggtgcggtg 10020

gtagccgtag atgtacctgg acatccaggt gatgccggcg gcggtggtgg aggcgcgcgg 10080

gaactcgcgg acgcggttcc agatgttgcg cagcggcagg aagtagttca tggtgggcac 10140

ggtctggccc gtgaggcgcg cgcagtcgtg gatgctctat acgggcaaaa acgaaagcgg 10200

tcagcggctc gactccgtgg cctggaggct aagcgaacgg gttgggctgc gcgtgtaccc 10260

cggttcgaat ctcgaatcag gctggagccg cagctaacgt ggtattggca ctcccgtctc 10320

gacccaagcc tgcaccaacc ctccaggata cggaggcggg tcgttttgca actttttttt 10380

ggaggccgga tgagactagt aagcgcggaa agcggccgac cgcgatggct cgctgccgta 10440

gtctggagaa gaatcgccag ggttgcgttg cggtgtgccc cggttcgagg ccggccggat 10500

tccgcggcta acgagggcgt ggctgccccg tcgtttccaa gaccccatag ccagccgact 10560

tctccagtta cggagcgagc ccctcttttg ttttgtttgt ttttgccaga tgcatcccgt 10620

actgcggcag atgcgccccc accaccctcc accgcaacaa cagccccctc cacagccggc 10680

gcttctgccc ccgccccagc agcaacttcc agccacgacc gccgcggccg ccgtgagcgg 10740

ggctggacag agttatgatc accagctggc cttggaagag ggcgaggggc tggcgcgcct 10800

gggggcgtcg tcgccggagc ggcacccgcg cgtgcagatg aaaagggacg ctcgcgaggc 10860

ctacgtgccc aagcagaacc tgttcagaga caggagcggc gaggagcccg aggagatgcg 10920

cgcggcccgg ttccacgcgg ggcgggagct gcggcgcggc ctggaccgaa agagggtgct 10980

gagggacgag gatttcgagg cggacgagct gacggggatc agccccgcgc gcgcgcacgt 11040

ggccgcggcc aacctggtca cggcgtacga gcagaccgtg aaggaggaga gcaacttcca 11100

aaaatccttc aacaaccacg tgcgcaccct gatcgcgcgc gaggaggtga ccctgggcct 11160

gatgcacctg tgggacctgc tggaggccat cgtgcagaac cccaccagca agccgctgac 11220

ggcgcagctg ttcctggtgg tgcagcatag tcgggacaac gaagcgttca gggaggcgct 11280

gctgaatatc accgagcccg agggccgctg gctcctggac ctggtgaaca ttctgcagag 11340

catcgtggtg caggagcgcg ggctgccgct gtccgagaag ctggcggcca tcaacttctc 11400

ggtgctgagt ttgggcaagt actacgctag gaagatctac aagaccccgt acgtgcccat 11460

agacaaggag gtgaagatcg acgggtttta catgcgcatg accctgaaag tgctgaccct 11520

gagcgacgat ctgggggtgt accgcaacga caggatgcac cgtgcggtga gcgccagcag 11580

gcggcgcgag ctgagcgacc aggagctgat gcatagtctg cagcgggccc tgaccggggc 11640

cgggaccgag ggggagagct actttgacat gggcgcggac ctgcactggc agcccagccg 11700

ccgggccttg gaggcggcgg caggacccta cgtagaagag gtggacgatg aggtggacga 11760

ggagggcgag tacctggaag actgatggcg cgaccgtatt tttgctagat gcaacaacaa 11820

cagccacctc ctgatcccgc gatgcgggcg gcgctgcaga gccagccgtc cggcattaac 11880

tcctcggacg attggaccca ggccatgcaa cgcatcatgg cgctgacgac ccgcaacccc 11940

gaagccttta gacagcagcc ccaggccaac cggctctcgg ccatcctgga ggccgtggtg 12000

ccctcgcgct ccaaccccac gcacgagaag gtcctggcca tcgtgaacgc gctggtggag 12060

aacaaggcca tccgcggcga cgaggccggc ctggtgtaca acgcgctgct ggagcgcgtg 12120

gcccgctaca acagcaccaa cgtgcagacc aacctggacc gcatggtgac cgacgtgcgc 12180

gaggccgtgg cccagcgcga gcggttccac cgcgagtcca acctgggatc catggtggcg 12240

ctgaacgcct tcctcagcac ccagcccgcc aacgtgcccc ggggccagga ggactacacc 12300

aacttcatca gcgccctgcg cctgatggtg accgaggtgc cccagagcga ggtgtaccag 12360

tccgggccgg actacttctt ccagaccagt cgccagggct tgcagaccgt gaacctgagc 12420

caggctttca agaacttgca gggcctgtgg ggcgtgcagg ccccggtcgg ggaccgcgcg 12480

acggtgtcga gcctgctgac gccgaactcg cgcctgctgc tgctgctggt ggccccccttc 12540

acggacagcg gcagcatcaa ccgcaactcg tacctgggct acctgattaa cctgtaccgc 12600

gaggccatcg gccaggcgca cgtggacgag cagacctacc aggagatcac ccacgtgagc 12660

cgcgccctgg gccaggacga cccgggcaac ctggaagcca ccctgaactt tttgctgacc 12720
aaccggtcgc agaagatccc gccccagtac gcgctcagca ccgaggagga gcgcatcctg 12780
cgttacgtgc agcagagcgt gggcctgttc ctgatgcagg agggggccac ccccagcgcc 12840
gcgctcgaca tgaccgcgcg caacatggag cccagcatgt acgccagcaa ccgcccgttc 12900
atcaataaac tgatggacta cttgcatcgg gcggccgcca tgaactctga ctatttcacc 12960
aacgccatcc tgaatcccca ctggctcccg ccgccggggt tctacacggg cgagtacgac 13020
atgcccgacc ccaatgacgg gttcctgtgg gacgatgtgg acagcagcgt gttctccccc 13080

cgaccgggtg ctaacgagcg ccccttgtgg aagaaggaag gcagcgaccg acgcccgtcc 13140
tcggcgctgt ccggccgcga gggtgctgcc gcggcggtgc ccgaggccgc cagtcctttc 13200
ccgagcttgc ccttctcgct gaacagtatc cgcagcagcg agctgggcag gatcacgcgc 13260
ccgcgcttgc tgggcgaaga ggagtacttg aatgactcgc tgttgagacc cgagcgggag 13320
aagaacttcc ccaataacgg gatagaaagc ctggtggaca agatgagccg ctggaagacg 13380
tatgcgcagg agcacaggga cgatccccgg gcgtcgcagg gggccacgag ccggggcagc 13440
gccgcccgta aacgccggtg gcacgacagg cagcggggac agatgtggga cgatgaggac 13500

tccgccgacg acagcagcgt gttggacttg ggtgggagtg gtaacccgtt cgctcacctg 13560
cgcccccgta tcgggcgcat gatgtaagag aaaccgaaaa taaatgatac tcaccaaggc 13620
catggcgacc agcgtgcgtt cgtttcttct ctgttgttgt tgtatctagt atgatgaggc 13680
gtgcgtaccc ggagggtcct cctccctcgt acgagagcgt gatgcagcag gcgatggcgg 13740
cggcggcgat gcagcccccg ctggaggctc cttacgtgcc cccgcggtac ctggcgccta 13800
cggaggggcg gaacagcatt cgttactcgg agctggcacc cttgtacgat accacccggt 13860
tgtacctggt ggacaacaag tcggcggaca tcgcctcgct gaactaccag aacgaccaca 13920

gcaacttcct gaccaccgtg gtgcagaaca atgacttcac ccccacggag gccagcaccc 13980
agaccatcaa ctttgacgag cgctcgcggt ggggcggcca gctgaaaacc atcatgcaca 14040
ccaacatgcc caacgtgaac gagttcatgt acagcaacaa gttcaaggcg cgggtgatgg 14100
tctcccgcaa gacccccaat ggggtgacag tgacagagga ttatgatggt agtcaggatg 14160
agctgaagta tgaatgggtg gaatttgagc tgcccgaagg caacttctcg gtgaccatga 14220
ccatcgacct gatgaacaac gccatcatcg acaattactt ggcggtgggg cggcagaacg 14280
gggtgctgga gagcgacatc ggcgtgaagt tcgacactag gaacttcagg ctgggctggg 14340

accccgtgac cgagctggtc atgcccgggg tgtacaccaa cgaggctttc catcccgata 14400

ttgtcttgct gcccggctgc ggggtggact tcaccgagag ccgcctcagc aacctgctgg 14460

gcattcgcaa gaggcagccc ttccaggaag gcttccagat catgtacgag gatctggagg 14520

ggggcaacat ccccgcgctc ctggatgtcg acgcctatga gaaaagcaag gaggatgcag 14580

cagctgaagc aactgcagcc gtagctaccg cctctaccga ggtcaggggc gataattttg 14640

caagcgccgc agcagtggca gcggccgagg cggctgaaac cgaaagtaag atagtcattc 14700

agccggtgga gaaggatagc aagaacagga gctacaacgt actaccggac aagataaaca 14760

ccgcctaccg cagctggtac ctagcctaca actatggcga ccccgagaag ggcgtgcgct 14820

cctggacgct gctcaccacc tcggacgtca cctgcggcgt ggagcaagtc tactggtcgc 14880

tgcccgacat gatgcaagac ccggtcacct tccgctccac gcgtcaagtt agcaactacc 14940

cggtggtggg cgccgagctc ctgcccgtct actccaagag cttcttcaac gagcaggccg 15000

tctactcgca gcagctgcgc gccttcacct cgcttacgca cgtcttcaac cgcttccccg 15060

agaaccagat cctcgtccgc ccgcccgcgc ccaccattac caccgtcagt gaaaacgttc 15120

ctgctctcac agatcacggg accctgccgc tgcgcagcag tatccgggga gtccagcgcg 15180

tgaccgttac tgacgccaga cgccgcacct gcccctacgt ctacaaggcc ctgggcatag 15240

tcgcgccgcg cgtcctctcg agccgcacct tctaaatgtc cattctcatc tcgcccagta 15300

ataacaccgg ttggggcctg cgcgcgccca gcaagatgta cggaggcgct cgccaacgct 15360

ccacgcaaca ccccgtgcgc gtgcgcgggc acttccgcgc tccctggggc gccctcaagg 15420

gccgcgtgcg gtcgcgcacc accgtcgacg acgtgatcga ccaggtggtg gccgacgcgc 15480

gcaactacac ccccgccgcc gcgcccgtct ccaccgtgga cgccgtcatc gacagcgtgg 15540

tggccgacgc gcgccggtac gcccgcgcca agagccggcg gcggcgcatc gcccggcggc 15600

accggagcac ccccgccatg cgcgcggcgc gagccttgct gcgcagggcc aggcgcacgg 15660

gacgcagggc catgctcagg gcggccagac gcgcggcttc aggcgccagc gccggcagga 15720

cccggagacg cgcggccacg gcggcggcag cggccatcgc cagcatgtcc cgcccgcggc 15780

gagggaacgt gtactgggtg cgcgacgccg ccaccggtgt gcgcgtgccc gtgcgcaccc 15840

gccccccctcg cacttgaaga tgttcacttc gcgatgttga tgtgtcccag cggcgaggag 15900

gatgtccaag cgcaaattca aggaagagat gctccaggtc atcgcgcctg agatctacgg 15960

ccctgcggtg gtgaaggagg aaagaaagcc ccgcaaaatc aagcgggtca aaaaggacaa 16020

aaaggaagaa gaaagtgatg tggacggatt ggtggagttt gtgcgcgagt tcgccccccg 16080

gcggcgcgtg cagtggcgcg ggcggaaggt gcaaccggtg ctgagacccg gcaccaccgt 16140

ggtcttcacg cccggcgagc gctccggcac cgcttccaag cgctcctacg acgaggtgta 16200

cggggatgat gatattctgg agcaggcggc cgagcgcctg ggcgagtttg cttacggcaa 16260

gcgcagccgt tccgcaccga aggaagaggc ggtgtccatc ccgctggacc acggcaaccc 16320

cacgccgagc ctcaagcccg tgaccttgca gcaggtgctg ccgaccgcgg cgccgcgccg 16380

ggggttcaag cgcgagggcg aggatctgta ccccaccatg cagctgatgg tgcccaagcg 16440

ccagaagctg gaagacgtgc tggagaccat gaaggtggac ccggacgtgc agcccgaggt 16500

caaggtgcgg cccatcaagc aggtggcccc gggcctgggc gtgcagaccg tggacatcaa 16560

gattcccacg gagcccatgg aaacgcagac cgagcccatg atcaagccca gcaccagcac 16620

catggaggtg cagacggatc cctggatgcc atcggctcct agtcgaagac cccggcgcaa 16680

gtacggcgcg gccagcctgc tgatgcccaa ctacgcgctg catccttcca tcatccccac 16740

gccgggctac cgcggcacgc gcttctaccg cggtcatacc agcagccgcc gccgcaagac 16800

caccactcgc cgccgccgtc gccgcaccgc cgctgcaacc acccctgccg ccctggtgcg 16860

gagagtgtac cgccgcggcc gcgcacctct gaccctgccg cgcgcgcgct accacccgag 16920

catcgccatt taaactttcg cctgctttgc agatcaatgg ccctcacatg ccgccttcgc 16980

gttcccatta cgggctaccg aggaagaaaa ccgcgccgta gaaggctggc ggggaacggg 17040

atgcgtcgcc accaccaccg gcggcggcgc gccatcagca agcggttggg gggaggcttc 17100

ctgcccgcgc tgatccccat catcgccgcg gcgatcgggg cgatccccgg cattgcttcc 17160

gtggcggtgc aggcctctca gcgccactga gacacacttg gaaacatctt gtaataaacc 17220

aatggactct gacgctcctg gtcctgtgat gtgttttcgt agacagatgg aagacatcaa 17280

tttttcgtcc ctggctccgc gacacggcac gcggccgttc atgggcacct ggagcgacat 17340

cggcaccagc caactgaacg ggggcgcctt caattggagc agtctctgga gcgggcttaa 17400

gaatttcggg tccacgctta aaacctatgg cagcaaggcg tggaacagca ccacagggca 17460

ggcgctgagg gataagctga aagagcagaa cttccagcag aaggtggtcg atgggctcgc 17520

ctcgggcatc aacggggtgg tggacctggc caaccaggcc gtgcagcggc agatcaacag 17580

ccgcctggac ccggtgccgc ccgccggctc cgtggagatg ccgcaggtgg aggaggagct 17640

gcctcccctg gacaagcggg gcgagaagcg accccgcccc gatgcggagg agacgctgct 17700

gacgcacacg gacgagccgc ccccgtacga ggaggcggtg aaactgggtc tgcccaccac 17760

gcggcccatc gcgcccctgg ccaccggggt gctgaaaccc gaaaagcccg cgaccctgga 17820

cttgcctcct ccccagcctt cccgcccctc tacagtggct aagcccctgc cgccggtggc 17880

cgtggcccgc gcgcgacccg ggggcaccgc ccgccctcat gcgaactggc agagcactct 17940

gaacagcatc gtgggtctgg gagtgcagag tgtgaagcgc cgccgctgct attaaaccta 18000

ccgtagcgct taacttgctt gtctgtgtgt gtatgtatta tgtcgccgcc gccgctgtcc 18060

accagaagga ggagtgaaga ggcgcgtcgc cgagttgcaa gatggccacc ccatcgatgc 18120

tgccccagtg ggcgtacatg cacatcgccg gacaggacgc ttcggagtac ctgagtccgg 18180
gtctggtgca gtttgcccgc gccacagaca cctacttcag tctggggaac aagtttagga 18240
accccacggt ggcgcccacg cacgatgtga ccaccgaccg cagccagcgg ctgacgctgc 18300
gcttcgtgcc cgtggaccgc gaggacaaca cctactcgta caaagtgcgc tacacgctgg 18360
ccgtgggcga caaccgcgtg ctggacatgg ccagcaccta ctttgacatc cgcggcgtgc 18420
tggatcgggg ccctagcttc aaaccctact ccggcaccgc ctacaacagt ctggccccca 18480
agggagcacc caacacttgt cagtggacat ataaagccga tggtgaaact gccacagaaa 18540

aaacctatac atatggaaat gcacccgtgc agggcattaa catcacaaaa gatggtattc 18600
aacttggaac tgacaccgat gatcagccaa tctacgcaga taaaacctat cagcctgaac 18660
ctcaagtggg tgatgctgaa tggcatgaca tcactggtac tgatgaaaag tatggaggca 18720
gagctcttaa gcctgatacc aaaatgaagc cttgttatgg ttcttttgcc aagcctacta 18780
ataaagaagg aggtcaggca aatgtgaaaa caggaacagg cactactaaa gaatatgaca 18840
tagacatggc tttctttgac aacagaagtg cggctgctgc tggcctagct ccagaaattg 18900
ttttgtatac tgaaaatgtg gatttggaaa ctccagatac ccatattgta tacaaagcag 18960

gcacagatga cagcagctct tctattaatt tgggtcagca agccatgccc aacagaccta 19020
actacattgg tttcagagac aactttatcg ggctcatgta ctacaacagc actggcaata 19080
tgggggtgct ggccggtcag gcttctcagc tgaatgctgt ggttgacttg caagacagaa 19140
acaccgagct gtcctaccag ctcttgcttg actctctggg tgacagaacc cggtatttca 19200
gtatgtggaa tcaggcggtg gacagctatg atcctgatgt gcgcattatt gaaaatcatg 19260
gtgtggagga tgaacttccc aactattgtt tccctctgga tgctgttggc agaacagata 19320
cttatcaggg aattaaggct aatggaactg atcaaaccac atggaccaaa gatgacagtg 19380

tcaatgatgc taatgagata ggcaagggta atccattcgc catggaaatc aacatccaag 19440
ccaacctgtg gaggaacttc ctctacgcca acgtggccct gtacctgccc gactcttaca 19500
agtacacgcc ggccaatgtt accctgccca ccaacaccaa cacctacgat tacatgaacg 19560
gccgggtggt ggcgccctcg ctggtggact cctacatcaa catcggggcg cgctggtcgc 19620
tggatcccat ggacaacgtg aaccccttca accaccaccg caatgcgggg ctgcgctacc 19680
gctccatgct cctgggcaac gggcgctacg tgcccttcca catccaggtg ccccagaaat 19740
ttttcgccat caagagcctc ctgctcctgc ccgggtccta cacctacgag tggaacttcc 19800

gcaaggacgt caacatgatc ctgcagagct ccctcggcaa cgacctgcgc acggacgggg 19860

cctccatctc cttcaccagc atcaacctct acgccacctt cttccccatg gcgcacaaca 19920

cggcctccac gctcgaggcc atgctgcgca acgacaccaa cgaccagtcc ttcaacgact 19980

acctctcggc ggccaacatg ctctacccca tcccggccaa cgccaccaac gtgcccatct 20040

ccatcccctc gcgcaactgg gccgccttcc gcggctggtc cttcacgcgt ctcaagacca 20100

aggagacgcc ctcgctgggc tccgggttcg acccctactt cgtctactcg ggctccatcc 20160

cctacctcga cggcaccttc tacctcaacc acaccttcaa gaaggtctcc atcaccttcg 20220

actcctccgt cagctggccc ggcaacgacc ggctcctgac gcccaacgag ttcgaaatca 20280

agcgcaccgt cgacggcgag ggctacaacg tggcccagtg caacatgacc aaggactggt 20340

tcctggtcca gatgctggcc cactacaaca tcggctacca gggcttctac gtgcccgagg 20400

gctacaagga ccgcatgtac tccttcttcc gcaacttcca gcccatgagc cgccaggtgg 20460

tggacgaggt caactacaag gactaccagg ccgtcaccct ggcctaccag cacaacaact 20520

cgggcttcgt cggctacctc gcgcccacca tgcgccaggg ccagccctac cccgccaact 20580

acccctaccc gctcatcggc aagagcgccg tcaccagcgt cacccagaaa aagttcctct 20640

gcgacagggt catgtggcgc atccccttct ccagcaactt catgtccatg ggcgcgctca 20700

ccgacctcgg ccagaacatg ctctatgcca actccgccca cgcgctagac atgaatttcg 20760

aagtcgaccc catggatgag tccacccttc tctatgttgt cttcgaagtc ttcgacgtcg 20820

tccgagtgca ccagccccac cgcggcgtca tcgaggccgt ctacctgcgc acccccttct 20880

cggccggtaa cgccaccacc taagctcttg cttcttgcaa gccatggccg cgggctccgg 20940

cgagcaggag ctcagggcca tcatccgcga cctgggctgc gggccctact tcctgggcac 21000

cttcgataag cgcttcccgg gattcatggc cccgcacaag ctggcctgcg ccatcgtcaa 21060

cacggccggc cgcgagaccg ggggcgagca ctggctggcc ttcgcctgga acccgcgctc 21120

gaacacctgc tacctcttcg acccccttcgg gttctcggac gagcgcctca agcagatcta 21180

ccagttcgag tacgagggcc tgctgcgccg cagcgccctg gccaccgagg accgctgcgt 21240

caccctggaa aagtccaccc agaccgtgca gggtccgcgc tcggccgcct gcgggctctt 21300

ctgctgcatg ttcctgcacg ccttcgtgca ctggcccgac cgccccatgg acaagaaccc 21360

caccatgaac ttgctgacgg gggtgcccaa cggcatgctc cagtcgcccc aggtggaacc 21420

caccctgcgc cgcaaccagg aggcgctcta ccgcttcctc aactcccact ccgcctactt 21480

tcgctcccac cgcgcgcgca tcgagaaggc caccgccttc gaccgcatga atcaagacat 21540

gtaaaccgtg tgtgtatgtt aaatgtcttt aataaacagc actttcatgt tacacatgca 21600

tctgagatga tttatttaga aatcgaaagg gttctgccgg gtctcggcat ggcccgcggg 21660

cagggacacg ttgcggaact ggtacttggc cagccacttg aactcgggga tcagcagttt 21720

gggcagcggg gtgtcgggga aggagtcggt ccacagcttc cgcgtcagtt gcagggcgcc 21780

cagcaggtcg ggcgcggaga tcttgaaatc gcagttggga cccgcgttct gcgcgcggga 21840

gttgcggtac acggggttgc agcactggaa caccatcagg gccgggtgct tcacgctcgc 21900

cagcaccgtc gcgtcggtga tgctctccac gtcgaggtcc tcggcgttgg ccatcccgaa 21960

gggggtcatc ttgcaggtct gccttcccat ggtgggcacg cacccgggct tgtggttgca 22020

atcgcagtgc agggggatca gcatcatctg ggcctggtcg gcgttcatcc ccgggtacat 22080

ggccttcatg aaagcctcca attgcctgaa cgcctgctgg gccttggctc cctcggtgaa 22140

gaagaccccg caggacttgc tagagaactg gttggtggcg cacccggcgt cgtgcacgca 22200

gcagcgcgcg tcgttgttgg ccagctgcac cacgctgcgc ccccagcggt tctgggtgat 22260

cttggcccgg tcggggttct ccttcagcgc gcgctgcccg ttctcgctcg ccacatccat 22320

ctcgatcatg tgctccttct ggatcatggt ggtcccgtgc aggcaccgca gcttgccctc 22380

ggcctcggtg cacccgtgca gccacagcgc gcacccggtg cactcccagt tcttgtgggc 22440

gatctgggaa tgcgcgtgca cgaagccctg caggaagcgg cccatcatgg tggtcagggt 22500

cttgttgcta gtgaaggtca gcggaatgcc gcggtgctcc tcgttgatgt acaggtggca 22560

gatgcggcgg tacacctcgc cctgctcggg catcagctgg aagttggctt tcaggtcggt 22620

ctccacgcgg tagcggtcca tcagcatagt catgatttcc ataccttct cccaggccga 22680

gacgatgggc aggctcatag ggttcttcac catcatctta gcgctagcag ccgcggccag 22740

ggggtcgctc tcgtccaggg tctcaaagct ccgcttgccg tccttctcgg tgatccgcac 22800

cgggggggtag ctgaagccca cggccgccag ctcctcctcg gcctgtcttt cgtcctcgct 22860

gtcctggctg acgtcctgca ggaccacatg cttggtcttg cggggtttct tcttgggcgg 22920

cagcggcggc ggagatgttg gagatggcga gggggagcgc gagttctcgc tcaccactac 22980

tatctcttcc tcttcttggt ccgaggccac gcggcggtag gtatgtctct tcgggggcag 23040

aggcggaggc gacgggctct cgccgccgcg acttggcgga tggctggcag agccccttcc 23100

gcgttcgggg gtgcgctccc ggcggcgctc tgactgactt cctccgcggc cggccattgt 23160

gttctcctag ggaggaacaa caagcatgga gactcagcca tcgccaacct cgccatctgc 23220

ccccaccgcc gacgagaagc agcagcagca gaatgaaagc ttaaccgccc cgccgcccag 23280

ccccgccacc tccgacgcgg ccgtcccaga catgcaagag atggaggaat ccatcgagat 23340

tgacctgggc tatgtgacgc ccgcggagca cgaggaggag ctggcagtgc gcttttcaca 23400

agaagagata caccaagaac agccagagca ggaagcagag aatgagcaga gtcaggctgg 23460

gctcgagcat gacggcgact acctccacct gagcgggggg gaggacgcgc tcatcaagca 23520

tctggcccgg caggccacca tcgtcaagga tgcgctgctc gaccgcaccg aggtgcccct 23580

cagcgtggag gagctcagcc gcgcctacga gttgaacctc ttctcgccgc gcgtgccccc 23640
caagcgccag cccaatggca cctgcgagcc caacccgcgc ctcaacttct acccggtctt 23700
cgcggtgccc gaggccctgg ccacctacca catctttttc aagaaccaaa agatccccgt 23760
ctcctgccgc gccaaccgca cccgcgccga cgccctttтc aacctgggtc ccggcgcccg 23820
cctacctgat atcgcctcct tggaagaggt tcccaagatc ttcgagggtc tgggcagcga 23880
cgagactcgg gccgcgaacg ctctgcaagg agaaggagga gagcatgagc accacagcgc 23940
cctggtcgag ttggaaggcg acaacgcgcg gctggcggtg ctcaaacgca cggtcgagct 24000

gacccatttc gcctacccgg ctctgaacct gccccccaaa gtcatgagcg cggtcatgga 24060
ccaggtgctc atcaagcgcg cgtcgcccat ctccgaggac gagggcatgc aagactccga 24120
ggagggcaag cccgtggtca gcgacgagca gctggcccgg tggctgggtc ctaatgctag 24180
tccccagagt ttggaagagc ggcgcaaact catgatggcc gtggtcctgg tgaccgtgga 24240
gctggagtgc ctgcgccgct tcttcgccga cgcggagacc ctgcgcaagg tcgaggagaa 24300
cctgcactac ctcttcaggc acgggttcgt gcgccaggcc tgcaagatct ccaacgtgga 24360
gctgaccaac ctggtctcct acatgggcat cttgcacgag aaccgcctgg ggcagaacgt 24420

gctgcacacc accctgcgcg gggaggcccg gcgcgactac atccgcgact gcgtctacct 24480
ctacctctgc cacacctggc agacgggcat gggcgtgtgg cagcagtgtc tggaggagca 24540
gaacctgaaa gagctctgca agctcctgca gaagaacctc aagggtctgt ggaccgggtt 24600
cgacgagcgc accaccgcct cggacctggc cgacctcatt ttccccgagc gcctcaggct 24660
gacgctgcgc aacggcctgc ccgactttat gagccaaagc atgttgcaaa actttcgctc 24720
tttcatcctc gaacgctccg gaatcctgcc cgccacctgc tccgcgctgc cctcggactt 24780
cgtgccgctg accttccgcg agtgcccccc gccgctgtgg agccactgct acctgctgcg 24840

cctggccaac tacctggcct accactcgga cgtgatcgag gacgtcagcg gcgagggcct 24900
gctcgagtgc cactgccgct gcaacctctg cacgccgcac cgctccctgg cctgcaaccc 24960
ccagctgctg agcgagaccc agatcatcgg caccttcgag ttgcaagggc ccagcgaagg 25020
cgagggttca gccgccaagg ggggtctgaa actcaccccg gggctgtgga cctcggccta 25080
cttgcgcaag ttcgtgcccg aggactacca tcccttcgag atcaggttct acgaggacca 25140
atcccatccg cccaaggccg agctgtcggc ctgcgtcatc acccaggggg cgatcctggc 25200
ccaattgcaa gccatccaga aatcccgcca agaattcttg ctgaaaaagg gccgcggggt 25260

ctacctcgac ccccagaccg gtgaggagct caaccccggc ttcccccagg atgccccgag 25320

gaaacaagaa gctgaaagtg gagctgccgc ccgtggagga tttggaggaa gactgggaga 25380

acagcagtca ggcagaggag gaggagatgg aggaagactg ggacagcact caggcagagg 25440

aggacagcct gcaagacagt ctggaggaag acgaggagga ggcagaggag gaggtggaag 25500

aagcagccgc cgccagaccg tcgtcctcgg cgggggagaa agcaagcagc acggatacca 25560

tctccgctcc gggtcggggt cccgctcgac cacacagtag atgggacgag accggacgat 25620

tcccgaaccc caccacccag accggtaaga aggagcggca gggatacaag tcctggcggg 25680

ggcacaaaaa cgccatcgtc tcctgcttgc aggcctgcgg gggcaacatc tccttcaccc 25740

ggcgctacct gctcttccac cgcggggtga actttccccg caacatcttg cattactacc 25800

gtcacctcca cagcccctac tacttccaag aagaggcagc agcagcagaa aaagaccagc 25860

agaaaaccag cagctagaaa atccacagcg gcggcagcag gtggactgag gatcgcggcg 25920

aacgagccgg cgcaaacccg ggagctgagg aaccggatct ttcccaccct ctatgccatc 25980

ttccagcaga gtcgggggca ggagcaggaa ctgaaagtca agaaccgttc tctgcgctcg 26040

ctcacccgca gttgtctgta tcacaagagc gaagaccaac ttcagcgcac tctcgaggac 26100

gccgaggctc tcttcaacaa gtactgcgcg ctcactctta aagagtagcc cgcgcccgcc 26160

cagtcgcaga aaaaggcggg aattacgtca cctgtgccct tcgccctagc cgcctccacc 26220

catcatcatg agcaaagaga ttcccacgcc ttacatgtgg agctaccagc cccagatggg 26280

cctggccgcc ggtgccgccc aggactactc cacccgcatg aattggctca gcgccgggcc 26340

cgcgatgatc tcacgggtga atgacatccg cgcccaccga aaccagatac tcctagaaca 26400

gtcagcgctc accgccacgc cccgcaatca cctcaatccg cgtaattggc ccgccgccct 26460

ggtgtaccag gaaattcccc agcccacgac cgtactactt ccgcgagacg cccaggccga 26520

agtccagctg actaactcag gtgtccagct ggcgggcggc gccaccctgt gtcgtcaccg 26580

ccccgctcag ggtataaagc ggctggtgat ccggggcaga ggcacacagc tcaacgacga 26640

ggtggtgagc tcttcgctgg gtctgcgacc tgacggagtc ttccaactcg ccggatcggg 26700

gagatcttcc ttcacgcctc gtcaggccgt cctgactttg gagagttcgt cctcgcagcc 26760

ccgctcgggt ggcatcggca ctctccagtt cgtggaggag ttcactccct cggtctactt 26820

caaccccttc tccggctccc ccggccacta cccggacgag ttcatcccga acttcgacgc 26880

catcagcgag tcggtggacg gctacgattg aatgtcccat ggtggcgcag ctgacctagc 26940

tcggcttcga cacctggacc actgccgccg cttccgctgc ttcgctcggg atctcgccga 27000

gtttgcctac tttgagctgc ccgaggagca ccctcagggc ccggcccacg gagtgcggat 27060

cgtcgtcgaa gggggcctcg actcccacct gcttcggatc ttcagccagc gtccgatcct 27120

ggtcgagcgc gagcaaggac agacccttct gactctgtac tgcatctgca accaccccgg 27180

cctgcatgaa agtctttgtt gtctgctgtg tactgagtat aataaaagct gagatcagcg 27240

actactccgg acttccgtgt gttcctgaat ccatcaacca gtctttgttc ttcaccggga 27300

acgagaccga gctccagctc cagtgtaagc cccacaagaa gtacctcacc tggctgttcc 27360

agggctcccc gatcgccgtt gtcaaccact gcgacaacga cggagtcctg ctgagcggcc 27420

ctgccaacct tacttttttcc acccgcagaa gcaagctcca gctcttccaa cccttcctcc 27480

ccgggaccta tcagtgcgtc tcgggaccct gccatcacac cttccacctg atcccgaata 27540

ccacagcgtc gctccccgct actaacaacc aaactaacct ccaccaacgc caccgtcgcg 27600

acggccacaa tacatgccca tattagacta tgaggccgag ccacagcgac ccatgctccc 27660

cgctattagt tacttcaatc taaccggcgg agatgactga cccactggcc aacaacaacg 27720

tcaacgacct tctcctggac atggacggcc gcgcctcgga gcagcgactc gcccaacttc 27780

gcattcgcca gcagcaggag agagccgtca aggagctgca ggatgcggtg gccatccacc 27840

agtgcaagag aggcatcttc tgcctggtga aacaggccaa gatctcctac gaggtcactc 27900

caaacgacca tcgcctctcc tacgagctcc tgcagcagcg ccagaagttc acctgcctgg 27960

tcggagtcaa ccccatcgtc atcacccagc agtctggcga taccaagggg tgcatccact 28020

gctcctgcga ctcccccgac tgcgtccaca ctctgatcaa gaccctctgc ggcctccgcg 28080

acctcctccc catgaactaa tcacccccct atccagtgaa ataaagatca tattgatgat 28140

gattttacag aaataaaaaa taatcatttg atttgaaata aagatacaat catattgatg 28200

atttgagttt aacaaaaaaa taaagaatca cttacttgaa atctgatacc aggtctctgt 28260

ccatgttttc tgccaacacc acttcactcc cctcttccca gctctggtac tgcaggcccc 28320

ggcgggctgc aaacttcctc cacacgctga aggggatgtc aaattcctcc tgtccctcaa 28380

tcttcatttt atcttctatc agatgtccaa aaagcgcgtc cgggtggatg atgacttcga 28440

ccccgtctac ccctacgatg cagacaacgc accgaccgtg cccttcatca acccccccct 28500

cgtctcttca gatggattcc aagagaagcc cctgggggtg ttgtccctgc gactggccga 28560

ccccgtcacc accaagaacg gggaaatcac cctcaagctg ggagaggggg tggacctcga 28620

ttcctcggga aaactcatct ccaacacggc caccaaggcc gccgcccctc tcagtttttc 28680

caacaacacc atttccctta acatggatca ccccttttac actaaagatg gaaaattatc 28740

cttacaagtt tctccaccat taaatatact gagaacaagc attctaaaca cactagcttt 28800

aggttttgga tcaggtttag gactccgtgg ctctgccttg gcagtacagt tagtctctcc 28860

acttacattt gatactgatg gaaacataaa gcttacctta gacagaggtt tgcatgttac 28920

aacaggagat gcaattgaaa gcaacataag ctgggctaaa ggtttaaaat ttgaagatgg 28980

agccatagca accaacattg gaaatgggtt agagtttgga agcagtagta cagaaacagg 29040

tgttgatgat gcttacccaa tccaagttaa acttggatct ggccttagct ttgacagtac 29100
aggagccata atggctggta acaaagaaga cgataaactc actttgtgga caacacctga 29160
tccatcacca aactgtcaaa tactcgcaga aaatgatgca aaactaacac tttgcttgac 29220
taaatgtggt agtcaaatac tggccactgt gtcagtctta gttgtaggaa gtggaaacct 29280
aaaccccatt actggcaccg taagcagtgc tcaggtgttt ctacgttttg atgcaaacgg 29340
tgttctttta acagaacatt ctacactaaa aaaatactgg gggtataggc agggagatag 29400
catagatggc actccatata ccaatgctgt aggattcatg cccaatttaa aagcttatcc 29460

aaagtcacaa agttctacta ctaaaaataa tatagtaggg caagtataca tgaatggaga 29520
tgtttcaaaa cctatgcttc tcactataac cctcaatggt actgatgaca gcaacagtac 29580
atattcaatg tcattttcat acacctggac taatggaagc tatgttggag caacatttgg 29640
ggctaactct tataccttct catacatcgc ccaagaatga acactgtatc ccaccctgca 29700
tgccaaccct tcccacccca ctctgtggaa caaactctga aacacaaaat aaaataaagt 29760
tcaagtgttt tattgattca acagttttac aggattcgag cagttatttt tcctccaccc 29820
tcccaggaca tggaatacac caccctctcc ccccgcacag ccttgaacat ctgaatgcca 29880

ttggtgatgg acatgctttt ggtctccacg ttccacacag tttcagagcg agccagtctc 29940
gggtcggtca gggagatgaa accctccggg cactcccgca tctgcacctc acagctcaac 30000
agctgaggat tgtcctcggt ggtcgggatc acggttatct ggaagaagca gaagagcggc 30060
ggtgggaatc atagtccgcg aacgggatcg gccggtggtg tcgcatcagg ccccgcagca 30120
gtcgctgccg ccgccgctcc gtcaagctgc tgctcagggg gtccgggtcc agggactccc 30180
tcagcatgat gcccacggcc ctcagcatca gtcgtctggt gcggcgggcg cagcagcgca 30240
tgcggatctc gctcaggtcg ctgcagtacg tgcaacacag aaccaccagg ttgttcaaca 30300

gtccatagtt caacacgctc cagccgaaac tcatcgcggg aaggatgcta cccacgtggc 30360
cgtcgtacca gatcctcagg taaatcaagt ggtgcccccc ccagaacacg ctgcccacgt 30420
acatgatctc cttgggcatg tggcggttca ccacctcccg gtaccacatc accctctggt 30480
tgaacatgca gccccggatg atcctgcgga accacagggc cagcaccgcc ccgcccgcca 30540
tgcagcgaag agaccccggg tcccggcaat ggcaatggag gacccaccgc tcgtacccgt 30600
ggatcatctg ggagctgaac aagtctatgt tggcacagca caggcatatg ctcatgcatc 30660
tcttcagcac tctcaactcc tcgggggtca aaaccatatc ccagggcacg gggaactctt 30720

gcaggacagc gaaccccgca gaacagggca atcctcgcac agaacttaca ttgtgcatgg 30780

acagggtatc gcaatcaggc agcaccgggt gatcctccac cagagaagcg cgggtctcgg 30840

tctcctcaca gcgtggtaag ggggccggcc gatacgggtg atggcgggac gcggctgatc 30900

gtgttcgcga ccgtgtcatg atgcagttgc tttcggacat tttcgtactt gctgtagcag 30960

aacctggtcc gggcgctgca caccgatcgc cggcggcggt ctcggcgctt ggaacgctcg 31020

gtgttgaaat tgtaaaacag ccactctctc agaccgtgca gcagatctag ggcctcagga 31080

gtgatgaaga tcccatcatg cctgatggct ctgatcacat cgaccaccgt ggaatgggcc 31140

agacccagcc agatgatgca attttgttgg gtttcggtga cggcgggggа gggaagaaca 31200

ggaagaacca tgattaactt ttaatccaaa cggtctcgga gtacttcaaa atgaagatcg 31260

cggagatggc acctctcgcc cccgctgtgt tggtggaaaa taacagccag gtcaaaggtg 31320

atacggttct cgagatgttc cacggtggct tccagcaaag cctccacgcg cacatccaga 31380

aacaagacaa tagcgaaagc gggagggttc tctaattcct caatcatcat gttacactcc 31440

tgcaccatcc ccagataatt ttcatttttc cagccttgaa tgattcgaac tagttcgtga 31500

ggtaaatcca agccagccat gataaagagc tcgcgcagag cgccctccac cggcattctt 31560

aagcacaccc tcataattcc aagatattct gctcctggtt cacctgcagc agattgacaa 31620

gcggaatatc aaaatctctg ccgcgatccc tgagctcctc cctcagcaat aactgtaagt 31680

actctttcat atcctctccg aaatttttag ccataggacc accaggaata agattagggc 31740

aagccacagt acagataaac cgaagtcctc cccagtgagc attgccaaat gcaagactgc 31800

tataagcatg ctggctagac ccggtgatat cttccagata actggacaga aaatcgccca 31860

ggcaattttt aagaaaatca acaaaagaaa aatcctccag gtggacgttt agagcctcgg 31920

gaacaacgat gaagtaaatg caagcggtgc gttccagcat ggttagttag ctgatctgta 31980

gaaaaaacaa aaatgaacat taaaccatgc tagcctggcg aacaggtggg taaatcgttc 32040

tctccagcac caggcaggcc acggggtctc cggcgcgacc ctcgtaaaaa ttgtcgctat 32100

gattgaaaac catcacagag agacgttccc ggtggccggc gtgaatgatt cgacaagatg 32160

aatacacccc cggaacattg gcgtccgcga gtgaaaaaaa gcgcccgagg aagcaataag 32220

gcactacaat gctcagtctc aagtccagca aagcgatgcc atgcggatga agcacaaaat 32280

tctcaggtgc gtacaaaatg taattactcc cctcctgcac aggcagcaaa gcccccgatc 32340

cctccaggta cacatacaaa gcctcagcgt ccatagctta ccgagcagca gcacacaaca 32400

ggcgcaagag tcagagaaag gctgagctct aacctgtcca cccgctctct gctcaatata 32460

tagcccagat ctacactgac gtaaaggcca aagtctaaaa atacccgcca aataatcaca 32520

cacgcccagc acacgcccag aaaccggtga cacactcaaa aaaatacgcg cacttcctca 32580

aacgcccaaa actgccgtca tttccgggtt cccacgctac gtcatcaaaa cacgactttc 32640

aaattccgtc gaccgttaaa aacgtcaccc gccccgcccc taacggtcgc ccgtctctca 32700

gccaatcagc gccccgcatc cccaaattca aacacctcat ttgcatatta acgcgcacaa 32760

aaagtttgag gtatattatt gatgatgg 32788

<210> 13

<211> 30684

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

ccatcttcaa taatatacct caaacttttt gtgcgcgtta atatgcaaat gaggcgtttg 60

aatttgggga ggaagggcgg tgattggtcg agggatgagc gaccgttagg ggcggggcga 120

gtgacgtttt gatgacgtgg ttgcgaggag gagccagttt gcaagttctc gtgggaaaag 180

tgacgtcaaa cgaggtgtgg tttgaacacg gaaatactca attttcccgc gctctctgac 240

aggaaatgag gtgtttctgg gcggatgcaa gtgaaaacgg gccattttcg cgcgaaaact 300

gaatgaggaa gtgaaaatct gagtaatttc gcgtttatgg cagggaggag tatttgccga 360

gggccgagta gactttgacc gattacgtgg gggtttcgat taccgtgttt ttcacctaaa 420

tttccgcgta cggtgtcaaa gtccggtgtt tttacgtagg tgtcagctga tcgccagggt 480

atttaaacct gcgctctcca gtcaagaggc cactcttgag tgccagcgag aagagttttc 540

tcctccgcgc cgcgagtcag atctacactt tgaaagtagg gataacaggg taatgacatt 600

gattattgac tagttgttaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 660

tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 720

cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 780

attgacgtca atgggtggag tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 840

atcatatgcc aagtccgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 900

atgcccagta catgacctta cgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 960

tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacaccaa tgggcgtgga tagcggtttg 1020

actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 1080

aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta ataaccccgc cccgttgacg caaatgggcg 1140

gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg 1200

cctggaacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga cagcgatcgc gccaccatgg 1260

tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg tggtgcccat cctggtcgag ctggacggcg 1320

acgtaaacgg ccacaagttc agcgtgtccg gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca 1380

agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg 1440

tgaccaccct gacctacggc gtgcagtgct tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc 1500

acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca 1560

aggacgacgg caactacaag acccgcgccg aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga 1620

accgcatcga gctgaagggc atcgacttca aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc 1680

tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct atatcatggc cgacaagcag aagaacggca 1740

tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca tcgaggacgg cagcgtgcag ctcgccgacc 1800

actaccagca gaacaccccc atcggcgacg gccccgtgct gctgcccgac aaccactacc 1860

tgagcaccca gtccgccctg agcaaagacc ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc 1920

tggagttcgt gaccgccgcc gggatcactc tcggcatgga cgagctttac aagtagtgag 1980

tttaaactcc catttaaatg tgagggttaa tgcttcgagc agacatgata agatacattg 2040

atgagtttgg acaaaccaca actagaatgc agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt 2100

gtgatgctat tgctttattt gtaaccatta taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca 2160

attgcattca ttttatgttt caggttcagg gggagatgtg ggaggttttt taaagcaagt 2220

aaaacctcta caaatgtggt aaaataacta taacggtcct aaggtagcga gtgagtagtg 2280

ttctggggcg ggggaggacc tgcatgaggg ccagaataac tgaaatctgt gcttttctgt 2340

gtgttgcagc agcatgagcg gaagcggctc ctttgaggga ggggtattca gcccttatct 2400

gacggggcgt ctcccctcct gggcgggagt gcgtcagaat gtgatgggat ccacggtgga 2460

cggccggccc gtgcagcccg cgaactcttc aaccctgacc tatgcaaccc tgagctcttc 2520

gtcgttggac gcagctgccg ccgcagctgc tgcatctgcc gccagcgccg tgcgcggaat 2580

ggccatgggc gccggctact acggcactct ggtggccaac tcgagttcca ccaataatcc 2640

cgccagcctg aacgaggaga agctgttgct gctgatggcc cagctcgagg ccttgaccca 2700

gcgcctgggc gagctgaccc agcaggtggc tcagctgcag gagcagacgc gggccgcggt 2760

tgccacggtg aaatccaaat aaaaaatgaa tcaataaata aacggagacg gttgttgatt 2820

ttaacacaga gtctgaatct ttatttgatt tttcgcgcgc ggtaggccct ggaccaccgg 2880

tctcgatcat tgagcacccg gtggatcttt tccaggaccc ggtagaggtg ggcttggatg 2940

ttgaggtaca tgggcatgag cccgtcccgg gggtggaggt agctccattg cagggcctcg 3000

tgctcggggg tggtgttgta aatcacccag tcatagcagg ggcgcagggc atggtgttgc 3060

acaatatctt tgaggaggag actgatggcc acgggcagcc ctttggtgta ggtgtttaca 3120

aatctgttga gctgggaggg atgcatgcgg ggggagatga ggtgcatctt ggcctggatc 3180

ttgagattgg cgatgttacc gcccagatcc cgcctggggt tcatgttgtg caggaccacc 3240

agcacggtgt atccggtgca cttggggaat ttatcatgca acttggaagg gaaggcgtga 3300

aagaatttgg cgacgccttt gtgcccgccc aggttttcca tgcactcatc catgatgatg 3360

gcgatgggcc cgtgggcggc ggcctgggca aagacgtttc gggggtcgga cacatcatag 3420

ttgtggtcct gggtgaggtc atcataggcc attttaatga atttggggcg gagggtgccg 3480

gactgggggа caaaggtacc ctcgatcccg ggggcgtagt tcccctcaca gatctgcatc 3540

tcccaggctt tgagctcgga ggggggggatc atgtccacct gcggggcgat aaagaacacg 3600

gtttccgggg cgggggagat gagctgggcc gaaagcaagt tccggagcag ctgggacttg 3660

ccgcagccgg tggggccgta gatgaccccg atgaccggct gcaggtggta gttgagggag 3720

agacagctgc cgtcctcccg gaggaggggg gccacctcgt tcatcatctc gcgcacgtgc 3780

atgttctcgc gcaccagttc cgccaggagg cgctctcccc ccagggatag gagctcctgg 3840

agcgaggcga agtttttcag cggcttgagt ccgtcggcca tgggcatttt ggagagggtt 3900

tgttgcaaga gttccaggcg gtcccagagc tcggtgatgt gctctacggc atctcgatcc 3960

agcagacctc ctcgtttcgc gggttgggac ggctgcggga gtagggcacc agacgatggg 4020

cgtccagcgc agccagggtc cggtccttcc agggtcgcag cgtccgcgtc agggtggtct 4080

ccgtcacggt gaaggggtgc gcgccgggct gggcgcttgc gagggtgcgc ttcaggctca 4140

tccggctggt cgaaaaccgc tcccgatcgg cgccctgcgc gtcggccagg tagcaattga 4200

ccatgagttc gtagttgagc gcctcggccg cgtggccttt ggcgcggagc ttacctttgg 4260

aagtctgccc gcaggcggga cagaggaggg acttgagggc gtagagcttg ggggcgagga 4320

agacggactc gggggcgtag gcgtccgcgc cgcagtgggc gcagacggtc tcgcactcca 4380

cgagccaggt gaggtcgggc tggtcggggt caaaaaccag tttcccgccg ttctttttga 4440

tgcgtttctt acctttggtc tccatgagct cgtgtccccg ctgggtgaca aagaggctgt 4500

ccgtgtcccc gtagaccgac tttatgggcc ggtcctcgag cggtgtgccg cggtcctcct 4560

cgtagaggaa ccccgcccac tccgagacga aagcccgggt ccaggccagc acgaaggagg 4620

ccacgtggga cgggtagcgg tcgttgtcca ccagcgggtc cacctttcc agggtatgca 4680

aacacatgtc cccctcgtcc acatccagga aggtgattgg cttgtaagtg taggccacgt 4740

gaccgggggt cccggccggg ggggtataaa agggtgcggg tccctgctcg tcctcactgt 4800

cttccggatc gctgtccagg agcgccagct gttggggtag gtattccctc tcgaaggcgg 4860

gcatgacctc ggcactcagg ttgtcagttt ctagaaacga ggaggatttg atattgacgg 4920

tgccggcgga gatgcctttc aagagcccct cgtccatctg gtcagaaaag acgatctttt 4980
tgttgtcgag cttggtggcg aaggagccgt agagggcgtt ggagaggagc ttggcgatgg 5040
agcgcatggt ctggtttttt tccttgtcgg cgcgctcctt ggcggcgatg ttgagctgca 5100
cgtactcgcg cgccacgcac ttccattcgg ggaagacggt ggtcagctcg tcgggcacga 5160
ttctgacctg ccagccccga ttatgcaggg tgatgaggtc cacactggtg gccacctcgc 5220
cgcgcagggg ctcattagtc cagcagaggc gtccgccctt gcgcgagcag aaggggggca 5280
gggggtccag catgacctcg tcgggggggt cggcatcgat ggtgaagatg ccgggcagga 5340

ggtcggggtc aaagtagctg atggaagtgg ccagatcgtc cagggcagct tgccattcgc 5400
gcacggccag cgcgcgctcg tagggactga ggggcgtgcc ccagggcatg ggatgggtaa 5460
gcgcggaggc gtacatgccg cagatgtcgt agacgtagag gggctcctcg aggatgccga 5520
tgtaggtggg gtagcagcgc cccccgcgga tgctggcgcg cacgtagtca tacagctcgt 5580
gcgaggggggc gaggagcccc gggcccaggt tggtgcgact gggcttttcg gcgcggtaga 5640
cgatctggcg gaaaatggca tgcgagttgg aggagatggt gggcctttgg aagatgttga 5700
agtgggcgtg gggcagtccg accgagtcgc ggatgaagtg ggcgtaggag tcttgcagct 5760

tggcgacgag ctcggcggtg actaggacgt ccagagcgca gtagtcgagg gtctcctgga 5820
tgatgtcata cttgagctgt ccctttttgtt tccacagctc gcggttgaga aggaactctt 5880
cgcggtcctt ccagtactct tcgaggggga acccgtcctg atctgcacgg taagagccta 5940
gcatgtagaa ctggttgacg gccttgtagg cgcagcagcc cttctccacg gggagggcgt 6000
aggcctgggc ggccttgcgc agggaggtgt gcgtgagggc gaaagtgtcc ctgaccatga 6060
ccttgaggaa ctggtgcttg aagtcgatat cgtcgcagcc cccctgctcc cagagctgga 6120
agtccgtgcg cttcttgtag gcggggttgg gcaaagcgaa agtaacatcg ttgaagagga 6180

tcttgcccgc gcggggcata aagttgcgag tgatgcggaa aggttggggc acctcggccc 6240
ggttgttgat gacctgggcg gcgagcacga tctcgtcgaa gccgttgatg ttgtggccca 6300
cgatgtagag ttccacgaat cgcggacggc ccttgacgtg gggcagtttc ttgagctcct 6360
cgtaggtgag ctcgtcgggg tcgctgagcc cgtgctgctc gagcgcccag tcggcgagat 6420
gggggttggc gcggaggaag gaagtccaga gatccacggc cagggcggtt tgcagacggt 6480
cccggtactg acggaactgc tgcccgacgg ccatttttttc gggggtgacg cagtagaagg 6540
tgcgggggtc cccgtgccag cgatcccatt tgagctggag ggcgagatcg agggcgagct 6600

cgacgagccg gtcgtccccg gagagtttca tgaccagcat gaaggggacg agctgcttgc 6660

cgaaggaccc catccaggtg taggtttcca catcgtaggt gaggaagagc ctttcggtgc 6720

gaggatgcga gccgatgggg aagaactgga tctcctgcca ccaattggag gaatggctgt 6780

tgatgtgatg gaagtagaaa tgccgacggc gcgccgaaca ctcgtgcttg tgtttataca 6840

agcggccaca gtgctcgcaa cgctgcacgg gatgcacgtg ctgcacgagc tgtacctgag 6900

ttcctttgac gaggaatttc agtgggaagt ggagtcgtgg cgcctgcatc tcgtgctgta 6960

ctacgtcgtg gtggtcggcc tggccctctt ctgcctcgat ggtggtcatg ctgacgagcc 7020

cgcgcgggag gcaggtccag acctcggcgc gagcgggtcg gagagcgagg acgagggcgc 7080

gcaggccgga gctgtccagg gtcctgagac gctgcggagt caggtcagtg ggcagcggcg 7140

gcgcgcggtt gacttgcagg agtttttcca gggcgcgcgg gaggtccaga tggtacttga 7200

tctccaccgc gccattggtg gcgacgtcga tggcttgcag ggtcccgtgc ccctggggtg 7260

tgaccaccgt cccccgtttc ttcttgggcg gctggggcga cgggggcggt gcctcttcca 7320

tggttagaag cggcggcgag gacgcgcgcc gggcggcagg ggcggctcgg ggcccggagg 7380

caggggcggc aggggcacgt cggcgccgcg cgcgggtagg ttctggtact gcgcccggag 7440

aagactggcg tgagcgacga cgcgacggtt gacgtcctgg atctgacgcc tctgggtgaa 7500

ggccacggga cccgtgagtt tgaacctgaa agagagttcg acagaatcaa tctcggtatc 7560

gttgacggcg gcctgccgca ggatctcttg cacgtcgccc gagttgtcct ggtaggcgat 7620

ctcggtcatg aactgctcga tctcctcctc ttgaaggtct ccgcggccgg cgcgctccac 7680

ggtggccgcg aggtcgttgg agatgcggcc catgagctgc gagaaggcgt tcatgcccgc 7740

ctcgttccag acgcggctgt agaccacgac gccctcggga tcgcgggcgc gcatgaccac 7800

ctgggcgagg ttgagctcca cgtggcgcgt gaagaccgcg tagttgcaga ggcgctggta 7860

gaggtagttg agcgtggtgg cgatgtgctc ggtgacgaag aaatacatga tccagcggcg 7920

gagcggcatc tcgctgacgt cgcccagcgc ctccaaacgt tccatggcct cgtaaaagtc 7980

cacggcgaag ttgaaaaact gggagttgcg cgccgagacg gtcaactcct cctccagaag 8040

acggatgagc tcggcgatgg tggcgcgcac ctcgcgctcg aaggcccccg ggagttcctc 8100

cacttcctct tcttcctcct ccactaacat ctcttctact tcctcctcag gcggcagtgg 8160

tggcgggggа gggggcctgc gtcgccggcg gcgcacgggc agacggtcga tgaagcgctc 8220

gatggtctcg ccgcgccggc gtcgcatggt ctcggtgacg gcgcgcccgt cctcgcgggg 8280

ccgcagcgtg aagacgccgc cgcgcatctc caggtggccg ggggggtccc cgttgggcag 8340

ggagagggcg ctgacgatgc atcttatcaa ttgccccgta gggactccgc gcaaggacct 8400

gagcgtctcg agatccacgg gatctgaaaa ccgctgaacg aaggcttcga gccagtcgca 8460

gtcgcaaggt aggctgagca cggtttcttc tggcgggtca tgttggttgg gagcggggcg 8520

ggcgatgctg ctggtgatga agttgaaata ggcggttctg agacggcgga tggtggcgag 8580

gagcaccagg tctttgggcc cggcttgctg gatgcgcaga cggtcggcca tgccccaggc 8640

gtggtcctga cacctggcca ggtccttgta gtagtcctgc atgagccgct ccacgggcac 8700

ctcctcctcg cccgcgcggc cgtgcatgcg cgtgagcccg aagccgcgct ggggctggac 8760

gagcgccagg tcggcgacga cgcgctcggc gaggatggct tgctggatct gggtgagggt 8820

ggtctggaag tcatcaaagt cgacgaagcg gtggtaggct ccggtgttga tggtgtagga 8880

gcagttggcc atgacggacc agttgacggt ctggtggccc ggacgcacga gctcgtggta 8940

cttgaggcgc gagtaggcgc gcgtgtcgaa gatgtagtcg ttgcaggtgc gcaccaggta 9000

ctggtagccg atgaggaagt gcggcggcgg ctggcggtag agcggccatc gctcggtggc 9060

gggggcgccg ggcgcgaggt cctcgagcat ggtgcggtgg tagccgtaga tgtacctgga 9120

catccaggtg atgccggcgg cggtggtgga ggcgcgcggg aactcgcgga cgcggttcca 9180

gatgttgcgc agcggcagga agtagttcat ggtgggcacg gtctggcccg tgaggcgcgc 9240

gcagtcgtgg atgctctata cgggcaaaaa cgaaagcggt cagcggctcg actccgtggc 9300

ctggaggcta agcgaacggg ttgggctgcg cgtgtacccc ggttcgaatc tcgaatcagg 9360

ctggagccgc agctaacgtg gtattggcac tcccgtctcg acccaagcct gcaccaaccc 9420

tccaggatac ggaggcgggt cgttttgcaa ctttttttg gaggccggat gagactagta 9480

agcgcggaaa gcggccgacc gcgatggctc gctgccgtag tctggagaag aatcgccagg 9540

gttgcgttgc ggtgtgcccc ggttcgaggc cggccggatt ccgcggctaa cgagggcgtg 9600

gctgccccgt cgtttccaag accccatagc cagccgactt ctccagttac ggagcgagcc 9660

cctcttttgt tttgtttgtt tttgccagat gcatcccgta ctgcggcaga tgcgccccca 9720

ccaccctcca ccgcaacaac agcccccctcc acagccggcg cttctgcccc cgccccagca 9780

gcaacttcca gccacgaccg ccgcggccgc cgtgagcggg gctggacaga gttatgatca 9840

ccagctggcc ttggaagagg gcgaggggct ggcgcgcctg ggggcgtcgt cgccggagcg 9900

gcacccgcgc gtgcagatga aaagggacgc tcgcgaggcc tacgtgccca agcagaacct 9960

gttcagagac aggagcggcg aggagcccga ggagatgcgc gcggcccggt tccacgcggg 10020

gcgggagctg cggcgcggcc tggaccgaaa gagggtgctg agggacgagg atttcgaggc 10080

ggacgagctg acggggatca gccccgcgcg cgcgcacgtg gccgcggcca acctggtcac 10140

ggcgtacgag cagaccgtga aggaggagag caacttccaa aaatccttca acaaccacgt 10200

gcgcaccctg atcgcgcgcg aggaggtgac cctgggcctg atgcacctgt gggacctgct 10260

ggaggccatc gtgcagaacc ccaccagcaa gccgctgacg gcgcagctgt tcctggtggt 10320

gcagcatagt cgggacaacg aagcgttcag ggaggcgctg ctgaatatca ccgagcccga 10380

gggccgctgg ctcctggacc tggtgaacat tctgcagagc atcgtggtgc aggagcgcgg 10440
gctgccgctg tccgagaagc tggcggccat caacttctcg gtgctgagtt tgggcaagta 10500
ctacgctagg aagatctaca agaccccgta cgtgcccata gacaaggagg tgaagatcga 10560
cgggttttac atgcgcatga ccctgaaagt gctgaccctg agcgacgatc tgggggtgta 10620
ccgcaacgac aggatgcacc gtgcggtgag cgccagcagg cggcgcgagc tgagcgacca 10680
ggagctgatg catagtctgc agcgggccct gaccggggcc gggaccgagg gggagagcta 10740
ctttgacatg ggcgcggacc tgcactggca gcccagccgc cgggccttgg aggcggcggc 10800

aggaccctac gtagaagagg tggacgatga ggtggacgag gagggcgagt acctggaaga 10860
ctgatggcgc gaccgtattt ttgctagatg caacaacaac agccacctcc tgatcccgcg 10920
atgcgggcgg cgctgcagag ccagccgtcc ggcattaact cctcggacga ttggacccag 10980
gccatgcaac gcatcatggc gctgacgacc cgcaaccccg aagcctttag acagcagccc 11040
caggccaacc ggctctcggc catcctggag gccgtggtgc cctcgcgctc caaccccacg 11100
cacgagaagg tcctggccat cgtgaacgcg ctggtggaga acaaggccat ccgcggcgac 11160
gaggccggcc tggtgtacaa cgcgctgctg gagcgcgtgg cccgctacaa cagcaccaac 11220

gtgcagacca acctggaccg catggtgacc gacgtgcgcg aggccgtggc ccagcgcgag 11280
cggttccacc gcgagtccaa cctgggatcc atggtggcgc tgaacgcctt cctcagcacc 11340
cagcccgcca acgtgccccg gggccaggag gactacacca acttcatcag cgccctgcgc 11400
ctgatggtga ccgaggtgcc ccagagcgag gtgtaccagt ccgggccgga ctacttcttc 11460
cagaccagtc gccagggctt gcagaccgtg aacctgagcc aggctttcaa gaacttgcag 11520
ggcctgtggg gcgtgcaggc cccggtcggg gaccgcgcga cggtgtcgag cctgctgacg 11580
ccgaactcgc gcctgctgct gctgctggtg gccccccttca cggacagcgg cagcatcaac 11640

cgcaactcgt acctgggcta cctgattaac ctgtaccgcg aggccatcgg ccaggcgcac 11700
gtggacgagc agacctacca ggagatcacc cacgtgagcc gcgccctggg ccaggacgac 11760
ccgggcaacc tggaagccac cctgaacttt ttgctgacca accggtcgca gaagatcccg 11820
ccccagtacg cgctcagcac cgaggaggag cgcatcctgc gttacgtgca gcagagcgtg 11880
ggcctgttcc tgatgcagga gggggccacc cccagcgccg cgctcgacat gaccgcgcgc 11940
aacatggagc ccagcatgta cgccagcaac cgcccgttca tcaataaact gatggactac 12000
ttgcatcggg cggccgccat gaactctgac tatttcacca acgccatcct gaatccccac 12060

tggctcccgc cgccggggtt ctacacgggc gagtacgaca tgcccgaccc caatgacggg 12120

ttcctgtggg acgatgtgga cagcagcgtg ttctcccccc gaccgggtgc taacgagcgc 12180

cccttgtgga agaaggaagg cagcgaccga cgcccgtcct cggcgctgtc cggccgcgag 12240

ggtgctgccg cggcggtgcc cgaggccgcc agtcctttcc cgagcttgcc cttctcgctg 12300

aacagtatcc gcagcagcga gctgggcagg atcacgcgcc cgcgcttgct gggcgaagag 12360

gagtacttga atgactcgct gttgagaccc gagcgggaga agaacttccc caataacggg 12420

atagaaagcc tggtggacaa gatgagccgc tggaagacgt atgcgcagga gcacagggac 12480

gatccccggg cgtcgcaggg ggccacgagc cggggcagcg ccgcccgtaa acgccggtgg 12540

cacgacaggc agcggggaca gatgtgggac gatgaggact ccgccgacga cagcagcgtg 12600

ttggacttgg gtgggagtgg taacccgttc gctcacctgc gcccccgtat cgggcgcatg 12660

atgtaagaga aaccgaaaat aaatgatact caccaaggcc atggcgacca gcgtgcgttc 12720

gtttcttctc tgttgttgtt gtatctagta tgatgaggcg tgcgtacccg gagggtcctc 12780

ctccctcgta cgagagcgtg atgcagcagg cgatggcggc ggcggcgatg cagcccccgc 12840

tggaggctcc ttacgtgccc ccgcggtacc tggcgcctac ggaggggcgg aacagcattc 12900

gttactcgga gctggcaccc ttgtacgata ccacccggtt gtacctggtg gacaacaagt 12960

cggcggacat cgcctcgctg aactaccaga acgaccacag caacttcctg accaccgtgg 13020

tgcagaacaa tgacttcacc cccacggagg ccagcaccca gaccatcaac tttgacgagc 13080

gctcgcggtg gggcggccag ctgaaaacca tcatgcacac caacatgccc aacgtgaacg 13140

agttcatgta cagcaacaag ttcaaggcgc gggtgatggt ctcccgcaag acccccaatg 13200

gggtgacagt gacagaggat tatgatggta gtcaggatga gctgaagtat gaatgggtgg 13260

aatttgagct gcccgaaggc aacttctcgg tgaccatgac catcgacctg atgaacaacg 13320

ccatcatcga caattacttg gcggtggggc ggcagaacgg ggtgctggag agcgacatcg 13380

gcgtgaagtt cgacactagg aacttcaggc tgggctggga ccccgtgacc gagctggtca 13440

tgcccggggt gtacaccaac gaggctttcc atcccgatat tgtcttgctg cccggctgcg 13500

gggtggactt caccgagagc cgcctcagca acctgctggg cattcgcaag aggcagccct 13560

tccaggaagg cttccagatc atgtacgagg atctggaggg gggcaacatc cccgcgctcc 13620

tggatgtcga cgcctatgag aaaagcaagg aggatgcagc agctgaagca actgcagccg 13680

tagctaccgc ctctaccgag gtcaggggcg ataattttgc aagcgccgca gcagtggcag 13740

cggccgaggc ggctgaaacc gaaagtaaga tagtcattca gccggtggag aaggatagca 13800

agaacaggag ctacaacgta ctaccggaca agataaacac cgcctaccgc agctggtacc 13860

tagcctacaa ctatggcgac cccgagaagg gcgtgcgctc ctggacgctg ctcaccacct 13920

cggacgtcac ctgcggcgtg gagcaagtct actggtcgct gcccgacatg atgcaagacc 13980

cggtcacctt ccgctccacg cgtcaagtta gcaactaccc ggtggtgggc gccgagctcc 14040

tgcccgtcta ctccaagagc ttcttcaacg agcaggccgt ctactcgcag cagctgcgcg 14100

ccttcacctc gcttacgcac gtcttcaacc gcttccccga gaaccagatc ctcgtccgcc 14160

cgcccgcgcc caccattacc accgtcagtg aaaacgttcc tgctctcaca gatcacggga 14220

ccctgccgct gcgcagcagt atccggggag tccagcgcgt gaccgttact gacgccagac 14280

gccgcacctg cccctacgtc tacaaggccc tgggcatagt cgcgccgcgc gtcctctcga 14340

gccgcacctt ctaaatgtcc attctcatct cgcccagtaa taacaccggt tggggcctgc 14400

gcgcgcccag caagatgtac ggaggcgctc gccaacgctc cacgcaacac cccgtgcgcg 14460

tgcgcgggca cttccgcgct ccctggggcg ccctcaaggg ccgcgtgcgg tcgcgcacca 14520

ccgtcgacga cgtgatcgac caggtggtgg ccgacgcgcg caactacacc cccgccgccg 14580

cgcccgtctc caccgtggac gccgtcatcg acagcgtggt ggccgacgcg cgccggtacg 14640

cccgcgccaa gagccggcgg cggcgcatcg cccggcggca ccggagcacc cccgccatgc 14700

gcgcggcgcg agccttgctg cgcagggcca ggcgcacggg acgcagggcc atgctcaggg 14760

cggccagacg cgcggcttca ggcgccagcg ccggcaggac ccggagacgc gcggccacgg 14820

cggcggcagc ggccatcgcc agcatgtccc gcccgcggcg agggaacgtg tactgggtgc 14880

gcgacgccgc caccggtgtg cgcgtgcccg tgcgcacccg ccccccctcgc acttgaagat 14940

gttcacttcg cgatgttgat gtgtcccagc ggcgaggagg atgtccaagc gcaaattcaa 15000

ggaagagatg ctccaggtca tcgcgcctga gatctacggc cctgcggtgg tgaaggagga 15060

aagaaagccc cgcaaaatca agcgggtcaa aaaggacaaa aaggaagaag aaagtgatgt 15120

ggacggattg gtggagtttg tgcgcgagtt cgcccccccgg cggcgcgtgc agtggcgcgg 15180

gcggaaggtg caaccggtgc tgagacccgg caccaccgtg gtcttcacgc ccggcgagcg 15240

ctccggcacc gcttccaagc gctcctacga cgaggtgtac ggggatgatg atattctgga 15300

gcaggcggcc gagcgcctgg gcgagtttgc ttacggcaag cgcagccgtt ccgcaccgaa 15360

ggaagaggcg gtgtccatcc cgctggacca cggcaacccc acgccgagcc tcaagcccgt 15420

gaccttgcag caggtgctgc cgaccgcggc gccgcgccgg gggttcaagc gcgagggcga 15480

ggatctgtac cccaccatgc agctgatggt gcccaagcgc cagaagctgg aagacgtgct 15540

ggagaccatg aaggtggacc cggacgtgca gcccgaggtc aaggtgcggc ccatcaagca 15600

ggtggccccg ggcctgggcg tgcagaccgt ggacatcaag attcccacgg agcccatgga 15660

aacgcagacc gagcccatga tcaagcccag caccagcacc atggaggtgc agacggatcc 15720

ctggatgcca tcggctccta gtcgaagacc ccggcgcaag tacggcgcgg ccagcctgct 15780

gatgcccaac tacgcgctgc atccttccat catccccacg ccgggctacc gcggcacgcg 15840

cttctaccgc ggtcatacca gcagccgccg ccgcaagacc accactcgcc gccgccgtcg 15900
ccgcaccgcc gctgcaacca cccctgccgc cctggtgcgg agagtgtacc gccgcggccg 15960
cgcacctctg accctgccgc gcgcgcgcta ccacccgagc atcgccattt aaactttcgc 16020
ctgctttgca gatcaatggc cctcacatgc cgccttcgcg ttcccattac gggctaccga 16080
ggaagaaaac cgcgccgtag aaggctggcg gggaacggga tgcgtcgcca ccaccaccgg 16140
cggcggcgcg ccatcagcaa gcggttgggg ggaggcttcc tgcccgcgct gatccccatc 16200
atcgccgcgg cgatcggggc gatccccggc attgcttccg tggcggtgca ggcctctcag 16260

cgccactgag acacacttgg aaacatcttg taataaacca atggactctg acgctcctgg 16320
tcctgtgatg tgttttcgta gacagatgga agacatcaat ttttcgtccc tggctccgcg 16380
acacggcacg cggccgttca tgggcacctg gagcgacatc ggcaccagcc aactgaacgg 16440
gggcgccttc aattggagca gtctctggag cgggcttaag aatttcgggt ccacgcttaa 16500
aacctatggc agcaaggcgt ggaacagcac cacagggcag gcgctgaggg ataagctgaa 16560
agagcagaac ttccagcaga aggtggtcga tgggctcgcc tcgggcatca acggggtggt 16620
ggacctggcc aaccaggccg tgcagcggca gatcaacagc cgcctggacc cggtgccgcc 16680

cgccggctcc gtggagatgc cgcaggtgga ggaggagctg cctcccctgg acaagcgggg 16740
cgagaagcga ccccgccccg atgcggagga gacgctgctg acgcacacgg acgagccgcc 16800
cccgtacgag gaggcggtga aactgggtct gcccaccacg cggcccatcg cgcccctggc 16860
caccggggtg ctgaaacccg aaaagcccgc gaccctggac ttgcctcctc cccagccttc 16920
ccgcccctct acagtggcta agcccctgcc gccggtggcc gtggcccgcg cgcgacccgg 16980
gggcaccgcc cgccctcatg cgaactggca gagcactctg aacagcatcg tgggtctggg 17040
agtgcagagt gtgaagcgcc gccgctgcta ttaaacctac cgtagcgctt aacttgcttg 17100

tctgtgtgtg tatgtattat gtcgccgccg ccgctgtcca ccagaaggag gagtgaagag 17160
gcgcgtcgcc gagttgcaag atggccaccc catcgatgct gccccagtgg gcgtacatgc 17220
acatcgccgg acaggacgct tcggagtacc tgagtccggg tctggtgcag tttgcccgcg 17280
ccacagacac ctacttcagt ctggggaaca agtttaggaa ccccacggtg gcgcccacgc 17340
acgatgtgac caccgaccgc agccagcggc tgacgctgcg cttcgtgccc gtggaccgcg 17400
aggacaacac ctactcgtac aaagtgcgct acacgctggc cgtgggcgac aaccgcgtgc 17460
tggacatggc cagcacctac tttgacatcc gcggcgtgct ggatcggggc cctagcttca 17520

aaccctactc cggcaccgcc tacaacagtc tggcccccaa gggagcaccc aacacttgtc 17580

agtggacata taaagccgat ggtgaaactg ccacagaaaa aacctataca tatggaaatg 17640

cacccgtgca gggcattaac atcacaaaag atggtattca acttggaact gacaccgatg 17700

atcagccaat ctacgcagat aaaacctatc agcctgaacc tcaagtgggt gatgctgaat 17760

ggcatgacat cactggtact gatgaaaagt atggaggcag agctcttaag cctgatacca 17820

aaatgaagcc ttgttatggt tcttttgcca agcctactaa taaagaagga ggtcaggcaa 17880

atgtgaaaac aggaacaggc actactaaag aatatgacat agacatggct ttctttgaca 17940

acagaagtgc ggctgctgct ggcctagctc cagaaattgt tttgtatact gaaaatgtgg 18000

atttggaaac tccagatacc catattgtat acaaagcagg cacagatgac agcagctctt 18060

ctattaattt gggtcagcaa gccatgccca acagacctaa ctacattggt ttcagagaca 18120

actttatcgg gctcatgtac tacaacagca ctggcaatat gggggtgctg gccggtcagg 18180

cttctcagct gaatgctgtg gttgacttgc aagacagaaa caccgagctg tcctaccagc 18240

tcttgcttga ctctctgggt gacagaaccc ggtatttcag tatgtggaat caggcggtgg 18300

acagctatga tcctgatgtg cgcattattg aaaatcatgg tgtggaggat gaacttccca 18360

actattgttt ccctctggat gctgttggca gaacagatac ttatcaggga attaaggcta 18420

atggaactga tcaaaccaca tggaccaaag atgacagtgt caatgatgct aatgagatag 18480

gcaagggtaa tccattcgcc atggaaatca acatccaagc caacctgtgg aggaacttcc 18540

tctacgccaa cgtggccctg tacctgcccg actcttacaa gtacacgccg gccaatgtta 18600

ccctgcccac caacaccaac acctacgatt acatgaacgg ccgggtggtg gcgccctcgc 18660

tggtggactc ctacatcaac atcggggcgc gctggtcgct ggatcccatg gacaacgtga 18720

acccccttcaa ccaccaccgc aatgcggggc tgcgctaccg ctccatgctc ctgggcaacg 18780

ggcgctacgt gcccttccac atccaggtgc cccagaaatt tttcgccatc aagagcctcc 18840

tgctcctgcc cgggtcctac acctacgagt ggaacttccg caaggacgtc aacatgatcc 18900

tgcagagctc cctcggcaac gacctgcgca cggacggggc ctccatctcc ttcaccagca 18960

tcaacctcta cgccaccttc ttccccatgg cgcacaacac ggcctccacg ctcgaggcca 19020

tgctgcgcaa cgacaccaac gaccagtcct tcaacgacta cctctcggcg gccaacatgc 19080

tctaccccat cccggccaac gccaccaacg tgcccatctc catcccctcg cgcaactggg 19140

ccgccttccg cggctggtcc ttcacgcgtc tcaagaccaa ggagacgccc tcgctgggct 19200

ccgggttcga cccctacttc gtctactcgg gctccatccc ctacctcgac ggcaccttct 19260

acctcaacca caccttcaag aaggtctcca tcaccttcga ctcctccgtc agctggcccg 19320

gcaacgaccg gctcctgacg cccaacgagt tcgaaatcaa gcgcaccgtc gacggcgagg 19380

gctacaacgt ggcccagtgc aacatgacca aggactggtt cctggtccag atgctggccc 19440

actacaacat cggctaccag ggcttctacg tgcccgaggg ctacaaggac cgcatgtact 19500

ccttcttccg caacttccag cccatgagcc gccaggtggt ggacgaggtc aactacaagg 19560

actaccaggc cgtcaccctg gcctaccagc acaacaactc gggcttcgtc ggctacctcg 19620

cgcccaccat gcgccagggc cagccctacc ccgccaacta cccctacccg ctcatcggca 19680

agagcgccgt caccagcgtc acccagaaaa agttcctctg cgacagggtc atgtggcgca 19740

tccccttctc cagcaacttc atgtccatgg gcgcgctcac cgacctcggc cagaacatgc 19800

tctatgccaa ctccgcccac gcgctagaca tgaatttcga agtcgacccc atggatgagt 19860

ccacccttct ctatgttgtc ttcgaagtct tcgacgtcgt ccgagtgcac cagccccacc 19920

gcggcgtcat cgaggccgtc tacctgcgca ccccttctc ggccggtaac gccaccacct 19980

aagctcttgc ttcttgcaag ccatggccgc gggctccggc gagcaggagc tcagggccat 20040

catccgcgac ctgggctgcg ggccctactt cctgggcacc ttcgataagc gcttcccggg 20100

attcatggcc ccgcacaagc tggcctgcgc catcgtcaac acggccggcc gcgagaccgg 20160

gggcgagcac tggctggcct tcgcctggaa cccgcgctcg aacacctgct acctcttcga 20220

ccccttcggg ttctcggacg agcgcctcaa gcagatctac cagttcgagt acgagggcct 20280

gctgcgccgc agcgccctgg ccaccgagga ccgctgcgtc accctggaaa agtccaccca 20340

gaccgtgcag ggtccgcgct cggccgcctg cgggctcttc tgctgcatgt tcctgcacgc 20400

cttcgtgcac tggcccgacc gccccatgga caagaacccc accatgaact tgctgacggg 20460

ggtgcccaac ggcatgctcc agtcgcccca ggtggaaccc accctgcgcc gcaaccagga 20520

ggcgctctac cgcttcctca actcccactc cgcctacttt cgctcccacc gcgcgcgcat 20580

cgagaaggcc accgccttcg accgcatgaa tcaagacatg taaaccgtgt gtgtatgtta 20640

aatgtcttta ataaacagca ctttcatgtt acacatgcat ctgagatgat ttatttagaa 20700

atcgaaaggg ttctgccggg tctcggcatg gcccgcgggc agggacacgt tgcggaactg 20760

gtacttggcc agccacttga actcggggat cagcagtttg ggcagcgggg tgtcggggaa 20820

ggagtcggtc cacagcttcc gcgtcagttg cagggcgccc agcaggtcgg gcgcggagat 20880

cttgaaatcg cagttgggac ccgcgttctg cgcgcgggag ttgcggtaca cggggttgca 20940

gcactggaac accatcaggg ccgggtgctt cacgctcgcc agcaccgtcg cgtcggtgat 21000

gctctccacg tcgaggtcct cggcgttggc catcccgaag ggggtcatct tgcaggtctg 21060

ccttcccatg gtgggcacgc acccgggctt gtggttgcaa tcgcagtgca gggggatcag 21120

catcatctgg gcctggtcgg cgttcatccc cgggtacatg gccttcatga aagcctccaa 21180

ttgcctgaac gcctgctggg ccttggctcc ctcggtgaag aagaccccgc aggacttgct 21240

agagaactgg ttggtggcgc acccggcgtc gtgcacgcag cagcgcgcgt cgttgttggc 21300

cagctgcacc acgctgcgcc cccagcggtt ctgggtgatc ttggcccggt cggggttctc 21360
cttcagcgcg cgctgcccgt tctcgctcgc cacatccatc tcgatcatgt gctccttctg 21420
gatcatggtg gtcccgtgca ggcaccgcag cttgccctcg gcctcggtgc acccgtgcag 21480
ccacagcgcg cacccggtgc actcccagtt cttgtgggcg atctgggaat gcgcgtgcac 21540
gaagccctgc aggaagcggc ccatcatggt ggtcagggtc ttgttgctag tgaaggtcag 21600
cggaatgccg cggtgctcct cgttgatgta caggtggcag atgcggcggt acacctcgcc 21660
ctgctcgggc atcagctgga agttggcttt caggtcggtc tccacgcggt agcggtccat 21720

cagcatagtc atgatttcca taccttctc ccaggccgag acgatgggca ggctcatagg 21780
gttcttcacc atcatcttag cgctagcagc cgcggccagg gggtcgctct cgtccagggt 21840
ctcaaagctc cgcttgccgt ccttctcggt gatccgcacc ggggggtagc tgaagcccac 21900
ggccgccagc tcctcctcgg cctgtctttc gtcctcgctg tcctggctga cgtcctgcag 21960
gaccacatgc ttggtcttgc ggggtttctt cttgggcggc agcggcggcg gagatgttgg 22020
agatggcgag ggggagcgcg agttctcgct caccactact atctcttcct cttcttggtc 22080
cgaggccacg cggcggtagg tatgtctctt cgggggcaga ggcggaggcg acgggctctc 22140

gccgccgcga cttggcggat ggctggcaga gcccctccg cgttcggggg tgcgctcccg 22200
gcggcgctct gactgacttc ctccgcggcc ggccattgtg ttctcctagg gaggaacaac 22260
aagcatggag actcagccat cgccaacctc gccatctgcc cccaccgccg acgagaagca 22320
gcagcagcag aatgaaagct taaccgcccc gccgcccagc cccgccacct ccgacgcggc 22380
cgtcccagac atgcaagaga tggaggaatc catcgagatt gacctgggct atgtgacgcc 22440
cgcggagcac gaggaggagc tggcagtgcg cttttcacaa gaagagatac accaagaaca 22500
gccagagcag gaagcagaga atgagcagag tcaggctggg ctcgagcatg acggcgacta 22560

cctccacctg agcgggggggg aggacgcgct catcaagcat ctggcccggc aggccaccat 22620
cgtcaaggat gcgctgctcg accgcaccga ggtgcccctc agcgtggagg agctcagccg 22680
cgcctacgag ttgaacctct tctcgccgcg cgtgcccccc aagcgccagc ccaatggcac 22740
ctgcgagccc aacccgcgcc tcaacttcta cccggtcttc gcggtgcccg aggccctggc 22800
cacctaccac atctttttca agaaccaaaa gatccccgtc tcctgccgcg ccaaccgcac 22860
ccgcgccgac gccctttca acctgggtcc cggcgcccgc ctacctgata tcgcctcctt 22920
ggaagaggtt cccaagatct tcgagggtct gggcagcgac gagactcggg ccgcgaacgc 22980

tctgcaagga gaaggaggag agcatgagca ccacagcgcc ctggtcgagt tggaaggcga 23040

caacgcgcgg ctggcggtgc tcaaacgcac ggtcgagctg acccatttcg cctacccggc 23100

tctgaacctg ccccccaaag tcatgagcgc ggtcatggac caggtgctca tcaagcgcgc 23160

gtcgcccatc tccgaggacg agggcatgca agactccgag gagggcaagc ccgtggtcag 23220

cgacgagcag ctggcccggt ggctgggtcc taatgctagt ccccagagtt tggaagagcg 23280

gcgcaaactc atgatggccg tggtcctggt gaccgtggag ctggagtgcc tgcgccgctt 23340

cttcgccgac gcggagaccc tgcgcaaggt cgaggagaac ctgcactacc tcttcaggca 23400

cgggttcgtg cgccaggcct gcaagatctc caacgtggag ctgaccaacc tggtctccta 23460

catgggcatc ttgcacgaga accgcctggg gcagaacgtg ctgcacacca ccctgcgcgg 23520

ggaggcccgg cgcgactaca tccgcgactg cgtctacctc tacctctgcc acacctggca 23580

gacgggcatg ggcgtgtggc agcagtgtct ggaggagcag aacctgaaag agctctgcaa 23640

gctcctgcag aagaacctca agggtctgtg gaccgggttc gacgagcgca ccaccgcctc 23700

ggacctggcc gacctcattt tccccgagcg cctcaggctg acgctgcgca acggcctgcc 23760

cgactttatg agccaaagca tgttgcaaaa ctttcgctct ttcatcctcg aacgctccgg 23820

aatcctgccc gccacctgct ccgcgctgcc ctcggacttc gtgccgctga ccttccgcga 23880

gtgccccccg ccgctgtgga gccactgcta cctgctgcgc ctggccaact acctggccta 23940

ccactcggac gtgatcgagg acgtcagcgg cgagggcctg ctcgagtgcc actgccgctg 24000

caacctctgc acgccgcacc gctccctggc ctgcaacccc cagctgctga gcgagaccca 24060

gatcatcggc accttcgagt tgcaagggcc cagcgaaggc gagggttcag ccgccaaggg 24120

gggtctgaaa ctcaccccgg ggctgtggac ctcggcctac ttgcgcaagt tcgtgcccga 24180

ggactaccat cccttcgaga tcaggttcta cgaggaccaa tcccatccgc ccaaggccga 24240

gctgtcggcc tgcgtcatca cccaggggggc gatcctggcc caattgcaag ccatccagaa 24300

atcccgccaa gaattcttgc tgaaaaaggg ccgcggggtc tacctcgacc cccagaccgg 24360

tgaggagctc aaccccggct tcccccagga tgccccgagg aaacaagaag ctgaaagtgg 24420

agctgccgcc cgtggaggat ttggaggaag actgggagaa cagcagtcag gcagaggagg 24480

aggagatgga ggaagactgg gacagcactc aggcagagga ggacagcctg caagacagtc 24540

tggaggaaga cgaggaggag gcagaggagg aggtggaaga agcagccgcc gccagaccgt 24600

cgtcctcggc gggggagaaa gcaagcagca cggataccat ctccgctccg ggtcggggtc 24660

ccgctcgacc acacagtaga tgggacgaga ccggacgatt cccgaacccc accacccaga 24720

ccggtaagaa ggagcggcag ggatacaagt cctggcgggg gcacaaaaac gccatcgtct 24780

cctgcttgca ggcctgcggg ggcaacatct ccttcacccg gcgctacctg ctcttccacc 24840

gcggggtgaa ctttccccgc aacatcttgc attactaccg tcacctccac agcccctact 24900

acttccaaga agaggcagca gcagcagaaa aagaccagca gaaaaccagc agctagaaaa 24960

tccacagcgg cggcagcagg tggactgagg atcgcggcga acgagccggc gcaaacccgg 25020

gagctgagga accggatctt tcccaccctc tatgccatct tccagcagag tcgggggcag 25080

gagcaggaac tgaaagtcaa gaaccgttct ctgcgctcgc tcacccgcag ttgtctgtat 25140

cacaagagcg aagaccaact tcagcgcact ctcgaggacg ccgaggctct cttcaacaag 25200

tactgcgcgc tcactcttaa agagtagccc gcgcccgccc agtcgcagaa aaaggcggga 25260

attacgtcac ctgtgccctt cgccctagcc gcctccaccc atcatcatga gcaaagagat 25320

tcccacgcct tacatgtgga gctaccagcc ccagatgggc ctggccgccg gtgccgccca 25380

ggactactcc acccgcatga attggctcag cgccgggccc gcgatgatct cacgggtgaa 25440

tgacatccgc gcccaccgaa accagatact cctagaacag tcagcgctca ccgccacgcc 25500

ccgcaatcac ctcaatccgc gtaattggcc cgccgccctg gtgtaccagg aaattcccca 25560

gcccacgacc gtactacttc cgcgagacgc ccaggccgaa gtccagctga ctaactcagg 25620

tgtccagctg gcgggcggcg ccaccctgtg tcgtcaccgc cccgctcagg gtataaagcg 25680

gctggtgatc cggggcagag gcacacagct caacgacgag gtggtgagct cttcgctggg 25740

tctgcgacct gacggagtct tccaactcgc cggatcgggg agatcttcct tcacgcctcg 25800

tcaggccgtc ctgactttgg agagttcgtc ctcgcagccc cgctcgggtg gcatcggcac 25860

tctccagttc gtggaggagt tcactccctc ggtctacttc aaccccttct ccggctcccc 25920

cggccactac ccggacgagt tcatcccgaa cttcgacgcc atcagcgagt cggtggacgg 25980

ctacgattga aactaatcac ccccttatcc agtgaaataa agatcatatt gatgatgatt 26040

ttacagaaat aaaaaataat catttgattt gaaataaaga tacaatcata ttgatgattt 26100

gagtttaaca aaaaaataaa gaatcactta cttgaaatct gataccaggt ctctgtccat 26160

gttttctgcc aacaccactt cactcccctc ttcccagctc tggtactgca ggccccggcg 26220

ggctgcaaac ttcctccaca cgctgaaggg gatgtcaaat tcctcctgtc cctcaatctt 26280

cattttatct tctatcagat gtccaaaaag cgcgtccggg tggatgatga cttcgacccc 26340

gtctacccct acgatgcaga caacgcaccg accgtgccct tcatcaaccc ccccttcgtc 26400

tcttcagatg gattccaaga gaagcccctg ggggtgttgt ccctgcgact ggccgacccc 26460

gtcaccacca agaacgggga aatcaccctc aagctgggag agggggtgga cctcgattcc 26520

tcgggaaaac tcatctccaa cacggccacc aaggccgccg ccccctctcag tttttccaac 26580

aacaccattt cccttaacat ggatcacccc ttttacacta aagatggaaa attatcctta 26640

caagtttctc caccattaaa tatactgaga acaagcattc taaacacact agctttaggt 26700

tttggatcag gtttaggact ccgtggctct gccttggcag tacagttagt ctctccactt 26760

acatttgata ctgatggaaa cataaagctt accttagaca gaggtttgca tgttacaaca 26820
ggagatgcaa ttgaaagcaa cataagctgg gctaaaggtt taaaatttga agatggagcc 26880
atagcaacca acattggaaa tgggttagag tttggaagca gtagtacaga aacaggtgtt 26940
gatgatgctt acccaatcca agttaaactt ggatctggcc ttagctttga cagtacagga 27000
gccataatgg ctggtaacaa agaagacgat aaactcactt tgtggacaac acctgatcca 27060
tcaccaaact gtcaaatact cgcagaaaat gatgcaaaac taacactttg cttgactaaa 27120
tgtggtagtc aaatactggc cactgtgtca gtcttagttg taggaagtgg aaacctaaac 27180

cccattactg gcaccgtaag cagtgctcag gtgtttctac gttttgatgc aaacggtgtt 27240
cttttaacag aacattctac actaaaaaaa tactgggggt ataggcaggg agatagcata 27300
gatggcactc catataccaa tgctgtagga ttcatgccca atttaaaagc ttatccaaag 27360
tcacaaagtt ctactactaa aaataatata gtagggcaag tatacatgaa tggagatgtt 27420
tcaaaaccta tgcttctcac tataaccctc aatggtactg atgacagcaa cagtacatat 27480
tcaatgtcat tttcatacac ctggactaat ggaagctatg ttggagcaac atttggggct 27540
aactcttata ccttctcata catcgcccaa gaatgaacac tgtatcccac cctgcatgcc 27600

aacccttccc accccactct gtggaacaaa ctctgaaaca caaaataaaa taaagttcaa 27660
gtgttttatt gattcaacag ttttacagga ttcgagcagt tatttttcct ccaccctccc 27720
aggacatgga atacaccacc ctctcccccc gcacagcctt gaacatctga atgccattgg 27780
tgatggacat gcttttggtc tccacgttcc acacagtttc agagcgagcc agtctcgggt 27840
cggtcaggga gatgaaaccc tccgggcact cccgcatctg cacctcacag ctcaacagct 27900
gaggattgtc ctcggtggtc gggatcacgg ttatctggaa gaagcagaag agcggcggtg 27960
ggaatcatag tccgcgaacg ggatcggccg gtggtgtcgc atcaggcccc gcagcagtcg 28020

ctgccgccgc cgctccgtca agctgctgct cagggggtcc gggtccaggg actccctcag 28080
catgatgccc acggccctca gcatcagtcg tctggtgcgg cgggcgcagc agcgcatgcg 28140
gatctcgctc aggtcgctgc agtacgtgca acacagaacc accaggttgt tcaacagtcc 28200
atagttcaac acgctccagc cgaaactcat cgcgggaagg atgctaccca cgtggccgtc 28260
gtaccagatc ctcaggtaaa tcaagtggtg ccccctccag aacacgctgc ccacgtacat 28320
gatctccttg ggcatgtggc ggttcaccac ctcccggtac cacatcaccc tctggttgaa 28380
catgcagccc cggatgatcc tgcggaacca cagggccagc accgccccgc ccgccatgca 28440

gcgaagagac cccgggtccc ggcaatggca atggaggacc caccgctcgt acccgtggat 28500

catctgggag ctgaacaagt ctatgttggc acagcacagg catatgctca tgcatctctt 28560

cagcactctc aactcctcgg gggtcaaaac catatcccag ggcacgggga actcttgcag 28620

gacagcgaac cccgcagaac agggcaatcc tcgcacagaa cttacattgt gcatggacag 28680

ggtatcgcaa tcaggcagca ccgggtgatc ctccaccaga gaagcgcggg tctcggtctc 28740

ctcacagcgt ggtaaggggg ccggccgata cgggtgatgg cgggacgcgg ctgatcgtgt 28800

tcgcgaccgt gtcatgatgc agttgctttc ggacattttc gtacttgctg tagcagaacc 28860

tggtccgggc gctgcacacc gatcgccggc ggcggtctcg gcgcttggaa cgctcggtgt 28920

tgaaattgta aaacagccac tctctcagac cgtgcagcag atctagggcc tcaggagtga 28980

tgaagatccc atcatgcctg atggctctga tcacatcgac caccgtggaa tgggccagac 29040

ccagccagat gatgcaattt tgttgggttt cggtgacggc gggggaggga agaacaggaa 29100

gaaccatgat taacttttaa tccaaacggt ctcggagtac ttcaaaatga agatcgcgga 29160

gatggcacct ctcgcccccg ctgtgttggt ggaaaataac agccaggtca aaggtgatac 29220

ggttctcgag atgttccacg gtggcttcca gcaaagcctc cacgcgcaca tccagaaaca 29280

agacaatagc gaaagcggga gggttctcta attcctcaat catcatgtta cactcctgca 29340

ccatccccag ataattttca tttttccagc cttgaatgat tcgaactagt tcctgaggta 29400

aatccaagcc agccatgata aagagctcgc gcagagcgcc ctccaccggc attcttaagc 29460

acaccctcat aattccaaga tattctgctc ctggttcacc tgcagcagat tgacaagcgg 29520

aatatcaaaa tctctgccgc gatccctgag ctcctccctc agcaataact gtaagtactc 29580

tttcatatcc tctccgaaat ttttagccat aggaccacca ggaataagat tagggcaagc 29640

cacagtacag ataaaccgaa gtcctcccca gtgagcattg ccaaatgcaa gactgctata 29700

agcatgctgg ctagacccgg tgatatcttc cagataactg gacagaaaat cgcccaggca 29760

atttttaaga aaatcaacaa aagaaaaatc ctccaggtgg acgtttagag cctcgggaac 29820

aacgatgaag taaatgcaag cggtgcgttc cagcatggtt agttagctga tctgtagaaa 29880

aaacaaaaat gaacattaaa ccatgctagc ctggcgaaca ggtgggtaaa tcgttctctc 29940

cagcaccagg caggccacgg ggtctccggc gcgaccctcg taaaaattgt cgctatgatt 30000

gaaaaccatc acagagagac gttcccggtg gccggcgtga atgattcgac aagatgaata 30060

cacccccgga acattggcgt ccgcgagtga aaaaaagcgc ccgaggaagc aataaggcac 30120

tacaatgctc agtctcaagt ccagcaaagc gatgccatgc ggatgaagca caaaattctc 30180

aggtgcgtac aaaatgtaat tactcccctc ctgcacaggc agcaaagccc ccgatccctc 30240

caggtacaca tacaaagcct cagcgtccat agcttaccga gcagcagcac acaacaggcg 30300

caagagtcag agaaaggctg agctctaacc tgtccacccg ctctctgctc aatatatagc 30360

ccagatctac actgacgtaa aggccaaagt ctaaaaatac ccgccaaata atcacacacg 30420

cccagcacac gcccagaaac cggtgacaca ctcaaaaaaa tacgcgcact tcctcaaacg 30480

cccaaaactg ccgtcatttc cgggttccca cgctacgtca tcaaaacacg actttcaaat 30540

tccgtcgacc gttaaaaacg tcacccgccc cgcccctaac ggtcgcccgt ctctcagcca 30600

atcagcgccc cgcatcccca aattcaaaca cctcatttgc atattaacgc gcacaaaaag 30660

tttgaggtat attattgatg atgg 30684

<210> 14

<211> 8602

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

atgggcggcg catgagagaa gcccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60

ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120

aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180

tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240

gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300

gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360

aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc 420

ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480

aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540

ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660

cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720

ccattcttag aaagaagtat ttgaaaccat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780

ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcact 840

tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggt gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900

tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960

cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020

tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140

tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200

tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260

ggccactagg actacgagat agacagttag tcatggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320

acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380

atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440

caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500

acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560

tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccactctg gaagccgatg 1620

tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680

aggttaccag ctacgctggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740

ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800

taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860

tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920

ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980

gagcgctgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040

aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100

ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160

cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220

gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280

aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340

ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400

ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460

ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttttaac atgatgtgcc 2520

tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580

gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640

cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700

aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760

aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820

ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880

tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940

taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000

cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060

agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120

tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180

cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240

gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300

cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggtccg tcagctctct cgcaggtacc 3360

cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420

gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480

tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540

gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggt 3600

tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660

tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720

agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatc 3780

tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840

gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900

cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtacgc 3960

acaatcctta caagctttca tcaaccttga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020

aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080

gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140

tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200

tggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260

cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320

acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380

acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440

cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500

ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560

atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620

caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680

atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740

tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160

aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220
aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgct ccgcgcacaa 5460
gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccccg tcacgcactc 5580

ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
cggtgctatc cgaagtggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000

tgcatcctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060
cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300
ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420

ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480

aaggaccaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540

taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600

aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660

cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720

acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780

tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840

acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900

tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960

aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcct cacactgttt gtgaacacag 7020

tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080

cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140

acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200

aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260

gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320

aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380

gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440

tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500

gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gactctagaa tagtctttaa 7560

ttaaagtccg ccatatgagg ccaccatgca gatcttcgtg aagaccctga ccggcaagac 7620

catcacccta gaggtggagc ccagtgacac catcgagaac gtgaaggcca agatccagga 7680

taaagagggc atccccccctg accagcagag gctgatcttt gccggcaagc agctggaaga 7740

tggccgcacc ctctctgatt acaacatcca gaaggagtca accctgcacc tggtccttcg 7800

cctgagaggt ggcgctgctt acagtataat caactttgaa aaactggctg cttacggcat 7860

cctgggcttt gtgtttacac tggctgccta cctgctgttt ggctatcctg tgtacgtggc 7920

cgcttatgga ctgtgtaccc tggtggccat gctggctgct tacaatctgg tgcctatggt 7980

ggccacagtg gccgcctatt gtcttggcgg actgctgaca atggtggcag cctacagccc 8040

gagctatgcg tatcatcagt ttgcagccta cggcccagga ccaggcgcta aatttgtggc 8100

tgcctggaca ctgaaagccg ccgctggacc aggtcctgga cagtacatca aggccaacag 8160

caagttcatc ggcatcaccg aactcggccc aggaccaggc tatccctacg atgtgcctga 8220

ttacgcctga tagtgatgat tcgaacggcc gtatcacgcc caaacattta cagccgcggt 8280

gtcaaaaacc gcgtggacgt ggttaacatc cctgctggga ggatcagccg taattattat 8340

aattggcttg gtgctggcta ctattgtggc catgtacgtg ctgaccaacc agaaacataa 8400

ttgaatacag cagcaattgg caagctgctt acatagaact cgcggcgatt ggcatgccgc 8460

cttaaaattt ttattttatt ttttcttttc ttttccgaat cggattttgt ttttaatatt 8520

tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 8580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 8602

<210> 15

<211> 9595

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

atgggcggcg catgagagaa gcccagacca ttacctacc caaaatggag aaagttcacg 60

ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120

aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180

tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240

gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300

gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360

aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc 420

ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480

aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540

ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660

cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720

ccattcttag aaagaagtat ttgaaaccat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780

ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcact 840

tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggt gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900

tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960

cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020

tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140

tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200

tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260

ggccactagg actacgagat agacagttag tcatggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320

acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380

atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440

caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500

acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560

tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccactctg gaagccgatg 1620

tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680

aggttaccag ctacgctggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740

ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800

taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860

tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920

ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980

gagcgctgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040

aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100

ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160

cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220

gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280

aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340

ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400

ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460

ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttttaac atgatgtgcc 2520

tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580

gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640

cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700

aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760

aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820

ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880

tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940

taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000

cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060

agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120

tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180

cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240

gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300

cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggtccg tcagctctct cgcaggtacc 3360

cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420

gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480

tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540

gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggt 3600

tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660

tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720

agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatc 3780

tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840

gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900

cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtacgc 3960

acaatcctta caagctttca tcaaccttga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020

aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080

gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140

tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200

tggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260

cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320

acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380

acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440

cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500

ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560

atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620

caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680

atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740

tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800

aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220

aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgct ccgcgcacaa 5460
gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccccg tcacgcactc 5580
ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640

ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
cggtgctatc cgaagtggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
tgcatcctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060

cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300
ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480

aaggaccaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540

taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600

aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660

cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720

acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780

tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840

acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900

tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960

aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcct cacactgttt gtgaacacag 7020

tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080

cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140

acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200

aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260

gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320

aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380

gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440

tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500

gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gactctagaa tagtctttaa 7560

ttaaagtccg ccatatgaga tggaagatgc caaaaacatt aagaagggcc cagcgccatt 7620

ctacccactc gaagacggga ccgccggcga gcagctgcac aaagccatga agcgctacgc 7680

cctggtgccc ggcaccatcg cctttaccga cgcacatatc gaggtggaca ttacctacgc 7740

cgagtacttc gagatgagcg ttcggctggc agaagctatg aagcgctatg ggctgaatac 7800

aaaccatcgg atcgtggtgt gcagcgagaa tagcttgcag ttcttcatgc ccgtgttggg 7860

tgccctgttc atcggtgtgg ctgtggcccc agctaacgac atctacaacg agcgcgagct 7920

gctgaacagc atgggcatca gccagcccac cgtcgtattc gtgagcaaga aagggctgca 7980

aaagatcctc aacgtgcaaa agaagctacc gatcatacaa aagatcatca tcatggatag 8040

caagaccgac taccagggct tccaaagcat gtacaccttc gtgacttccc atttgccacc 8100

cggcttcaac gagtacgact tcgtgcccga gagcttcgac cgggacaaaa ccatcgccct 8160

gatcatgaac agtagtggca gtaccggatt gcccaagggc gtagccctac cgcaccgcac 8220

cgcttgtgtc cgattcagtc atgcccgcga ccccatcttc ggcaaccaga tcatccccga 8280

caccgctatc ctcagcgtgg tgccatttca ccacggcttc ggcatgttca ccacgctggg 8340

ctacttgatc tgcggctttc gggtcgtgct catgtaccgc ttcgaggagg agctattctt 8400

gcgcagcttg caagactata agattcaatc tgccctgctg gtgcccacac tatttagctt 8460

cttcgctaag agcactctca tcgacaagta cgacctaagc aacttgcacg agatcgccag 8520

cggcggggcg ccgctcagca aggaggtagg tgaggccgtg gccaaacgct tccacctacc 8580

aggcatccgc cagggctacg gcctgacaga aacaaccagc gccattctga tcacccccga 8640

aggggacgac aagcctggcg cagtaggcaa ggtggtgccc ttcttcgagg ctaaggtggt 8700

ggacttggac accggtaaga cactgggtgt gaaccagcgc ggcgagctgt gcgtccgtgg 8760

ccccatgatc atgagcggct acgttaacaa ccccgaggct acaaacgctc tcatcgacaa 8820

ggacggctgg ctgcacagcg gcgacatcgc ctactgggac gaggacgagc acttcttcat 8880

cgtggaccgg ctgaagagcc tgatcaaata caagggctac caggtagccc cagccgaact 8940

ggagagcatc ctgctgcaac accccaacat cttcgacgcc ggggtcgccg gcctgcccga 9000

cgacgatgcc ggcgagctgc ccgccgcagt cgtcgtgctg gaacacggta aaaccatgac 9060

cgagaaggag atcgtggact atgtggccag ccaggttaca accgccaaga agctgcgcgg 9120

tggtgttgtg ttcgtggacg aggtgcctaa aggactgacc ggcaagttgg acgcccgcaa 9180

gatccgcgag attctcatta aggccaagaa gggcggcaag atcgccgtgt aattcgaacg 9240

gccgtatcac gcccaaacat ttacagccgc ggtgtcaaaa accgcgtgga cgtggttaac 9300

atccctgctg ggaggatcag ccgtaattat tataattggc ttggtgctgg ctactattgt 9360

ggccatgtac gtgctgacca accagaaaca taattgaata cagcagcaat tggcaagctg 9420

cttacataga actcgcggcg attggcatgc cgccttaaaa ttttttatttt atttttttctt 9480

ttcttttccg aatcggattt tgtttttaat atttcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 9540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 9595

<210> 16

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys

20 25 30

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

50 55 60

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys

85 90 95

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

100 105 110

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu

115 120 125

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val

130 135

<210> 17

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 17

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

1 5 10 15

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro

20 25 30

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn

35 40 45

Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

50 55 60

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

65 70 75 80

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu
85 90 95
Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 18
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10
<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 19
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15
<210> 20
<211> 16
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 20

Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 21

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asp

1 5 10

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 22

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 23

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 24

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 25

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 5
<212> PRT
<213
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 26
Arg Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 27
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 28

Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 29

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 29

Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 30

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 31

Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 32

<211> 2019

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

gcccgggcat ttaaatgcga tcgcatcgat tacgactcta gaatagtcta gtccgcaggc 60

caccatgcag atcttcgtga agaccctgac cggcaagacc atcaccctag aggtggagcc 120

cagtgacacc atcgagaacg tgaaggccaa gatccaggat aaagagggca tccccctga 180

ccagcagagg ctgatctttg ccggcaagca gctggaagat ggccgcaccc tctctgatta 240

caacatccag aaggagtcaa ccctgcacct ggtccttcgc ctgagaggtg ccatgtttca 300

ggcgctgagc gaaggctgca ccccgtatga tattaaccag atgctgaacg tgctgggcga 360

tcatcaggtc tcaggccttg agcagcttga gagtataatc aactttgaaa aactgactga 420

atggaccagt tctaatgtta tgcctatcct gtctcctctg acaaagggca tcctgggctt 480

cgtgtttacc ctgaccgtgc cttctgagag aggacttagc tgcattagcg aagcggatgc 540

gaccaccccg gaaagcgcga acctgggcga agaaattctg agccagctgt atctttggcc 600

aagggtgacc taccattccc ctagttatgc ttaccaccaa tttgaaagac gagccaaata 660

taaaagacac ttccccggct ttggccagag cctgctgttt ggctaccctg tgtacgtgtt 720

cggcgattgc gtgcagggcg attgggatgc gattcgcttt cgctattgcg cgccgccggg 780

ctatgcgctg ctgcgctgca acgataccaa ctatagcgct ctgctggctg tgggggccct 840

agaaggaccc aggaatcagg actggcttgg tgtcccaaga caacttgtaa ctcggatgca 900

ggctattcag aatgccggcc tgtgtaccct ggtggccatg ctggaagaga caatcttctg 960

gctgcaagcg tttctgatgg cgctgaccga tagcggcccg aaaaccaaca ttattgtgga 1020

tagccagtat gtgatgggca ttagcaaacc gagctttcag gaatttgtgg attgggaaaa 1080

cgtgagcccg gaactgaaca gcaccgatca gccgttttgg caagccggaa tcctggccag 1140

aaatctggtg cctatggtgg ccacagtgca gggccagaac ctgaagtacc agggtcagtc 1200

actagtcatc tctgcttcta tcattgtctt caacctgctg gaactggaag gtgattatcg 1260

agatgatggc aacgtgtggg tgcatacccc gctgagcccg cgcaccctga acgcgtgggt 1320

gaaagcggtg gaagaaaaaa aaggtattcc agttcaccta gagctggcca gtatgaccaa 1380

catggagctc atgagcagta ttgtgcatca gcaggtcaga acatacggcc ccgtgttcat 1440

gtgtctcggc ggactgctta caatggtggc tggtgctgtg tggctgacag tgcgagtgct 1500

cgagctgttc cgggccgcgc agctggccaa cgacgtggtc ctccagatca tggagctttg 1560

tggtgcagcg tttcgccagg tgtgccatac caccgtgccg tggccgaacg cgagcctgac 1620

cccgaaatgg aacaacgaaa ccacccagcc ccagatcgcc aactgcagcg tgtatgactt 1680

ttttgtgtgg ctccattatt attctgttcg agacacactt tggccaaggg tgacctacca 1740

tatgaacaaa tatgcgtatc atatgctgga aagacgagcc aaatataaaa gaggaccagg 1800

acctggcgct aaatttgtgg ccgcctggac actgaaagcc gctgctggtc ctggacctgg 1860

ccagtacatc aaggccaaca gcaagttcat cggcatcacc gaactcggac ccggaccagg 1920

ctgatgattt cgaaatttaa ataagcttgc ggccgctagg gataacaggg taattatcac 1980

gcccaaacat ttacagccgc ggtgtcaaaa accgcgtgg 2019

<210> 33

<211> 619

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu
1 5 10 15

Val Glu Pro Ser Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp
20 25 30

Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys
35 40 45

Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Gln Lys Glu
50 55 60

Ser Thr Leu His Leu Val Leu Arg Leu Arg Gly Ala Met Phe Gln Ala
65 70 75 80

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

Leu Gly Asp His Gln Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu Glu Ser Ile Ile

100 105 110

Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser Ser Asn Val Met Pro Ile

115 120 125

Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Thr

130 135 140

Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Ser Cys Ile Ser Glu Ala Asp Ala Thr

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ser Ala Asn Leu Gly Glu Glu Ile Leu Ser Gln Leu Tyr

165 170 175

Leu Trp Pro Arg Val Thr Tyr His Ser Pro Ser Tyr Ala Tyr His Gln

180 185 190

Phe Glu Arg Arg Ala Lys Tyr Lys Arg His Phe Pro Gly Phe Gly Gln

195 200 205

Ser Leu Leu Phe Gly Tyr Pro Val Tyr Val Phe Gly Asp Cys Val Gln

210 215 220

Gly Asp Trp Asp Ala Ile Arg Phe Arg Tyr Cys Ala Pro Pro Gly Tyr

225 230 235 240

Ala Leu Leu Arg Cys Asn Asp Thr Asn Tyr Ser Ala Leu Leu Ala Val

245 250 255

Gly Ala Leu Glu Gly Pro Arg Asn Gln Asp Trp Leu Gly Val Pro Arg

260 265 270

Gln Leu Val Thr Arg Met Gln Ala Ile Gln Asn Ala Gly Leu Cys Thr

275 280 285

Leu Val Ala Met Leu Glu Glu Thr Ile Phe Trp Leu Gln Ala Phe Leu

290 295 300

Met Ala Leu Thr Asp Ser Gly Pro Lys Thr Asn Ile Ile Val Asp Ser

305 310 315 320

Gln Tyr Val Met Gly Ile Ser Lys Pro Ser Phe Gln Glu Phe Val Asp

325 330 335

Trp Glu Asn Val Ser Pro Glu Leu Asn Ser Thr Asp Gln Pro Phe Trp

340 345 350

Gln Ala Gly Ile Leu Ala Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Leu Lys Tyr Gln Gly Gln Ser Leu Val Ile Ser Ala
370 375 380

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

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

Trp Pro Asn Ala Ser Leu Thr Pro Lys Trp Asn Asn Glu Thr Thr Gln
515 520 525
Pro Gln Ile Ala Asn Cys Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu His
530 535 540
Tyr Tyr Ser Val Arg Asp Thr Leu Trp Pro Arg Val Thr Tyr His Met
545 550 555 560
Asn Lys Tyr Ala Tyr His Met Leu Glu Arg Arg Ala Lys Tyr Lys Arg
565 570 575

Gly Pro Gly Pro Gly Ala Lys Phe Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala
580 585 590
Ala Ala Gly Pro Gly Pro Gly Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe

595 600 605

Ile Gly Ile Thr Glu Leu Gly Pro Gly Pro Gly

610 615

<210> 34

<211> 1638

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

atggccggga tgttccaggc actgtccgaa ggctgcacac cctatgatat taaccagatg 60

ctgaatgtcc tgggagacca ccaggtctct ggcctggagc agctggagag catcatcaac 120

ttcgagaagc tgaccgagtg gacaagctcc aatgtgatgc ctatcctgtc cccactgacc 180

aagggcatcc tgggcttcgt gtttaccctg acagtgcctt ctgagcgggg cctgtcttgc 240

atcagcgagg cagacgcaac cacaccagag tccgccaatc tgggcgagga gatcctgtct 300

cagctgtacc tgtggccccg ggtgacatat cactcccctt cttacgccta tcaccagttc 360

gagcggagag ccaagtacaa gagacacttc ccaggctttg gccagtctct gctgttcggc 420

taccccgtgt acgtgttcgg cgattgcgtg cagggcgact gggatgccat ccggtttaga 480

tactgcgcac cacctggata tgcactgctg aggtgtaacg acaccaatta ttccgccctg 540

ctggcagtgg gcgccctgga gggccctcgc aatcaggatt ggctgggcgt gccaaggcag 600

ctggtgacac gcatgcaggc catccagaac gcaggcctgt gcaccctggt ggcaatgctg 660

gaggagacaa tcttctggct gcaggccttt ctgatggccc tgaccgacag cggccccaag 720

acaaacatca tcgtggattc ccagtacgtg atgggcatct ccaagccttc tttccaggag 780

tttgtggact gggagaacgt gagcccagag ctgaattcca ccgatcagcc attctggcag 840

gcaggaatcc tggcaaggaa cctggtgcct atggtggcca cagtgcaggg ccagaatctg 900

aagtaccagg gccagagcct ggtcatcagc gcctccatca tcgtgtttaa cctgctggag 960

ctggagggcg actatcggga cgatggcaac gtgtgggtgc acaccccact gagccccaga 1020

acactgaacg cctgggtgaa ggccgtggag gagaagaagg gcatcccagt gcacctggag 1080

ctggcctcca tgaccaatat ggagctgatg tctagcatcg tgcaccagca ggtgaggaca 1140

tacggacccg tgttcatgtg cctgggaggc ctgctgacca tggtggcagg agccgtgtgg 1200

ctgacagtgc gggtgctgga gctgttcaga gccgcccagc tggccaacga tgtggtgctg 1260

cagatcatgg agctgtgcgg agcagccttt cgccaggtgt gccacaccac agtgccatgg 1320

cccaatgcct ccctgacccc caagtggaac aatgagacaa cacagcctca gatcgccaac 1380

tgtagcgtgt acgacttctt cgtgtggctg cactactata gcgtgaggga taccctgtgg 1440

ccccgcgtga cataccacat gaataagtac gcctatcaca tgctggagag gcgcgccaag 1500

tataagagag gccctggccc aggcgcaaag tttgtggcag catggaccct gaaggccgcc 1560

gccggccccg gccccggcca gtatatcaag gctaacagta agttcattgg aatcacagag 1620

ctgggacccg gacctgga 1638

<210> 35

<211> 546

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

Met Ala Gly Met Phe Gln Ala Leu Ser Glu Gly Cys Thr Pro Tyr Asp
1 5 10 15

Ile Asn Gln Met Leu Asn Val Leu Gly Asp His Gln Val Ser Gly Leu
20 25 30

Glu Gln Leu Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr
35 40 45

Ser Ser Asn Val Met Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu
50 55 60

Gly Phe Val Phe Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Ser Cys
65 70 75 80

Ile Ser Glu Ala Asp Ala Thr Thr Pro Glu Ser Ala Asn Leu Gly Glu
85 90 95

Glu Ile Leu Ser Gln Leu Tyr Leu Trp Pro Arg Val Thr Tyr His Ser
100 105 110

Pro Ser Tyr Ala Tyr His Gln Phe Glu Arg Arg Ala Lys Tyr Lys Arg
115 120 125

His Phe Pro Gly Phe Gly Gln Ser Leu Leu Phe Gly Tyr Pro Val Tyr
130 135 140

Val Phe Gly Asp Cys Val Gln Gly Asp Trp Asp Ala Ile Arg Phe Arg
145 150 155 160
Tyr Cys Ala Pro Pro Gly Tyr Ala Leu Leu Arg Cys Asn Asp Thr Asn
165 170 175

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

Thr Asn Ile Ile Val Asp Ser Gln Tyr Val Met Gly Ile Ser Lys Pro
245 250 255
Ser Phe Gln Glu Phe Val Asp Trp Glu Asn Val Ser Pro Glu Leu Asn
260 265 270
Ser Thr Asp Gln Pro Phe Trp Gln Ala Gly Ile Leu Ala Arg Asn Leu
275 280 285
Val Pro Met Val Ala Thr Val Gln Gly Gln Asn Leu Lys Tyr Gln Gly
290 295 300

Gln Ser Leu Val Ile Ser Ala Ser Ile Ile Val Phe Asn Leu Leu Glu
305 310 315 320
Leu Glu Gly Asp Tyr Arg Asp Asp Gly Asn Val Trp Val His Thr Pro
325 330 335
Leu Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Ala Val Glu Glu Lys
340 345 350
Lys Gly Ile Pro Val His Leu Glu Leu Ala Ser Met Thr Asn Met Glu
355 360 365

Leu Met Ser Ser Ile Val His Gln Gln Val Arg Thr Tyr Gly Pro Val
370 375 380
Phe Met Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val Ala Gly Ala Val Trp

385 390 395 400

Leu Thr Val Arg Val Leu Glu Leu Phe Arg Ala Ala Gln Leu Ala Asn

405 410 415

Asp Val Val Leu Gln Ile Met Glu Leu Cys Gly Ala Ala Phe Arg Gln

420 425 430

Val Cys His Thr Thr Val Pro Trp Pro Asn Ala Ser Leu Thr Pro Lys

435 440 445

Trp Asn Asn Glu Thr Thr Gln Pro Gln Ile Ala Asn Cys Ser Val Tyr

450 455 460

Asp Phe Phe Val Trp Leu His Tyr Tyr Ser Val Arg Asp Thr Leu Trp

465 470 475 480

Pro Arg Val Thr Tyr His Met Asn Lys Tyr Ala Tyr His Met Leu Glu

485 490 495

Arg Arg Ala Lys Tyr Lys Arg Gly Pro Gly Pro Gly Ala Lys Phe Val

500 505 510

Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala Ala Ala Gly Pro Gly Pro Gly Gln Tyr

515 520 525

Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu Gly Pro Gly

530 535 540

Pro Gly

545

<210> 36

<211> 2019

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 36

gcccgggcat ttaaatgcga tcgcatcgat tacgactcta gaatagtcta gtccgcaggc 60

caccatgcag atcttcgtga agaccctgac cggcaagacc atcaccctag aggtggagcc 120

cagtgacacc atcgagaacg tgaaggccaa gatccaggat aaagagggca tccccctga 180

ccagcagagg ctgatctttg ccggcaagca gctggaagat ggccgcaccc tctctgatta 240

caacatccag aaggagtcaa ccctgcacct ggtccttcgc ctgagaggtg ccatgtttca 300

ggcgctgagc gaaggctgca ccccgtatga tattaaccag atgctgaacg tgctgggcga 360

tcatcagttt aagcacatca aagcctttga ccggacattt gctaacaacc caggtcccat 420

ggttgtgttt gccacacctg ggcctatcct gtctcctctg acaaagggca tcctgggctt 480

cgtgtttacc ctgaccgtgc cttctgagag aggacttagc tgcattagcg aagcggatgc 540

gaccaccccg gaaagcgcga acctgggcga agaaattctg agccagctgt atctttggcc 600

aagggtgacc taccattccc ctagttatgc ttaccaccaa tttgaaagac gagccaaata 660

taaaagacac ttccccggct ttggccagag cctgctgttt ggctaccctg tgtacgtgtt 720

cggcgattgc gtgcagggcg attgggatgc gattcgcttt cgctattgcg cgccgccggg 780

ctatgcgctg ctgcgctgca acgataccaa ctatagcgct ctgctggctg tgggggccct 840

agaaggaccc aggaatcagg actggcttgg tgtcccaaga caacttgtaa ctcggatgca 900

ggctattcag aatgccggcc tgtgtaccct ggtggccatg ctggaagaga caatcttctg 960

gctgcaagcg tttctgatgg cgctgaccga tagcggcccg aaaaccaaca ttattgtgga 1020

tagccagtat gtgatgggca ttagcaaacc gagctttcag gaatttgtgg attgggaaaa 1080

cgtgagcccg gaactgaaca gcaccgatca gccgttttgg caagccggaa tcctggccag 1140

aaatctggtg cctatggtgg ccacagtgca gggccagaac ctgaagtacc agggtcagtc 1200

actagtcatc tctgcttcta tcattgtctt caacctgctg gaactggaag gtgattatcg 1260

agatgatggc aacgtgtggg tgcatacccc gctgagcccg cgcaccctga acgcgtgggt 1320

gaaagcggtg gaagaaaaaa aaggtattcc agttcaccta gagctggcca gtatgaccaa 1380

catggagctc atgagcagta ttgtgcatca gcaggtcaga acatacggcc ccgtgttcat 1440

gtgtctcggc ggactgctta caatggtggc tggtgctgtg tggctgacag tgcgagtgct 1500

cgagctgttc cgggccgcgc agctggccaa cgacgtggtc ctccagatca tggagctttg 1560

tggtgcagcg tttcgccagg tgtgccatac caccgtgccg tggccgaacg cgagcctgac 1620

cccgaaatgg aacaacgaaa ccacccagcc ccagatcgcc aactgcagcg tgtatgactt 1680

ttttgtgtgg ctccattatt attctgttcg agacacactt tggccaaggg tgacctacca 1740

tatgaacaaa tatgcgtatc atatgctgga aagacgagcc aaatataaaa gaggaccagg 1800

acctggcgct aaatttgtgg ccgcctggac actgaaagcc gctgctggtc ctggacctgg 1860

ccagtacatc aaggccaaca gcaagttcat cggcatcacc gaactcggac ccggaccagg 1920

ctgatgattt cgaaatttaa ataagcttgc ggccgctagg gataacaggg taattatcac 1980

gcccaaacat ttacagccgc ggtgtcaaaa accgcgtgg 2019

<210> 37

<211> 619

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu
1 5 10 15

Val Glu Pro Ser Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp
20 25 30

Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys
35 40 45

Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Gln Lys Glu
50 55 60

Ser Thr Leu His Leu Val Leu Arg Leu Arg Gly Ala Met Phe Gln Ala
65 70 75 80

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

Leu Gly Asp His Gln Phe Lys His Ile Lys Ala Phe Asp Arg Thr Phe
100 105 110

Ala Asn Asn Pro Gly Pro Met Val Val Phe Ala Thr Pro Gly Pro Ile
115 120 125

Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Thr
130 135 140

Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Ser Cys Ile Ser Glu Ala Asp Ala Thr
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ser Ala Asn Leu Gly Glu Glu Ile Leu Ser Gln Leu Tyr
165 170 175

Leu Trp Pro Arg Val Thr Tyr His Ser Pro Ser Tyr Ala Tyr His Gln
180 185 190

Phe Glu Arg Arg Ala Lys Tyr Lys Arg His Phe Pro Gly Phe Gly Gln

195 200 205

Ser Leu Leu Phe Gly Tyr Pro Val Tyr Val Phe Gly Asp Cys Val Gln

210 215 220

Gly Asp Trp Asp Ala Ile Arg Phe Arg Tyr Cys Ala Pro Pro Gly Tyr

225 230 235 240

Ala Leu Leu Arg Cys Asn Asp Thr Asn Tyr Ser Ala Leu Leu Ala Val

245 250 255

Gly Ala Leu Glu Gly Pro Arg Asn Gln Asp Trp Leu Gly Val Pro Arg

260 265 270

Gln Leu Val Thr Arg Met Gln Ala Ile Gln Asn Ala Gly Leu Cys Thr

275 280 285

Leu Val Ala Met Leu Glu Glu Thr Ile Phe Trp Leu Gln Ala Phe Leu

290 295 300

Met Ala Leu Thr Asp Ser Gly Pro Lys Thr Asn Ile Ile Val Asp Ser

305 310 315 320

Gln Tyr Val Met Gly Ile Ser Lys Pro Ser Phe Gln Glu Phe Val Asp

325 330 335

Trp Glu Asn Val Ser Pro Glu Leu Asn Ser Thr Asp Gln Pro Phe Trp

340 345 350

Gln Ala Gly Ile Leu Ala Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

355 360 365

Gln Gly Gln Asn Leu Lys Tyr Gln Gly Gln Ser Leu Val Ile Ser Ala

370 375 380

Ser Ile Ile Val Phe Asn Leu Leu Glu Leu Glu Gly Asp Tyr Arg Asp

385 390 395 400

Asp Gly Asn Val Trp Val His Thr Pro Leu Ser Pro Arg Thr Leu Asn

405 410 415

Ala Trp Val Lys Ala Val Glu Glu Lys Lys Gly Ile Pro Val His Leu

420 425 430

Glu Leu Ala Ser Met Thr Asn Met Glu Leu Met Ser Ser Ile Val His

435 440 445

Gln Gln Val Arg Thr Tyr Gly Pro Val Phe Met Cys Leu Gly Gly Leu
450 455 460
Leu Thr Met Val Ala Gly Ala Val Trp Leu Thr Val Arg Val Leu Glu
465 470 475 480
Leu Phe Arg Ala Ala Gln Leu Ala Asn Asp Val Val Leu Gln Ile Met
485 490 495
Glu Leu Cys Gly Ala Ala Phe Arg Gln Val Cys His Thr Thr Val Pro

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

565 570 575
Gly Pro Gly Pro Gly Ala Lys Phe Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala
580 585 590
Ala Ala Gly Pro Gly Pro Gly Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe
595 600 605
Ile Gly Ile Thr Glu Leu Gly Pro Gly Pro Gly
610 615

<210> 38

<211> 228

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 38

atgcagatct tcgtgaagac cctgaccggc aagaccatca ccctagaggt ggagcccagt 60

gacaccatcg agaacgtgaa ggccaagatc caggataaag agggcatccc ccctgaccag 120

cagaggctga tctttgccgg caagcagctg gaagatggcc gcaccctctc tgattacaac 180

atccagaagg agtcaaccct gcacctggtc cttcgcctga gaggtggc 228

<210> 39

<211> 228

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

atgcagatct tcgtgaagac cctgaccggc aagaccatca ccctagaggt ggagcccagt 60

gacaccatcg agaacgtgaa ggccaagatc caggataaag agggcatccc ccctgaccag 120

cagaggctga tctttgccgg caagcagctg gaagatggcc gcaccctctc tgattacaac 180

atccagaagg agtcaaccct gcacctggtc cttcgcctga gaggtgcc 228

<210> 40

<211> 78

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

atggccgtca tggcgccccg aaccctcgtc ctgctactct cgggggctct ggccctgacc 60

cagacctggg cgggctct 78

<210> 41

<211> 201

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

ccgtcttccc agcccaccat ccccatcgtg ggcatcattg ctggcctggt tctctttgga 60

gctgtgatca ctggagctgt ggtcgctgct gtgatgtgga ggaggaagag ctcagataga 120

aaaggaggga gctactctca ggctgcaagc agtgacagtg cccagggctc tgatgtgtct 180

ctcacagctt gtaaagtgtg a 201

<210> 42

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 42

atggagaccg atacactgct gctgtgggtg ctgctcctgt gggtgccagg aagcacaggc 60

<210> 43

<211> 3178

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

ggcaccgatt cggggcctgc ccggacttcg ccgcacgctg cagaacctcg cccagcgccc 60

accatgcccc ggcagctcag cgcggcggcc gcgctcttcg cgtccctggc cgtaattttg 120

cacgatggca gtcaaatgag agcaaaagca tttccagaaa ccagagatta ttctcaacct 180

actgcagcag caacagtaca ggacataaaa aaacctgtcc agcaaccagc taagcaagca 240

cctcaccaaa ctttagcagc aagattcatg gatggtcata tcacctttca aacagcggcc 300

acagtaaaaa ttccaacaac taccccagca actacaaaaa acactgcaac caccagccca 360

attacctaca ccctggtcac aacccaggcc acacccaaca actcacacac agctcctcca 420

gttactgaag ttacagtcgg ccctagctta gccccttatt cactgccacc caccatcacc 480

ccaccagctc atacagctgg aaccagttca tcaaccgtca gccacacaac tgggaacacc 540

actcaaccca gtaaccagac caccttcca gcaactttat cgatagcact gcacaaaagc 600

acaaccggtc agaagcctga tcaacccacc catgccccag gaacaacggc agctgcccac 660

aataccaccc gcacagctgc acctgcctcc acggttcctg ggcccaccct tgcacctcag 720

ccatcgtcag tcaagactgg aatttatcag gttctaaacg gaagcagact ctgtataaaa 780

gcagagatgg ggatacagct gattgttcaa gacaaggagt cggttttttc acctcggaga 840

tacttcaaca tcgaccccaa cgcaacgcaa gcctctggga actgtggcac ccgaaaatcc 900

aaccttctgt tgaattttca gggcggattt gtgaatctca catttaccaa ggatgaagaa 960

tcatattata tcagtgaagt gggagcctat ttgaccgtct cagatccaga gacagtttac 1020

caaggaatca aacatgcggt ggtgatgttc cagacagcag tcgggcattc cttcaagtgc 1080

gtgagtgaac agagcctcca gttgtcagcc cacctgcagg tgaaaacaac cgatgtccaa 1140

cttcaagcct ttgattttga agatgaccac tttggaaatg tggatgagtg ctcgtctgac 1200

tacacaattg tgcttcctgt gattggggcc atcgtggttg gtctctgcct tatgggtatg 1260

ggtgtctata aaatccgcct aaggtgtcaa tcatctggat accagagaat ctaattgttg 1320

cccgggggga atgaaaataa tggaatttag agaactcttt catcccttcc aggatggatg 1380

ttgggaaatt ccctcagagt gtgggtcctt caaacaatgt aaaccaccat cttctattca 1440

aatgaagtga gtcatgtgtg atttaagttc aggcagcaca tcaatttcta aatacttttt 1500

gtttatttta tgaaagatat agtgagctgt ttattttcta gtttccttta gaatatttta 1560

gccactcaaa gtcaacattt gagatatgtt gaattaacat aatatatgta aagtagaata 1620

agccttcaaa ttataaacca agggtcaatt gtaactaata ctactgtgtg tgcattgaag 1680

attttatttt acccttgatc ttaacaaagc ctttgctttg ttatcaaatg gactttcagt 1740

gcttttacta tctgtgtttt atggtttcat gtaacataca tattcctggt gtagcactta 1800

actccttttc cactttaaat ttgtttttgt tttttgagac ggagtttcac tcttgtcacc 1860

caggctggag tacagtggca cgatctcggc ttatggcaac ctccgcctcc cgggttcaag 1920

tgattctcct gcttcagctt cccgagtagc tgggattaca ggcacacact accacgcctg 1980

gctaattttt gtatttttat tatagacggg tttcaccatg ttggccagac tggtcttgaa 2040

ctcttgacct caggtgatcc acccacctca gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg 2100

agccattgcg cccggcctta aatgtttttt ttaatcatca aaaagaacaa catatctcag 2160

gttgtctaag tgtttttatg taaaaccaac aaaaagaaca aatcagctta tatttttttat 2220

cttgatgact cctgctccag aattgctaga ctaagaatta ggtggctaca gatggtagaa 2280

ctaaacaata agcaagagac aataataatg gcccttaatt attaacaaag tgccagagtc 2340

taggctaagc actttatcta tatctcattt cattctcaca acttataagt gaatgagtaa 2400

actgagactt aagggaactg aatcacttaa atgtcacctg gctaactgat ggcagagcca 2460

gagcttgaat tcatgttggt ctgacatcaa ggtctttggt cttctcccta caccaagtta 2520

cctacaagaa caatgacacc acactctgcc tgaaggctca cacctcatac cagcatacgc 2580

tcaccttaca gggaaatggg tttatccagg atcatgagac attagggtag atgaaaggag 2640

agctttgcag ataacaaaat agcctatcct taataaatcc tccactctct ggaaggagac 2700

tgaggggctt tgtaaaacat tagtcagttg ctcattttta tgggattgct tagctgggct 2760

gtaaagatga aggcatcaaa taaactcaaa gtatttttaa atttttttga taatagagaa 2820

acttcgctaa ccaactgttc tttcttgagt gtatagcccc atcttgtggt aacttgctgc 2880

ttctgcactt catatccata tttcctattg ttcactttat tctgtagagc agcctgccaa 2940

gaattttatt tctgctgttt tttttgctgc taaagaaagg aactaagtca ggatgttaac 3000

agaaaagtcc acataaccct agaattctta gtcaaggaat aattcaagtc agcctagaga 3060

ccatgttgac tttcctcatg tgtttcctta tgactcagta agttggcaag gtcctgactt 3120

tagtcttaat aaaacattga attgtagtaa aggtttttgc aataaaaact tactttgg 3178

<210> 44

<211> 1858

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 44

attccggagg tgaaaaacaa tggcacaacg tgtataatgg ccagcttctc tgcctccttt 60

ctgaccacct acgagactgc gaatggttct cagatcgtga acatttccct gccagcctct 120

gcagaagtac tgaaaaatgg cagttcttgt ggtaaagaaa atgtttctga ccccagcctc 180

acaattactt ttggaagagg atatttactg acactcaact tcacaaaaaa tacaacacgt 240

tacagtgtcc agcatatgta ttttacatat aacttgtcag atacagaaca ttttcccaat 300

gccatcagca aagagatcta caccatggat tccacaactg acatcaaggc agacatcaac 360

aaagcatacc ggtgtgtcag tgatatccgg gtctacatga agaatgtgac cgttgtgctc 420

cgggatgcca ctatccaggc ctacctgtcg agtggcaact tcagcaagga agagacacac 480

tgcacacagg atggaccttc cccaaccact gggccaccca gcccctcacc accacttgtg 540

cccacaaacc ccactgtatc caagtacaat gttactggta acaacggaac ctgcctgctg 600

gcctctatgg cactgcaact gaatatcacc tacctgaaaa aggacaacaa gacggtgacc 660

agagcgttca acatcagccc aaatgacaca tctagtggga gttgcggtat caacttggtg 720

accctgaaag tggagaacaa gaacagagcc ctggaattgc agtttgggat gaatgccagc 780

tctagcctgt ttttcttgca aggagtgcgc ttgaatatga ctcttcctga tgccctagtg 840

cccacattca gcatctccaa ccattcactg aaagctcttc aggccactgt gggaaactca 900

tacaagtgca acactgagga acacatcttt gtcagcaaga tgctctccct caatgtcttc 960

agtgtgcagg tccaggcttt caaggtggac agtgacaggt ttgggtctgt ggaagagtgt 1020

gttcaggatg gtaacaacat gttgatcccc attgctgtgg gcggtgccct ggcagggctg 1080

atcctcatcg tcctcattgc ctacctcatt ggcaggaaga ggagtcacgc cggctatcag 1140

accatctagc ctggtgggca ggtgcaccag agatgcacag gggcctgttc tcacatcccc 1200

aagcttagat aggtgtggaa gggaggcaca ctttctggca aactgtttta aaatctgctt 1260

tatcaaatgt gaagttcatc ttgcaacatt tactatgcac aaaggaataa ctattgaaat 1320

gacggtgtta attttgctaa ctgggttaaa tattgatgag aaggctccac tgatttgact 1380

tttaagactt ggtgtttggt tcttcattct tttactcaga tttaagccta tcaaagggat 1440

actctggtcc agaccttggc ctggcaaggg tggctgatgg ttaggctgca cacacttaag 1500

aagcaacggg agcagggaag gcttgcacac aggcacgcac agggtcaacc tctggacact 1560

tggcttgggc tacctggcct tgggggggct gaactctggc atctggctgg gtacacaccc 1620

ccccaatttc tgtgctctgc cacccgtgag ctgccacttt cctaaataga aaatggcatt 1680

atttttattt actttttttgt aaagtgattt ccagtcttgt gttggcgttc agggtggccc 1740

tgtctctgca ctgtgtacaa taatagattc acactgctga cgtgtcttgc agcgtaggtg 1800

ggttgtacac tgggcatcag ctcacgtaat gcattgcctg taacgatgct aataaaaa 1858

<210> 45

<211> 2339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

ggcccaaccg ccgcccgcgc ccccgctctc cgcaccgtac ccggccgcct cgcgccatgg 60

cggcccccgg cagcgcccgg cgacccctgc tgctgctact gctgttgctg ctgctcggcc 120

tcatgcattg tgcgtcagca gcaatgttta tggtgaaaaa tggcaacggg accgcgtgca 180

taatggccaa cttctctgct gccttctcag tgaactacga caccaagagt ggccctaaga 240

acatgacctt tgacctgcca tcagatgcca cagtggtgct caaccgcagc tcctgtggaa 300

aagagaacac ttctgacccc agtctcgtga ttgcttttgg aagaggacat acactcactc 360

tcaatttcac gagaaatgca acacgttaca gcgtccagct catgagtttt gtttataact 420

tgtcagacac acacctttc cccaatgcga gctccaaaga aatcaagact gtggaatcta 480

taactgacat cagggcagat atagataaaa aatacagatg tgttagtggc acccaggtcc 540

acatgaacaa cgtgaccgta acgctccatg atgccaccat ccaggcgtac ctttccaaca 600

gcagcttcag caggggagag acacgctgtg aacaagacag gccttcccca accacagcgc 660

cccctgcgcc acccagcccc tcgccctcac ccgtgcccaa gagcccctct gtggacaagt 720

acaacgtgag cggcaccaac gggacctgcc tgctggccag catggggctg cagctgaacc 780

tcacctatga gaggaaggac aacacgacgg tgacaaggct tctcaacatc aaccccaaca 840

agacctcggc cagcgggagc tgcggcgccc acctggtgac tctggagctg cacagcgagg 900

gcaccaccgt cctgctcttc cagttcggga tgaatgcaag ttctagccgg tttttcctac 960

aaggaatcca gttgaataca attcttcctg acgccagaga ccctgccttt aaagctgcca 1020

acggctccct gcgagcgctg caggccacag tcggcaattc ctacaagtgc aacgcggagg 1080

agcacgtccg tgtcacgaag gcgttttcag tcaatatatt caaagtgtgg gtccaggctt 1140

tcaaggtgga aggtggccag tttggctctg tggaggagtg tctgctggac gagaacagca 1200

tgctgatccc catcgctgtg ggtggtgccc tggcggggct ggtcctcatc gtcctcatcg 1260

cctacctcgt cggcaggaag aggagtcacg caggctacca gactatctag cctggtgcac 1320

gcaggcacag cagctgcagg ggcctctgtt cctttctctg ggcttagggt cctgtcgaag 1380

gggaggcaca ctttctggca aacgtttctc aaatctgctt catccaatgt gaagttcatc 1440

ttgcagcatt tactatgcac aacagagtaa ctatcgaaat gacggtgtta attttgctaa 1500

ctgggttaaa tattttgcta actggttaaa cattaatatt taccaaagta ggattttgag 1560

ggtgggggtg ctctctctga gggggtgggg gtgccgctgt ctctgagggg tgggggtgcc 1620

gctgtctctg aggggtgggg gtgccgctct ctctgagggg gtgggggtgc cgctttctct 1680

gaggggggtgg gggtgccgct ctctctgagg gggtgggggt gctgctctct ccgaggggtg 1740

gaatgccgct gtctctgagg ggtgggggtg ccgctctaaa ttggctccat atcatttgag 1800

tttagggttc tggtgtttgg tttcttcatt ctttactgca ctcagattta agccttacaa 1860

agggaaagcc tctggccgtc acacgtagga cgcatgaagg tcactcgtgg tgaggctgac 1920

atgctcacac attacaacag tagagaggga aaatcctaag acagaggaac tccagagatg 1980

agtgtctgga gcgcttcagt tcagctttaa aggccaggac gggccacacg tggctggcgg 2040

cctcgttcca gtggcggcac gtccttgggc gtctctaatg tctgcagctc aagggctggc 2100

actttttaa atataaaaat gggtgttatt tttatttttt tttgtaaagt gatttttggt 2160

cttctgttga cattcggggt gatcctgttc tgcgctgtgt acaatgtgag atcggtgcgt 2220

tctcctgatg ttttgccgtg gcttggggat tgtacacggg accagctcac gtaatgcatt 2280

gcctgtaaca atgtaataaa aagcctcttt cttttaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 2339

<210> 46

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

cagtacatca aggccaacag caagttcatc ggcatcaccg aactc 45

<210> 47

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu

1 5 10 15

<210> 48

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

gctaaatttg tggctgcctg gacactgaaa gccgccgct 39

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

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

1 5 10

<210> 50

<211> 593

<212> DNA

<213> Woodchuck hepatitis virus

<400> 50

aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg gtattcttaa ctatgttgct 60

ccttttacgc tatgtggata cgctgcttta atgcctttgt atcatgctat tgcttcccgt 120

atggctttca ttttctcctc cttgtataaa tcctggttgc tgtctcttta tgaggagttg 180

tggcccgttg tcaggcaacg tggcgtggtg tgcactgtgt ttgctgacgc aacccccact 240

ggttggggca ttgccaccac ctgtcagctc ctttccggga ctttcgcttt cccctccct 300

attgccacgg cggaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg ggctcggctg 360

ttgggcactg acaattccgt ggtgttgtcg gggaagctga cgtcctttcc atggctgctc 420

gcctgtgttg ccacctggat tctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc ttcggccctc 480

aatccagcgg accttccttc ccgcggcctg ctgccggctc tgcggcctct tccgcgtctt 540

cgccttcgcc ctcagacgag tcggatctcc ctttgggccg cctccccgcc tgt 593

<210> 51

<211> 589

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

tctccccccc ccccctctcc ctccccccccc cctaacgtta ctggccgaag ccgcttggaa 60

taaggccggt gtgcgtttgt ctatatgtta ttttccacca tattgccgtc ttttggcaat 120

gtgagggccc ggaaacctgg ccctgtcttc ttgacgagca ttcctagggg tctttccct 180

ctcgccaaag gaatgcaagg tctgttgaat gtcgtgaagg aagcagttcc tctggaagct 240

tcttgaagac aaacaacgtc tgtagcgacc ctttgcaggc agcggaaccc cccacctggc 300

gacaggtgcc tctgcggcca aaagccacgt gtataagata cacctgcaaa ggcggcacaa 360

ccccagtgcc acgttgtgag ttggatagtt gtggaaagag tcaaatggct ctcctcaagc 420

gtattcaaca aggggctgaa ggatgcccag aaggtacccc attgtatggg atctgatctg 480

gggcctcggt gcacatgctt tacatgtgtt tagtcgaggt taaaaaaacg tctaggcccc 540

ccgaaccacg gggacgtggt tttcctttga aaaacacgat gataatatg 589

<210> 52

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

atggtgagca agggcgagga gctgttcacc ggggtggtgc ccatcctggt cgagctggac 60

ggcgacgtaa acggccacaa gttcagcgtg tccggcgagg gcgagggcga tgccacctac 120

ggcaagctga ccctgaagtt catctgcacc accggcaagc tgcccgtgcc ctggcccacc 180

ctcgtgacca ccctgaccta cggcgtgcag tgcttcagcc gctaccccga ccacatgaag 240

cagcacgact tcttcaagtc cgccatgccc gaaggctacg tccaggagcg caccatcttc 300

ttcaaggacg acggcaacta caagacccgc gccgaggtga agttcgaggg cgacaccctg 360

gtgaaccgca tcgagctgaa gggcatcgac ttcaaggagg acggcaacat cctggggcac 420

aagctggagt acaactacaa cagccacaac gtctatatca tggccgacaa gcagaagaac 480

ggcatcaagg tgaacttcaa gatccgccac aacatcgagg acggcagcgt gcagctcgcc 540

gaccactacc agcagaacac ccccatcggc gacggccccg tgctgctgcc cgacaaccac 600

tacctgagca cccagtccgc cctgagcaaa gaccccaacg agaagcgcga tcacatggtc 660

ctgctggagt tcgtgaccgc cgccgggatc actctcggca tggacgagct gtacaagtag 720

<210> 53

<211> 1563

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

atgctgctgc tgctgctgct gctgggcctg aggctacagc tctccctggg catcatccca 60

gttgaggagg agaacccgga cttctggaac cgcgaggcag ccgaggccct gggtgccgcc 120

aagaagctgc agcctgcaca gacagccgcc aagaacctca tcatcttcct gggcgatggg 180

atgggggtgt ctacggtgac agctgccagg atcctaaaag ggcagaagaa ggacaaactg 240

gggcctgaga taccctggc catggaccgc ttcccatatg tggctctgtc caagacatac 300

aatgtagaca aacatgtgcc agacagtgga gccacagcca cggcctacct gtgcggggtc 360

aagggcaact tccagaccat tggcttgagt gcagccgccc gctttaacca gtgcaacacg 420

acacgcggca acgaggtcat ctccgtgatg aatcgggcca agaaagcagg gaagtcagtg 480

ggagtggtaa ccaccacacg agtgcagcac gcctcgccag ccggcaccta cgcccacacg 540

gtgaaccgca actggtactc ggacgccgac gtgcctgcct cggcccgcca ggaggggtgc 600

caggacatcg ctacgcagct catctccaac atggacattg acgtgatcct aggtggaggc 660

cgaaagtaca tgtttcgcat gggaacccca gaccctgagt acccagatga ctacagccaa 720

ggtgggacca ggctggacgg gaagaatctg gtgcaggaat ggctggcgaa gcgccagggt 780

gcccggtatg tgtggaaccg cactgagctc atgcaggctt ccctggaccc gtctgtgacc 840

catctcatgg gtctctttga gcctggagac atgaaatacg agatccaccg agactccaca 900

ctggacccct ccctgatgga gatgacagag gctgccctgc gcctgctgag caggaacccc 960

cgcggcttct tcctcttcgt ggagggtggt cgcatcgacc atggtcatca tgaaagcagg 1020

gcttaccggg cactgactga gacgatcatg ttcgacgacg ccattgagag ggcgggccag 1080

ctcaccagcg aggaggacac gctgagcctc gtcactgccg accactccca cgtcttctcc 1140

ttcggaggct acccccctgcg agggagctcc atcttcgggc tggcccctgg caaggcccgg 1200

gacaggaagg cctacacggt cctcctatac ggaaacggtc caggctatgt gctcaaggac 1260

ggcgcccggc cggatgttac cgagagcgag agcgggagcc ccgagtatcg gcagcagtca 1320

gcagtgcccc tggacgaaga gacccacgca ggcgaggacg tggcggtgtt cgcgcgcggc 1380

ccgcaggcgc acctggttca cggcgtgcag gagcagacct tcatagcgca cgtcatggcc 1440

ttcgccgcct gcctggagcc ctacaccgcc tgcgacctgg cgccccccgc cggcaccacc 1500

gacgccgcgc acccgggtta ctctagagtc ggggcggccg gccgcttcga gcagacatga 1560

taa 1563

<210> 54

<211> 1653

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

atggaagatg ccaaaaacat taagaagggc ccagcgccat tctacccact cgaagacggg 60

accgccggcg agcagctgca caaagccatg aagcgctacg ccctggtgcc cggcaccatc 120

gcctttaccg acgcacatat cgaggtggac attacctacg ccgagtactt cgagatgagc 180

gttcggctgg cagaagctat gaagcgctat gggctgaata caaaccatcg gatcgtggtg 240

tgcagcgaga atagcttgca gttcttcatg cccgtgttgg gtgccctgtt catcggtgtg 300

gctgtggccc cagctaacga catctacaac gagcgcgagc tgctgaacag catgggcatc 360

agccagccca ccgtcgtatt cgtgagcaag aaagggctgc aaaagatcct caacgtgcaa 420

aagaagctac cgatcataca aaagatcatc atcatggata gcaagaccga ctaccagggc 480

ttccaaagca tgtacacctt cgtgacttcc catttgccac ccggcttcaa cgagtacgac 540

ttcgtgcccg agagcttcga ccgggacaaa accatcgccc tgatcatgaa cagtagtggc 600

agtaccggat tgcccaaggg cgtagcccta ccgcaccgca ccgcttgtgt ccgattcagt 660

catgcccgcg accccatctt cggcaaccag atcatccccg acaccgctat cctcagcgtg 720

gtgccatttc accacggctt cggcatgttc accacgctgg gctacttgat ctgcggcttt 780

cgggtcgtgc tcatgtaccg cttcgaggag gagctattct tgcgcagctt gcaagactat 840

aagattcaat ctgccctgct ggtgcccaca ctatttagct tcttcgctaa gagcactctc 900

atcgacaagt acgacctaag caacttgcac gagatcgcca gcggcggggc gccgctcagc 960

aaggaggtag gtgaggccgt ggccaaacgc ttccacctac caggcatccg ccagggctac 1020

ggcctgacag aaacaaccag cgccattctg atcacccccg aaggggacga caagcctggc 1080

gcagtaggca aggtggtgcc cttcttcgag gctaaggtgg tggacttgga caccggtaag 1140

acactgggtg tgaaccagcg cggcgagctg tgcgtccgtg gccccatgat catgagcggc 1200

tacgttaaca accccgaggc tacaaacgct ctcatcgaca aggacggctg gctgcacagc 1260

ggcgacatcg cctactggga cgaggacgag cacttcttca tcgtggaccg gctgaagagc 1320

ctgatcaaat acaagggcta ccaggtagcc ccagccgaac tggagagcat cctgctgcaa 1380

caccccaaca tcttcgacgc cggggtcgcc ggcctgcccg acgacgatgc cggcgagctg 1440

cccgccgcag tcgtcgtgct ggaacacggt aaaaccatga ccgagaagga gatcgtggac 1500

tatgtggcca gccaggttac aaccgccaag aagctgcgcg gtggtgttgt gttcgtggac 1560

gaggtgccta aaggactgac cggcaagttg gacgcccgca agatccgcga gattctcatt 1620

aaggccaaga agggcggcaa gatcgccgtg taa 1653

<210> 55

<211> 66

<212> DNA

<213> Foot-and-mouth disease virus

<400> 55

gtaaagcaaa cactgaactt tgaccttctc aagttggctg gagacgttga gtccaatcct 60

gggccc 66

<210> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

Gly Pro Gly Pro Gly

1 5