



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0099177
(43) 공개일자 2024년06월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/215 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01) C12N 9/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/215 (2013.01)
A61K 47/543 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2024-7012098
(22) 출원일자(국제) 2022년01월24일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년04월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/013513
(87) 국제공개번호 WO 2023/048759
국제공개일자 2023년03월30일
- (30) 우선권주장
63/247,169 2021년09월22일 미국(US)
63/297,397 2022년01월07일 미국(US)

- (71) 출원인
에이치디티 바이오 코퍼레이션
미국 워싱턴 98109 시애틀 이스트레이크 애비뉴
이. 1150 스위트 200에이
- (72) 발명자
리드, 스티븐 그레고리
미국 워싱턴 98005 벨뷰 엔이 122 플레이스 2843
카터, 대릭 알버트
미국 워싱턴 98107 시애틀 엔더블유 64티에이치
스트리트 836
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 광장리앤코

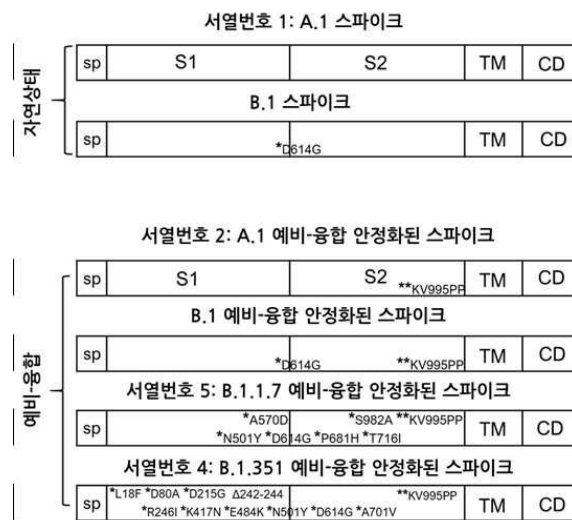
전체 청구항 수 : 총 180 항

(54) 발명의 명칭 SARS-CoV-2 RNA 백신 조성물 및 사용 방법

(57) 요약

본 개시는 핵산을 대상체에게 전달하기 위한 조성물, 치료 방법, 및 조성물의 제조 및 사용 방법을 제공한다. 본원에 기재된 조성물은 핵산과 혼합할 수 있는 지질 담체, 선택적으로 무기 입자를 포함하는 지질 담체를 포함한다. 코로나바이러스 감염 치료를 위한 COVID-19 백신으로 조성물을 사용하는 방법도 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 9/5115 (2013.01)
A61K 9/5123 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
C07K 14/005 (2013.01)
C12N 9/127 (2013.01)
A61K 2039/53 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2039/6018 (2013.01)

(72) 발명자

칸드할, 아미트 프라폴

미국 워싱턴 98029 이사콰 에스이 43알디 플레이스
22324

두티, 말콤 에스.

미국 워싱턴 98074 사마미쉬 엔이 14티에이치 플레
이스 24626

베르그룬드, 라스 피터 아크셀

미국 워싱턴 98105 시애틀 엔이 45티에이치 에이브
이. 4540

에라스무스, 제시

미국 워싱턴 98366 포트 오차드 에스이 노스웨이
플레이스 8655

베루브, 브라이언

미국 워싱턴 98029 이사콰 엔이 30티에이치 에이브
이. 2072

아처, 제이콥 프리먼

미국 워싱턴 98199 시애틀 더블유 33알디 에이브이
이 3818 유닛 비

명세서

청구범위

청구항 1

액체 오일; 및
양이온성 지질;
친수성 계면활성제; 및
소수성 계면활성제
를 포함하는 계면활성제
를 포함하는 지질 담체; 및
서열번호 1 내지 7과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산
을 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,
핵산은 서열번호 4와 적어도 85% 동일한, 선택적으로 서열번호 27과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,
핵산은 서열번호 4, 선택적으로 서열번호 27의 서열 영역을 포함하는, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
핵산은 지질 담체와 복합체를 이루는, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,
핵산은 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는, 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,
RNA 폴리머라아제는 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV) RNA 폴리머라아제인, 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,
RNA 폴리머라아제를 암호화하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

액체 오일은 α -토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드, 또는 비타민 E인, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

트리글리세리드는 카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭 트리글리세리드, 카프릴릭 및 카프릭 트리글리세리드, 트리글리세리드 에스테르 또는 미리스탄 트리글리세린인, 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

양이온성 지질은 1,2-디올레오일옥시-3(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤), 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일 3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP), 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]N,N,N-트리메틸암모늄, 클로라이드 (DOTMA), N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP), 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 3060i10, 테트라키스(8-메틸노닐) 3, 3', 3'', 3'''-(((메틸아자네디일) 비스(프로판-3,1 디일))비스(아잔트리일))테트라프로피오네이트, 9A1P9, 데실 (2-(디옥틸암모니오)에틸) 포스페이트; A2-이소5-2DC18, 에틸 5,5-디((Z)-헵타데크-8-엔-1-일)-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-카르복실레이트; ALC-0315, ((4-하이드록시부틸) 아잔디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실데카노에이트); ALC-0159, 2-(폴리에틸렌글리콜)-2000]-N,N-디테트라데실아세트아미드; β 시토스테롤, (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-에틸-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올; BAME-016B, 비스(2-(도데실디술과닐)에틸) 3,3'-((3-메틸-9-옥소-10-옥사-13,14-디티아-3,6-디아자헥사코일)아잔디일)디프로피오네이트; BHEM-콜레스테롤, 2-((((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)카르보닐)아미노)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)-N-메틸에탄-1-아미늄 브로마이드; cKK-E12, 3,6-비스(4-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)부틸)피페라진-2,5-디온; DC-콜레스테롤, 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노) 부타노에이트; DOPE, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; DOSPA, 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; DSPC, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; ePC, 에틸포스파티딜콜린; FTT5, 헥사(옥탄-3-일) 9, 9', 9'', 9''', 9''', 9''''- (((벤젠-1,3,5-트리카르보닐)이리스(아잔디일)) 트리스(프로판-3,1-디일)) 트리스(아잔트리일))헥사노나노에이트; 지질 H (SM-102), 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실옥시)헥실)아미노) 옥타노에이트; OF-Deg-Lin, (((3,6-디옥소피페라진-2,5-디일)비스(부탄-4,1-디일))비스(아잔트리일))테트라키스(에탄-2,1-디일) (9Z,9'Z,9''Z,9'''Z,12Z,12'Z,12''Z,12'''Z)-테트라키스(옥타데카-9,12-디에노에이트); PEG2000-DMG, (R)-2,3-비스(미리스토일옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 2000) 카르바메이트; TT3, 또는 N1,N3,N5-트리스(3-(디도데실아미노)프로필)벤젠-1,3,5-트리카르복사아미드인, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

지질 담체는 소수성 코어를 포함하는, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

지질 담체는 무기 입자를 포함하는, 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,
무기 입자는 소수성 코어 내에 있는, 조성물.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서,
무기 입자는 금속을 포함하는, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,
금속은 금속염, 금속 옥사이드, 금속 하이드록사이드, 또는 금속 포스페이트를 포함하는, 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,
금속 옥사이드는 알루미늄 옥사이드, 알루미늄 옥시하이드록사이드, 철 옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 또는 실리콘 디옥사이드를 포함하는, 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
소수성 계면활성제는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 또는 소르비탄 트리올레이트인, 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
친수성 계면활성제는 폴리소르베이트인, 조성물.

청구항 19

액체 오일; 및
양이온성 지질;
친수성 계면활성제; 및
소수성 계면활성제
를 포함하는 계면활성제
를 포함하는 지질 담체; 및
SARS-CoV-2 오미크론 변이체 스파이크 단백질 항원 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,
SARS-CoV-2 오미크론 변이체 스파이크 단백질 항원 또는 이의 기능적 변이체는 SARS-CoV-2 오미크론 변이체 스파이크 단백질 항원의 스템 헬릭스(stem helix)를 포함하는, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

SARS-CoV-2 오미크론 변이체 스파이크 단백질 항원의 스템 헬릭스는 서열번호 19와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 오미크론 변이체 스파이크 단백질을 인코딩하는 핵산은 서열번호 8과 적어도 85% 동일한, 선택적으로 서열번호 31과 적어도 85% 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 오미크론 변이체 스파이크 단백질은 서열번호 16과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

핵산은 지질 담체와 복합체를 이루는, 조성물.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

핵산은 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서,

RNA 폴리머라아제는 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV) RNA 폴리머라아제인, 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서,

RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

액체 오일은 α -토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드, 또는 비타민 E인, 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서,

트리글리세리드는 카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭 트리글리세리드, 카프릴릭 및 카프릭 트리글리세리드, 트리글리세리드 에스테르 또는 미리스트산 트리글리세린인, 조성물.

청구항 30

제19항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

양이온성 지질은 1,2-디올레오일옥시-3(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤), 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일 3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP), 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP), N-[1-

(2,3-디올레오일옥시)프로필]N,N,N-트리메틸암모늄, 클로라이드 (DOTMA), N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP), 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 3060i10, 테트라키스(8-메틸노닐) 3, 3', 3'', 3'''-(((메틸아자네디일) 비스(프로판-3,1 디일))비스(아잔트리일))테트라프로피오네이트, 9A1P9, 데실 (2-(디옥틸암모니오)에틸) 포스페이트; A2-이소5-2DC18, 에틸 5,5-디((Z)-헵타데크-8-엔-1-일)-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-카르복실레이트; ALC-0315, ((4-하이드록시부틸) 아잔디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실데카노에이트); ALC-0159, 2-(폴리에틸렌 글리콜)-2000]-N,N-디테트라데실아세트아미드; β 시토스테롤, (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-에틸-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타 [a]페난트렌-3-올; BAME-016B, 비스(2-(도데실디올과닐)에틸) 3,3'-((3-메틸-9-옥소-10-옥사-13,14-디티아-3,6-디아자헥사코일)아잔디일)디프로피오네이트; BHEM-콜레스테롤, 2-((((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)카르보닐)아미노)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)-N-메틸에탄-1-아미늄 브로마이드; cKK-E12, 3,6-비스(4-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)부틸)피페라진-2,5-디온; DC-콜레스테롤, 3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노) 부타노에이트; DOPE, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; DOSPA, 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; DSPC, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; ePC, 에틸포스파티딜콜린; FTT5, 헥사(옥탄-3-일) 9, 9', 9'', 9''', 9''', 9''''- (((벤젠-1,3,5-트리카르보닐)이리스(아잔디일)) 트리스(프로판-3,1-디일)) 트리스(아잔트리일))헥사노나노에이트; 지질 H (SM-102), 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실 옥시)헥실)아미노) 옥타노에이트; OF-Deg-Lin, (((3,6-디옥소피페라진-2,5-디일)비스(부탄-4,1-디일))비스(아잔트리일))테트라키스(에탄-2,1-디일) (9Z,9'Z,9''Z,9'''Z,12Z,12'Z,12''Z,12'''Z)-테트라키스(옥타데카-9,12-디에노에이트); PEG2000-DMG, (R)-2,3-비스(미리스토일옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 2000) 카르바메이트; TT3, 또는 N1,N3,N5-트리스(3-(디도데실아미노)프로필)벤젠-1,3,5-트리카르복사아미드인, 조성물.

청구항 31

제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,
지질 담체는 소수성 코어를 포함하는, 조성물.

청구항 32

제19항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,
지질 담체는 무기 입자를 포함하는, 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서,
무기 입자는 소수성 코어 내에 있는, 조성물.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서,
무기 입자는 금속을 포함하는, 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서,
금속은 금속염, 금속 옥사이드, 금속 하이드록사이드, 또는 금속 포스페이트를 포함하는, 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서,

금속 옥사이드는 알루미늄 옥사이드, 알루미늄 옥시하이드록사이드, 철 옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 또는 실리콘 디옥사이드를 포함하는, 조성물.

청구항 37

제19항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

소수성 계면활성제는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 또는 소르비탄 트리올레에이트인, 조성물..

청구항 38

제19항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

친수성 계면활성제는 폴리소르베이트인, 조성물.

청구항 39

액체 오일; 및

양이온성 지질;

친수성 계면활성제; 및

소수성 계면활성제

를 포함하는 계면활성제

를 포함하는 지질 담체; 및

SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 또는 이의 기능적 변이체의 S2 단백질 영역, 선택적으로 스템 헬릭스 영역을 인코딩하는 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산

을 포함하는 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서,

SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 알파 변이체, SARS-CoV-2의 베타 변이체, SARS-CoV-2의 델타 변이체, SARS-CoV-2의 감마 변이체, SARS-CoV-2의 뮤 변이체, 또는 SARS-CoV-2의 오미크론 변이체로부터 유래되는, 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서,

SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원의 스템 헬릭스는 서열번호 18과 적어도 85% 동일하거나 서열번호 19와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

핵산은 지질 담체와 복합체를 이루는, 조성물.

청구항 43

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

핵산은 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는, 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서,

RNA 폴리머라아제는 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV) RNA 폴리머라아제인, 조성물.

청구항 45

제43항에 있어서,

RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 46

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

액체 오일은 α -토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드, 또는 비타민 E인, 조성물.

청구항 47

제30항에 있어서,

트리글리세리드는 카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭 트리글리세리드, 카프릴릭 및 카프릭 트리글리세리드, 트리글리세리드 에스테르 또는 미리스트산 트리글리세린인, 조성물.

청구항 48

제39항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

양이온성 지질은 1,2-디올레오일옥시-3(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤), 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일 3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP), 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]N,N,N-트리메틸암모늄, 클로라이드 (DOTMA), N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP), 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 3060i10, 테트라키스(8-메틸노닐) 3, 3', 3'', 3'''-(((메틸아자네디일) 비스(프로판-3,1-디일))비스(아잔트리일))테트라프로피오네이트, 9A1P9, 데실 (2-(디옥틸암모니오)에틸) 포스페이트; A2-이소5-2DC18, 에틸 5,5-디((Z)-헵타데크-8-엔-1-일)-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-카르복실레이트; ALC-0315, (((4-하이드록시부틸) 아잔디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실데카노에이트); ALC-0159, 2-(폴리에틸렌글리콜)-2000-N,N-디테트라데실아세트아미드; β 시토스테롤, (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-에틸-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올; BAME-016B, 비스(2-(도데실디올파닐)에틸) 3,3'-((3-메틸-9-옥소-10-옥사-13,14-디티아-3,6-디아자헥사코일)아잔디일)디프로피오네이트; BHEM-콜레스테롤, 2-((((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)카르보닐)아미노)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)-N-메틸에탄-1-아미늄 브로마이드; cKK-E12, 3,6-비스(4-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)부틸)피페라진-2,5-디온; DC-콜레스테롤, 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노) 부타노에이트; DOPE, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; DOSPA, 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; DSPC, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; ePC, 에틸포스파티딜콜린; FTT5, 헥사(옥탄-3-일) 9, 9', 9'', 9''', 9''', 9''''- (((벤젠-1,3,5-트리카르보닐)이리스(아잔디일)) 트리스(프로판-3,1-디일)) 트리스(아잔트리일))헥사노나노에이트; 지질 H (SM-102), 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실옥시)헥실)아미노) 옥타노에이트; OF-Deg-Lin, (((3,6-디옥소피페라진-2,5-디일)비스(부탄-4,1-디일))비스(아잔트리일))테트라키스(에탄-2,1-디일) (9Z,9'Z,9''Z,9'''Z,12Z,12'Z,12''Z,12'''Z)-테트라키스(옥타데카-9,12-디에노에이트); PEG2000-DMG, (R)-2,3-비스(미리스토일옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 2000) 카르바메이트; TT3, 또는 N1,N3,N5-트리스(3-(디도데실아미노)프로필)벤젠-1,3,5-트리카르복사아미드인, 조성물.

청구항 49

제39항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,
지질 담체는 소수성 코어를 포함하는, 조성물.

청구항 50

제39항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,
지질 담체는 무기 입자를 포함하는, 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서,
무기 입자는 소수성 코어 내에 있는, 조성물.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서,
무기 입자는 금속을 포함하는, 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서,
금속은 금속염, 금속 옥사이드, 금속 하이드록사이드, 또는 금속 포스페이트를 포함하는, 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서,
금속 옥사이드는 알루미늄 옥사이드, 알루미늄 옥시하이드록사이드, 철 옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 또는 실리콘 디옥사이드를 포함하는, 조성물.

청구항 55

제39항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,
소수성 계면활성제는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레레이트, 또는 소르비탄 트리올레레이트인, 조성물..

청구항 56

제39항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,
친수성 계면활성제는 폴리소르베이트인, 조성물.

청구항 57

액체 오일;
약 0.2mg/ml 12nm 철 옥사이드의 양으로 존재하는 철 옥사이드를 포함하는 무기 나노입자; 및
양이온성 지질을 포함하는 계면활성제;
를 포함하는 지질 담체; 및
SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서,
지질 담체는
약 30mg/mL DOTAP 클로라이드;
약 37.5 mg/mL 스쿠알렌;
약 37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트;
약 37 mg/ml 폴리소르베이트 80; 및
약 10 mM 시트르산나트륨
을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서,
지질 담체는 소수성 코어를 포함하는, 조성물.

청구항 60

제57항 내지 제59항에 있어서,
철 옥사이드는 올레산-코팅된 철 옥사이드를 포함하는, 조성물.

청구항 61

제60항에 있어서,
올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자는 소수성 코어 내에 있는, 조성물.

청구항 62

제57항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,
액체 오일은 α -토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드, 또는 비타민 E인, 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서,
트리글리세리드는 카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭 트리글리세리드, 카프릴릭 및 카프릭 트리글리세리드, 트리글리세리드 에스테르 또는 미리스트산 트리글리세린인, 조성물.

청구항 64

제57항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,
양이온성 지질은 1,2-디올레오일옥시-3(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤), 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일 3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP), 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]N,N,N-트리메틸암모늄, 클로라이드 (DOTMA), N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP), 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 3060i10, 테트라키스(8-메틸노닐) 3, 3', 3'', 3'''-(((메틸아자네디일) 비스(프로판-3,1 디일))비스(아잔트리일))테트라프로피오네이트, 9A1P9, 데실 (2-(디옥틸암모니오)에틸) 포스페이트; A2-이소5-2DC18, 에틸 5,5-디((Z)-헵타데크-8-엔-1-일)-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-카르복실레이트; ALC-

0315, ((4-하이드록시부틸) 아잔디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실데카노에이트); ALC-0159, 2-(폴리에틸렌 글리콜)-2000]-N,N-디테트라데실아세트아미드; β 시토스테롤, (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-에틸-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타 [a] 페난트렌-3-올; BAME-016B, 비스(2-(도데실디술팜닐)에틸) 3,3'-((3-메틸-9-옥소-10-옥사-13,14-디티아-3,6-디아자헥사코실)아잔디일)디프로피오네이트; BHEM-콜레스테롤, 2-((((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a] 페난트렌-3-일)옥시)카르보닐)아미노)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)-N-메틸에탄-1-아미늄 브로마이드; cKK-E12, 3,6-비스(4-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)부틸)피페라진-2,5-디온; DC-콜레스테롤, 3 β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노) 부타노에이트; DOPE, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; DOSPA, 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; DSPC, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; ePC, 에틸포스파티딜콜린; FTT5, 헥사(옥탄-3-일) 9,9',9'',9''',9''',9''''-((((벤젠-1,3,5-트리카르보닐)이리스(아잔디일)) 트리스(프로판-3,1-디일)) 트리스(아잔트리일))헥사노나노에이트; 지질 H (SM-102), 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실 옥시)헥실)아미노) 옥타노에이트; OF-Deg-Lin, (((3,6-디옥소피페라진-2,5-디일)비스(부탄-4,1-디일))비스(아잔트리일))테트라키스(에탄-2,1-디일) (9Z,9'Z,9''Z,9'''Z,12Z,12'Z,12''Z,12'''Z)-테트라키스(옥타데카-9,12-디에노에이트); PEG2000-DMG, (R)-2,3-비스(미리스토일옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 2000) 카르바메이트; TT3, 또는 N1,N3,N5-트리스(3-(디도데실아미노)프로필)벤젠-1,3,5-트리카르복사아미드인, 조성물.

청구항 65

제57항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,
헥산은 지질 담체와 복합체를 이루는, 조성물.

청구항 66

제57항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,
SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 알파 변이체, SARS-CoV-2의 베타 변이체, SARS-CoV-2의 델타 변이체, SARS-CoV-2의 감마 변이체, SARS-CoV-2의 뮤 변이체, 또는 SARS-CoV-2의 오미크론 변이체로부터 유래되는, 조성물.

청구항 67

제57항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,
SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 D614G의 아미노산 치환을 포함하는 SARS-CoV-2의 변이체로부터 유래되는, 조성물.

청구항 68

제57항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,
헥산은 서열번호 1 내지 8 중 하나에 기재된 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 69

제57항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,
SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체는 서열번호 9 내지 16 중 하나에 기재된 아미노산 서열을 가지는, 조성물.

청구항 70

제57항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,
헥산은 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는, 조성물.

청구항 71

제70항에 있어서,

RNA 폴리머라아제는 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV) RNA 폴리머라아제인, 조성물.

청구항 72

제70항에 있어서,

RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 73

a) 지질담체로서,

약 30mg/mL DOTAP 클로라이드;

약 37.5 mg/mL 스쿠알렌;

약 37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트;

약 37 mg/ml 폴리소르베이트 80;

약 10 mM 시트르산나트륨; 및

약 0.2 mg Fe/ml 12nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자

를 포함하는 나노에멀전인, 지질 담체; 및

b) SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산

을 포함하는 조성물.

청구항 74

제73항에 있어서,

수크로오스를 추가로 포함하고, 선택적으로 수크로오스가 약 50mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서,

핵산은 지질 담체와 복합체를 이루는, 조성물.

청구항 76

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 알파 변이체, SARS-CoV-2의 베타 변이체, SARS-CoV-2의 델타 변이체, SARS-CoV-2의 감마 변이체, SARS-CoV-2의 뮤 변이체, 또는 SARS-CoV-2의 오미크론 변이체로부터 유래되는, 조성물.

청구항 77

제73항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 D614G의 아미노산 치환을 포함하는 SARS-CoV-2의 변이체로부터 유래되는, 조성물.

청구항 78

제73항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서,

핵산은 서열번호 1 내지 8 중 하나에 기재된 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 79

제73항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체는 서열번호 9 내지 16 중 하나에 기재된 아미노산 서열을 가지는, 조성물.

청구항 80

제73항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

핵산은 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는, 조성물.

청구항 81

제80항에 있어서,

RNA 폴리머라아제는 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV) RNA 폴리머라아제인, 조성물.

청구항 82

제80항에 있어서,

RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 83

제73항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

지질 담체는 소수성 코어를 포함하는, 조성물.

청구항 84

제83항에 있어서,

올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자는 소수성 코어 내에 있는, 조성물.

청구항 85

a) 지질담체로서,

약 0.75 mg의 양으로 존재하는 DOTAP 클로라이드;

약 0.94 mg의 양으로 존재하는 스쿠알렌;

약 0.93 mg의 양으로 존재하는 소르비탄 모노스테아레이트;

약 0.93 mg의 양으로 존재하는 폴리소르베이트 80;

약 1.05 mg의 양으로 존재하는 시트르산 모노하이드레이트; 및

약 0.005 mg의 양으로 존재하는 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자

를 포함하는 나노에멀전인 지질 담체; 및

b) SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산

을 포함하는 조성물.

청구항 86

제85항에 있어서,

적어도 하나의 핵산은 최대 약 100 마이크로그램(μ g)의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 87

제85항에 있어서,
적어도 하나의 핵산은 최대 약 25 μ g의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 88

제85항에 있어서,
수크로오스를 추가로 포함하고, 선택적으로 수크로오스가 약 50 밀리그램(mg)의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 89

제85항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서,
핵산은 지질 담체와 복합체를 이루는, 조성물.

청구항 90

제85항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서,
SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 알파 변이체, SARS-CoV-2의 베타 변이체, SARS-CoV-2의 델타 변이체, SARS-CoV-2의 감마 변이체, SARS-CoV-2의 뮤 변이체, 또는 SARS-CoV-2의 오미크론 변이체로부터 유래되는, 조성물.

청구항 91

제85항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,
SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 D614G의 아미노산 치환을 포함하는 SARS-CoV-2의 변이체로부터 유래되는, 조성물.

청구항 92

제85항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서,
핵산은 서열번호 1 내지 8 중 하나에 기재된 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 93

제85항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,
SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체는 서열번호 9 내지 16 중 하나에 기재된 아미노산 서열을 가지는, 조성물.

청구항 94

제85항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,
핵산은 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는, 조성물.

청구항 95

제94항에 있어서,
RNA 폴리머라아제는 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV) RNA 폴리머라아제인, 조성물.

청구항 96

제94항에 있어서,
RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 97

제85항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서,
지질 담체는 소수성 코어를 포함하는, 조성물.

청구항 98

제97항에 있어서,
올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자는 소수성 코어 내에 있는, 조성물.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,
동결건조(lyophilized)된, 조성물.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 현탁액.

청구항 101

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항의 조성물 및 약학적으로 허용되는 첨가제(excipient)를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 102

대상체에서 면역 반응을 일으키는 방법으로서, 제1항 내지 제99항 중 어느 한 항의 조성물을 대상체에게 투여하여, 항원에 대한 면역 반응을 일으키는 것을 포함하는 방법.

청구항 103

제102항에 있어서,
대상체에게 2회 용량으로 투여되는 조성물을 포함하는, 방법.

청구항 104

제102항에 있어서,
제2 용량은 제1 용량 약 28일 후에 투여되는, 방법.

청구항 105

제102항에 있어서,
조성물의 제3 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체에게 5 μ g의 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 107

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체에게 10 μ g의 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 108

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체에게 25 μ g의 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 109

제102항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물이 근육내(intramuscularly) 또는 비강내(intranasally)로 투여되는, 방법.

청구항 110

제102항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체는 인간인, 방법.

청구항 111

제102항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체는 바이러스 감염을 가지고 있거나 가지고 있는 것으로 의심되는, 방법.

청구항 112

제111항에 있어서,
바이러스 감염은 코로나바이러스(coronavirus) 감염인, 방법.

청구항 113

제112항에 있어서,
코로나바이러스 감염은 SARS-CoV-2 바이러스 또는 이의 변이체에 의해 발생되는, 방법.

청구항 114

제102항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서,
항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 또는 이의 단편인, 방법.

청구항 115

제102항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서,
면역 반응은 조성물이 투여되지 않은 대상체에 비해 항원에 대한 중화 항체(neutralizing antibodies)의 역가(titer)를 증가시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 116

제102항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서,
면역 반응은 조성물이 투여되지 않은 대상체에 비해 CD4+ 및/또는 CD8+ 양성 T-세포의 양을 증가시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 117

제102항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체는 면역약화(immunocompromised) 또는 면역억제(immunosuppressed)되는, 방법.

청구항 118

대상체에서 면역 반응을 증가시키는 방법으로서, 제1항 내지 제99항 중 어느 한 항의 조성물을 대상체에게 투여하여, 항원에 대한 면역 반응을 증가시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 119

코로나바이러스 감염을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제99항 중 어느 한 항의 조성물을 대상체에게 투여하여, 코로나바이러스 감염을 치료하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 120

제119항에 있어서,

코로나바이러스 감염은 SARS-CoV-2 바이러스 또는 이의 변이체에 의해 발생하는, 방법.

청구항 121

제119항 또는 제120항에 있어서,

대상체는 인간인, 방법.

청구항 122

제119항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체는 면역약화(immunocompromised) 또는 면역억제(immunosuppressed)되는, 방법.

청구항 123

제119항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물이 근육내 또는 비강내로 투여되는, 방법.

청구항 124

a) 지질담체로서, 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전인, 지질 담체; 및

b) 적어도 하나의 핵산 서열로서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질인 항원을 발현할 수 있는 서열을 포함하는, 적어도 하나의 핵산 서열

을 포함하는 조성물을 포함하는 키트.

청구항 125

제124항에 있어서,

하나 이상의 계면활성제를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 126

a) 지질담체로서, 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전인, 지질 담체;

b) 적어도 하나의 핵산 서열로서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질인 항원을 발현할 수 있는 서열을 인코딩하는 서열을 포함하는, 적어도 하나의 핵산 서열; 및

c) 적어도 하나의 동결보호제(cryoprotectant)

를 포함하는 건조된 조성물.

청구항 127

적합한 희석제(diluent)로 재구성한 제126항의 조성물; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 128

a) 지질담체로서, 소수성 코어, 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전인, 지질 담체;

b) 적어도 하나의 핵산으로서, 항원, 선택적으로 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 또는 이의 기능적 변이체인 항원

을 발현할 수 있는 서열을 인코딩하는 서열을 포함하는, 적어도 하나의 핵산; 및

c) (i) 적어도 건조된 조성물의 약 50 중량%의 양으로 존재하거나, (ii) 적어도 50mg의 양으로 존재하는 적어도 하나의 당(sugar)

을 포함하는 건조된 조성물.

청구항 129

제128항에 있어서,

동결건조된, 조성물.

청구항 130

제128항에 있어서,

약 25℃에서 열적으로 안정한, 조성물.

청구항 131

제128항에 있어서,

약 45℃에서 열적으로 안정한, 조성물.

청구항 132

제128항에 있어서,

약 -20℃에서 열적으로 안정한, 조성물.

청구항 133

제128항에 있어서,

약 2℃ 내지 약 8℃ 에서 열적으로 안정한, 조성물.

청구항 134

제128항에 있어서,

적어도 1주, 적어도 2주, 및/또는 적어도 1달동안 열적으로 안정한, 조성물.

청구항 135

제128항에 있어서,

소수성 코어는 오일을 포함하는, 조성물.

청구항 136

제135항에 있어서,

오일은 α -토코페롤, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 모노아실글리세롤, 프로폴리스, 스쿠알렌, 미네랄 오일, 포도씨 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 대두 오일, 해바라기 오일, 대두 레시틴, 트리글리세리드, 비타민 E, 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드, 포화 코코넛/팜커넬 오일 유래 카프릴릭 및 카프릭 지방산의 트리글리세리드 에스테르 및 식물 유래 글리세롤, 디하이드로이소스쿠알렌(DHIS), 파르네센 및 스쿠알렌 중 적어도 하나를 포함하는, 조성물.

청구항 137

제128항에 있어서,

하나 이상의 지질은 양이온성 지질, 음이온성 지질, 중성 지질, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 138

제137항에 있어서,

하나 이상의 지질은 양이온성 지질을 포함하는, 조성물.

청구항 139

제138항에 있어서,

양이온성 지질은 1,2-디올레오일옥시-3-(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP); 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤); 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP); 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP); 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP); N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄클로라이드(DOTMA); N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄클로라이드(DODAC); 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC); 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP); 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-DMA); 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올))(C12-200), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE); N-데실-N,N-디메틸데칸-1-아미늄 브로마이드 (DDAB); 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트(DOSPA); 에틸포스파티딜콜린 (ePC); 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 140

제128항에 있어서,

지질 담체는 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는, 조성물.

청구항 141

제140항에 있어서,

적어도 하나의 계면활성제는 소수성 계면활성제, 친수성 계면활성제, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 142

제141항에 있어서,

소수성 계면활성제는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 및 소르비탄 트리올레에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 소르비탄 에스테르를 포함하고;

친수성 계면활성제는 폴리소르베이트를 포함하는, 조성물..

청구항 143

제128항에 있어서,

지질 담체는 약 0.1 내지 약 0.4 범위의 평균 다분산 지수(polydispersity index)로, 약 40 nm 내지 약 150 nm 범위의 z-평균 유체역학적 직경(z-average hydrodynamic diameter)을 가지는, 조성물.

청구항 144

제128항에 있어서,

하나 이상의 핵산은 DNA인, 조성물.

청구항 145

제128항에 있어서,

하나 이상의 핵산은 RNA인, 조성물.

청구항 146

제145항에 있어서,
RNA는 자가-복제 RNA(self-replicating RNA)인, 조성물.

청구항 147

제128항에 있어서,
하나 이상의 핵산은 지질 담체와 통합(incorporated)되거나 복합체화(complexed)되어 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는, 조성물.

청구항 148

제147항에 있어서,
지질 담체-핵산 복합체는 비-공유결합 상호작용 또는 가역적 공유결합 상호작용을 통해 형성되는, 조성물.

청구항 149

제128항에 있어서,
질소-대-포스페이트(N:P) 몰비를 특징으로 하는, 하나 이상의 핵산에 대한 지질 담체의 몰비는 약 1:1 내지 약 150:1 범위인, 조성물.

청구항 150

제128항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 하나의 당은 수크로오스, 말토스, 트레할로스, 만니톨, 글루코스, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 151

제128항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 하나의 당은 적어도 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300 mg 또는 그 이상의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 152

제128항에 있어서,
적어도 하나의 당은 50 mg 내지 250 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 153

제128항에 있어서,
적어도 하나의 당은 적어도 약 250 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 154

제128항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,
당은 적어도 조성물의 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 중량% 또는 그 이상의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 155

제85항에 있어서,
당은 조성물의 80 내지 98 중량%, 선택적으로 94 내지 96 중량%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 156

제128항에 있어서,

당은 조성물의 약 95 중량%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 157

제128항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나의 당은 수크로오스를 포함하는, 조성물.

청구항 158

제128항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

소수성 코어는 하나 이상의 무기 나노입자를 포함하는, 조성물.

청구항 159

제158항에 있어서,

하나 이상의 무기 나노입자는 금속염, 금속 옥사이드, 금속 하이드록사이드, 또는 금속 포스페이트, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 160

제128항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나의 핵산은 서열번호 1 내지 8과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 161

SARS-CoV-2 예방을 위한 조성물로서,

- a) 소르비탄 지방산 에스테르;
- b) 에톡실화된 소르비탄 에스테르;
- c) 양이온성 지질
- d) 면역 자극제; 및
- e) SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 또는 이의 기능적 단편을 인코딩하는 적어도 하나의 RNA를 포함하는 조성물.

청구항 162

RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 서열을 포함하는 제1 핵산; 및

SARS-CoV-2 오미크론 항원 서열을 인코딩하는 서열을 포함하는 제2 핵산

을 포함하는 조성물.

청구항 163

제162항에 있어서,

제1 핵산 및 제2 핵산은 공유 핵산(shared nucleic acid) 상에 존재하는, 조성물.

청구항 164

제162항에 있어서,

제1 핵산 및 제2 핵산은 별개의 핵산(separate nucleic acid) 상에 존재하는, 조성물.

청구항 165

제162항에 있어서,

RNA-의존 RNA 폴리머라아제는 VEEV RNA 폴리머라아제를 포함하는, 조성물.

청구항 166

제162항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서,

나노입자 담체 시스템을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 167

제166항에 있어서,

나노입자 담체 시스템은 양이온성 지질 및 소수성 코어를 포함하는, 조성물.

청구항 168

제167항에 있어서,

소수성 코어는 무기 나노입자를 포함하는, 조성물.

청구항 169

제162항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 핵산 및/또는 제2 핵산은 RNA를 포함하는, 조성물.

청구항 170

제162항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 핵산은 서열번호 8과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 171

RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 서열을 포함하는 제1 핵산; 및

SARS-CoV-2 스파이크 S2 서열 영역, 선택적으로 스템 헬릭스 영역을 인코딩하는 서열을 포함하는 제2 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 172

제171항에 있어서,

제1 핵산 및 제2 핵산은 공유 핵산 상에 존재하는, 조성물.

청구항 173

제171항에 있어서,

제1 핵산 및 제2 핵산은 별개의 핵산 상에 존재하는, 조성물.

청구항 174

제171항에 있어서,

RNA-의존 RNA 폴리머라아제는 VEEV RNA 폴리머라아제를 포함하는, 조성물.

청구항 175

제171항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서,

나노입자 담체 시스템을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 176

제175항에 있어서,

나노입자 담체 시스템은 양이온성 지질 및 소수성 코어를 포함하는, 조성물.

청구항 177

제176항에 있어서,

소수성 코어는 무기 나노입자를 포함하는, 조성물.

청구항 178

제171항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 핵산 및/또는 제2 핵산은 RNA를 포함하는, 조성물.

청구항 179

제171항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 핵산은 서열번호 18과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 180

제171항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 핵산은 서열번호 19과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2021년 9월 22일 출원된 미국 예비 특허 출원(Provisional Patent Application) 63/247,169호 및 2022년 1월 7일 출원된 미국 예비 특허 출원 63/297,397호에 대하여 우선권의 이익을 청구하며, 각 부분의 내용은 본원에 전부 참조 형식으로 포함된다.

[0003]

연방후원 연구에 대한 서약서

[0004]

본 발명은 국립알레르기전염병연구소(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)의 미생물학 및 전염병학과(Division of Microbiology and Infection Diseases)에 의해 수여된 계약 75N93020C00052 및 75N93019C00037에 따른 정부 지원으로 만들어진 발명이다. 정부는 발명에 대하여 특정 권리를 가진다.

[0005]

서열목록

[0006]

ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열목록을 함유하고 있는 임시 출원(instant application)은 전체가 본원에 참조 형식으로 포함된다. 2021년 1월 21일에 작성된 상기 ASCII 사본의 파일명은 201953-713601_SL.txt이고, 크기는 372,976바이트이다.

배경 기술

[0007]

COVID-19는 전 세계로 확산된 중증 급성 호흡기 증후군 코로나 바이러스 2(SARS-CoV-2)에 의한 감염성 호흡기 질환이다. 상용 mRNA 백신은 SARS-CoV-2에 감염된 개인에게 COVID-19 질병에 대한 일부 보호를 제공하지만, 이 바이러스는 여전히 전염성이 강하며, 백신화된 개인에게도 감염되면 다양한 증상을 유발할 수 있다. 또한, SARS-CoV-2는 돌연변이를 일으키는 것으로 알려져 있으며, SARS-CoV-2의 현재 및 새로운 변이체에 대한 백신의 효과는 여전히 확인 중에 있다. 따라서, SARS-CoV-2 감염에 대해 매우 효과적인 백신 조성물에 대한 큰 수요가 있다.

발명의 내용

- [0008] 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 액체 오일; 및 계면활성제를 포함하고, 여기서 계면활성제는 양이온성 지질; 친수성 계면활성제; 및 소수성 계면활성제를 포함하고, 여기서 적어도 하나의 핵산은 서열번호 1 내지 7, 선택적으로 서열번호 1 내지 8과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다.
- [0009] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 액체 오일; 및 계면활성제를 포함하고, 여기서 계면활성제는 양이온성 지질; 친수성 계면활성제; 및 소수성 계면활성제를 포함하고, 여기서 핵산은 SARS-CoV-2 오미크론 변이체 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함한다.
- [0010] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 액체 오일; 및 계면활성제를 포함하고, 여기서 계면활성제는 양이온성 지질; 친수성 계면활성제; 및 소수성 계면활성제를 포함하고, 여기서 핵산은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체의 S2 영역, 선택적으로 스템 헬릭스(stem helix) 영역을 인코딩하는 서열을 포함한다.
- [0011] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 액체 오일; 무기 나노입자; 및 계면활성제를 포함하고, 여기서 무기 나노입자는 약 0.2 mg/ml 12 nm 철 옥사이드의 양으로 존재하는 철 옥사이드를 포함하고, 여기서 계면활성제는 양이온성 지질을 포함하고, 여기서 핵산은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함한다.
- [0012] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 30 mg/mL DOTAP 클로라이드; 약 37.5 mg/mL 스쿠알렌; 약 37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트; 약 37 mg/ml 폴리소르베이트 80; 약 10 mM 시트르산나트륨; 및 약 0.2 mg Fe/ml 12 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자를 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 적어도 하나의 핵산은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함한다.
- [0013] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 약 0.75 mg의 양으로 존재하는 DOTAP 클로라이드; 약 0.94 mg의 양으로 존재하는 스쿠알렌; 약 0.93 mg의 양으로 존재하는 소르비탄 모노스테아레이트; 약 0.93 mg의 양으로 존재하는 폴리소르베이트 80; 약 1.05 mg의 양으로 존재하는 시트르산 모노하이드레이트; 약 0.005 mg의 양으로 존재하는 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자를 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 적어도 하나의 핵산은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함한다.
- [0014] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 핵산 서열은 항원을 인코딩하는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다. 또한 본원에서 백신이 제공되며, 여기서 백신은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 핵산 서열은 항원을 인코딩하는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다.
- [0015] 또한 본원에서 대상체에서 면역 반응을 일으키는 방법이 제공되며, 방법은 본원에 제공된 조성물을 대상체에게 투여하여, 항원에 대한 면역 반응을 일으키는 것을 포함한다.
- [0016] 또한 본원에서 SARS-CoV-2 감염의 중증도를 감소시키는 방법이 제공되며, 방법은 본원에 제공된 조성물을 감염 전에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0017] 또한 본원에서 대상체에서 면역 반응을 증가시키는 방법이 제공되며, 방법은 본원에 제공된 조성물을 대상체에게 투여하여, 항원에 대한 면역 반응을 증가시키는 것을 포함한다.
- [0018] 또한 본원에서 코로나바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 본원에 제공된 조성물을 대상체에게 투여하여, 코로나바이러스 감염을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0019] 또한 본원에서 대상체를 면역보호(immunoprotecting)하는 방법이 제공되며, 방법은 본원에 제공된 조성물 또는 백신을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0020] 또한 본원에서 대상체를 면역보호하기 위한 조성물이 제공되며, 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서

열을 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 핵산 서열은 항원을 인코딩하는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다.

- [0021] 또한 본원에서 건조된 조성물이 제공되며, 건조된 조성물은 지질 담체; 적어도 하나의 핵산 서열; 및 동결보호제(cryoprotectant)를 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 핵산 서열은 항원을 인코딩하는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다.
- [0022] 또한 본원에서 동결건조(lyophilized)된 조성물을 제조하는 방법이 제공되며, 방법은 지질 담체를 수득하는 단계; 적어도 하나의 핵산을 지질 담체에 결합하여 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; 및 제형을 동결건조하여 동결건조된 조성물을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이다.
- [0023] 또한 본원에서 분무-건조(spray-dried)된 조성물을 제조하는 방법이 제공되며, 방법은 지질 담체를 수득하는 단계; 적어도 하나의 핵산을 지질 담체에 결합하여 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; 및 제형을 분무-건조 하여 분무-건조된 조성물을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이다.
- [0024] 또한 본원에서 동결건조된 조성물을 재구축하는 방법이 제공되며, 방법은 (a) 지질 담체를 수득하는 단계; (b) 적어도 하나의 핵산을 지질 담체에 결합하여 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계, 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; (c) 제형을 동결건조하여 동결건조된 조성물을 형성하는 단계, 및 적합한 희석제(diluent) 내에서 동결건조된 조성물을 재구축하는 단계를 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이다.
- [0025] 또한 본원에서 분무-건조된 조성물을 재구축하는 방법이 제공되며, 방법은 (a) 지질 담체를 수득하는 단계; (b) 적어도 하나의 핵산을 지질 담체에 결합하여 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계, 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; (c) 제형을 분무-건조하여 분무-건조된 조성물을 형성하는 단계; 및 (d) 적합한 희석제 내에서 분무-건조된 조성물을 재구축하는 단계를 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이다.
- [0026] 또한 본원에서 SARS-CoV-2 예방을 위한 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 (a) 소르비탄 지방산 에스테르; (b) 에톡실화된 소르비탄 에스테르; (c) 양이온성 지질; (d) 면역 자극제(immune stimulant); 및 (e) 적어도 하나의 RNA 분자를 포함한다.
- [0027] 또한 본원에서 SARS-CoV-2 예방을 위한 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 (a) 소르비탄 모노스테아레이트(예를 들어, SPAN®60); (b) 폴리소르베이트(예를 들어, TWEEN®80); (c) DOTAP; (d) 면역 자극제; 및 (e) 적어도 하나의 RNA 분자를 포함한다.
- [0028] 또한 본원에서 건조된 조성물이 제공되며, 건조된 조성물은 지질 담체; 항원을 발현할 수 있는 서열을 인코딩하는 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산; 및 (i) 건조된 조성물의 적어도 약 50 중량%, 또는 (ii) 적어도 50 mg의 양으로 존재하는 적어도 하나의 당을 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자; 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 선택적으로 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 또는 그들의 기능적 변이체이다.
- [0029] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 서열을 포함하는 제1 핵산; 및 SARS-CoV-2 항원 서열을 인코딩하는 서열을 포함하는 제2 핵산을 포함한다.
- [0030] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 서열을 포함하는 제1 핵산; 및 SARS-CoV-2 항원 스파이크 서열을 인코딩하는 제2 핵산 서열을 포함한다.
- [0031] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 서열을 포함하는 제1 핵산; 및 SARS-CoV-2 오미크론 항원 서열을 인코딩하는 서열을 포함하는 제2 핵산을 포함한다.
- [0032] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 서열을 포함하는 제1 핵산; 및 SARS-CoV-2 스파이크 S2 서열 영역, 선택적으로 스템 헬릭스 영역을 인코딩하는 서열을 포함하는

제2 핵산을 포함한다.

[0033] 또한 본원에서 본원에 제공된 조성물을 포함하는 키트가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0034] 본 발명의 새로운 특징들은 첨부된 청구범위에 구체적으로 기재되어 있다. 본 발명의 특징 및 장점에 대한 더 나은 이해는 본 발명의 원리가 활용되는 예시적인 실시양태를 기재한 다음의 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조함으로써 얻어질 것이다.

도 1은 본원에 개시된 repRNA 구조를 나타낸다. SARS-CoV-2 스파이크의 개략적인 표현은 개시된 신호 펩티드(sp), S1 및 S2 도메인, 막횡단 도메인(TM), 및 세포질 도메인(CD)과 함께 나타낸다. repRNA는 A.1 스파이크, B.1 스파이크를 인코딩하는 서열번호 1, A.1 예비-융합(pre-fusion) 안정화된 스파이크, B.1 예비-융합 안정화된 스파이크를 인코딩하는 서열번호 2, B.1.1.7 예비-융합 안정화된 스파이크를 인코딩하는 서열번호 5, 및 B.1.351 예비-융합 안정화된 스파이크를 인코딩하는 서열번호 4로 식별된다. 돌연변이는 A.1 유형(서열번호 1)과 관련하여 나타낸다.

도 2는 스파이크 변형이 마우스에서 결합 항체 반응에 미치는 영향을 나타낸다. C57BL/6 마우스 (n = 5/그룹)를 A.1 계통 SARS-CoV-2의 전장 스파이크의 야생형 (WT), 예비-융합 안정화된 (PreF), 퓨린 절단 부위-결실된 (Fur_{mut}), 또는 PreF 및 Fur_{mut} 변형의 조합을 인코딩하는 지질 담체-제형화된 repRNA로 면역화하였다. 백신화는 0일 및 28일에 투여되었고, 14일, 28일 및 38일에 수집된 혈청을 효소 결합 면역흡착 검정(enzyme linked immunosorbent assay)에 의해 항-스파이크 결합 IgG에 대해 분석하였다.

도 3a-3c는 예시적인 나노입자(NP) 담체의 개략적인 표현을 나타낸다. 도 3a는 수중 오일 에멀전(oil-in-water emulsion)을 나타낸다. 도 3b는 나노구조 지질 담체(NLC)를 나타낸다. 도 3c는 액체 오일 내의 무기 나노입자를 갖는 나노입자를 나타낸다.

도 4a-4b는 미글리올 지질 담체 제형, NP-3에 의해 유도된 증가된 단백질 생산을 나타낸다. 도 4a는 제1 검정을 나타낸다. 도 4b는 제2 검정을 나타낸다.

도 5a-5b는 미글리올 지질 담체 제형, NP-3에 의해 유도된 감소된 면역 반응을 나타낸다. 도 5a는 제1 검정을 나타낸다. 도 5b는 제2 검정을 나타낸다.

도 6a-6b는 제1 및 제2 분석의 결과로 NP-3에서 관찰된 향상된 단백질 생산과 낮은 TNF(예를 들어, TNF 알파) 자극 사이의 상관관계를 나타낸다. 도 6a는 제1 검정을 나타낸다. 도 6b는 제2 검정을 나타낸다.

도 7a-7f는 본원에 기재된 지질 담체 제형의 다양한 실시양태와 함께 근육내 주입된 BALB/c 마우스에서 SEAP 수준을 나타낸다. 도 7a는 주사 후 4일차의 SEAP 수준을 나타낸다. 도 7b는 주입 후 6일차의 SEAP 수준을 나타낸다. 도 7c는 주사 후 8일차의 SEAP 수준을 나타낸다. 도 7d는 주사 후 4일차의 SEAP 수준을 나타낸다. 도 7e는 주입 후 6일차의 SEAP 수준을 나타낸다. 도 7f는 주사 후 8일차의 SEAP 수준을 나타낸다. X축: 조건, Y축: 상대적 광원 단위(RLU).

도 8은 조건 1~14에 대한 Z-평균 측정값 및 다분산 지수(PDI)를 Y축으로, 그룹 번호를 X축으로 하는 막대형 차트이다.

도 9a-9b는 조건 1 내지 14에 대한 항-D614G IgG 수준을 보여주는 점도표이다. 도 9a는 조건 1~14에 대한 IgG (μg/ml)를 Y축으로, 그룹 번호를 X축으로 하는 점도표를 나타낸다. 측정값은 항-D614G (1:40 희석) IgG 반응에 대해 14일차에 기록되었다. 도 9b는 조건 1~14에 대한 IgG (μg/ml)를 Y축으로, 그룹 번호를 X축으로 하는 점도표를 나타낸다. 측정값은 항-D614G (1:200 희석) IgG 반응에 대해 28일차에 기록되었다.

도 10은 28일차에 항-D614G (1:200 희석) IgG (μg/ml) 측정값을 Y축으로 하고, 보관 조건의 표시를 X축으로 하는 점도표를 나타낸다.

이하, 다양한 양태에 대하여 보다 상세하게 기재한다. 그러나, 이러한 양태들은 다양한 형태들로 구현될 수 있으며 본원에 기재된 실시양태들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다. 오히려, 이러한 실시양태들은 본 개시가 철저하고 완전할 수 있도록 제공되며, 당업자에게 그 범위를 충분히 전달할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] 본원에서 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하기 위한 조성물, 키트, 방법 및 이의 용도가 제공된다. 간략하게, 본원에서 (1) 나노입자 담체 시스템; (2) 코로나바이러스 항원 및 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산; (3) 조합 조성물; (4) 열적으로 안정되고, 건조되고, 동결건조된 SARS-CoV-2 RNA 백신; (5) 약학적 조성물; (6) 복용; (7) 투여; (8) 치료적 용례; 및 (9) 키트가 추가로 기재된다.
- [0036] **정의**
- [0037] 본원에서 정의되고 사용되는 모든 정의는 사전적 정의, 참조 형식으로 포함된 문서의 정의 및/또는 정의된 용어의 통상적인 의미에 우선하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0038] 본원에 개시된 모든 참조, 특허 및 특허 출원은 각각 인용되는 주제에 관하여 참조 형식으로 포함되며, 일부 경우에는 문서의 전체를 포함할 수 있다. 특허 참조 및 비-특허 참조를 포함하는 본원에 개시된 모든 참조는 각각 개별적으로 통합된 것처럼 그 전부가 참조 형식으로 포함된다. 그러나 명시적 정의가 포함된 특허, 특허 출원 또는 출판물이 참조로 포함된 경우, 그러한 명시적 정의는 포함된 특허, 특허 출원 또는 출판물에 적용되는 것으로 이해되어야 하며, 본 출원의 텍스트, 특히 본 출원의 청구범위에 반드시 적용되는 것은 아니며, 이 경우 본 출원에 기재된 정의는 본 정의에 우선하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0039] 본 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 부정관사 "a" 및 "an"은 반대되는 의미가 명확하게 표시되지 않는 한 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0040] 본 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 문구 "및/또는"은 결합된 요소들, 즉 일부 경우에는 결합(conjunctively)되어 존재하고 다른 경우에는 분리(disjunctively)되어 존재하는 요소들의 "어느 하나 또는 둘 모두"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"으로 나열된 여러 요소는 동일한 방식으로, 즉 "하나 이상의" 요소가 서로 결합되어 있는 방식으로 해석되어야 한다. "및/또는" 절에 의해 구체적으로 식별된 요소 이외의 다른 요소들은, 구체적으로 식별된 요소들과 관련되거나 관련이 없더라도, 선택적으로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 언어(open-end language)와 함께 사용될 때, "A 및/또는 B"에 대한 참조는, 하나의 실시양태에서, A만(선택적으로 B 이외의 요소들을 포함); 다른 실시양태에서, B만(선택적으로 A 이외의 요소들을 포함); 또 다른 실시양태에서, A 및 B 둘 모두(선택적으로 다른 요소들을 포함); 등을 지칭할 수 있다.
- [0041] 본 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, "또는"은 상기 정의된 "및/또는"과 동일한 의미로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 구분하는 경우, "또는" 또는 "및/또는"은 포함, 즉 적어도 하나, 하나 이상의 숫자나 요소들의 목록을 포함, 선택적으로 나열되지 않은 추가 항목들이 포함하는 것으로 해석되어야 한다. "오직 하나" 또는 "정확히 하나"와 같이 반대로 명확하게 표시된 용어만, 또는 청구범위에서 사용되는 경우, "구성되는"은 정확히 하나의 요소나 숫자의 요소를 포함하는 것을 의미한다. 일반적으로, "둘 중 하나", "중 하나", "오직 하나", 또는 "정확히 어느 하나"와 같은 배타성의 용어가 진행되는 경우, 본원에 사용된 용어 "또는"은 배타적 대안(즉, "어느 하나 또는 다른 하나 그러나 둘 모두는 아님")을 나타내는 것으로 해석되어야 한다. 본 청구범위에 사용된 용어 "본질적으로 구성되는"은 특허법 분야에서 사용되는 통상적인 의미이다.
- [0042] 본원에 사용된 바와 같이, "선택적" 또는 "선택적으로"는 이후에 설명되는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있다는 것을 의미하며, 설명에는 상황이 발생한 경우와 발생하지 않은 경우가 포함된다.
- [0043] 본원에 사용된 바와 같이, "약" 또는 "대략"은 주어진 값의 $\pm 20\%$ 범위를 의미한다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 용어는 값의 크기, 바람직하게는 값의 2배 이내를 의미할 수 있다. 달리 언급되지 않은 한, 특정 값이 출원서와 청구범위에 기재되어 있는 경우, 용어 "약"은 함축적이며, 이 맥락에서는 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위 내인 것을 의미한다.
- [0044] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 원하는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양을 지칭한다.
- [0045] **나노입자 담체 시스템**
- [0046] 본원에서 나노입자 또는 복수의 나노입자들을 포함하는 다양한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 나노입자는 담체(carrier)로 지칭되거나 또는 약칭하여 NP라고도 한다. 본원에 제공된 나노입자는 직경 약 1 마이크로미터(μm) 미만의 유기, 무기, 또는 무기 및 유기 재료의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 본원에 제공된 생리활성제(bioactive agent)의 전달 시스템으로서 사용된다.
- [0047] 다양한 나노입자 및 나노입자의 제형(즉, 나노에멀전)이 이용된다. 예시적인 나노입자가 도 3a-3c에 도시된다.

본원에 제공된 나노입자는 비제한적으로 수중 유형 에멀전(oil in water emulsion), 나노구조 지질 담체(NLC), 양이온성 나노에멀전(CNE), 소포성 인지질 겔(VPG), 중합체 나노입자, 양이온성 지질 나노입자, 리포솜, 금 나노입자, 고체 지질 단백질 나노입자, 폴리에틸렌이민 나노입자(LNP 또는 SLN), 혼합상 코어 NLC, 이온화가능 지질 담체, 자성 담체, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)-기능화 담체, 콜레스테롤-기능화 담체, 폴리락트산(PLA)-기능화 담체 및 폴리락트산-글리콜산(PLGA)-기능화 지질 담체를 포함할 수 있다.

[0048] 도 3a에 도시된 바와 같이(스케일링 하지 않음), 수중 오일 에멀전은 물 또는 수성 상에 분산된 오일 방울을 함유하는 안정되고 혼합되지 않은 유체이다. 도 3b(스케일링 하지 않음)는 고체 유기 지질 (예를 들어, 트리미리스틴) 및 액체 오일 (예를 들어, 스쿠알렌)의 혼합물을 포함할 수 있는 나노구조 지질 담체 (NLC)를 도시한다. NLC에서, 고체 지질은 액체 오일 중에 분산된다. 전체 나노방울은 수성(물) 상에서 분산된다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 액체 오일에 분산된 고체 무기 나노입자(예를 들어, 철 옥사이드 나노입자)로서, 도 3c (스케일링 하지 않음)에 도시된 바와 같이 무기 나노입자를 포함한다. 이후 전체 나노방울은 수성(물) 상에서 콜로이드로서 분산된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 수용액 중에 분산된다. 수용액의 비제한적인 예는 물(예를 들어, 멸균, 증류, 탈이온화, 초순수, RNase-free 등), 식염수(예를 들어, Kreb's, Ascaris, Dent's, Tet's saline), 또는 물 중의 1%(w/v) 디메틸 설펜사이드(DMSO)를 포함한다.

[0049] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 친수성 표면을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 표면은 양이온성 지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 표면은 이온화가능 지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 막을 포함한다. 일부 실시양태에서, 막은 양이온성 지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 양이온성 지질을 포함한다. 친수성 표면에서의 예시적인 포함용 양이온성 지질은 비제한적으로, 1,2-디올레오일옥시-3(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤), 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일 3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP), 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]N,N,N-트리메틸암모늄, 클로라이드 (DOTMA), N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP), 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 3060i10, 테트라키스(8-메틸노닐) 3, 3', 3'', 3'''-(((메틸아자네디일) 비스(프로판-3,1-디일))비스(아잔트리일))테트라프로피오네이트, 9A1P9, 데실 (2-(디옥틸암모니오)에틸) 포스페이트; A2-이소5-2DC18, 에틸 5,5-디((Z)-헵타데크-8-엔-1-일)-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-카르복실레이트; ALC-0315, ((4-하이드록시부틸) 아잔디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실데카노에이트); ALC-0159, 2-(폴리에틸렌 글리콜)-2000-N,N-디테트라데실아세트아미드; β 시토스테롤, (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-에틸-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타 [a]페난트렌-3-올; BAME-016B, 비스(2-(도데실디술폰)에틸) 3,3'-((3-메틸-9-옥소-10-옥사-13,14-디티아-3,6-디아자헥사코실)아잔디일)디프로피오네이트; BHEM-콜레스테롤, 2-((((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)카르보닐)아미노)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)-N-메틸에탄-1-아미늄 브로마이드; cKK-E12, 3,6-비스(4-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)부틸)피페라진-2,5-디온; DC-콜레스테롤, 3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노) 부타노에이트; DOPE, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; DOSPA, 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; DSPC, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; ePC, 에틸포스파티딜콜린; FTT5, 헥사(옥탄-3-일) 9, 9', 9'', 9''', 9''''', 9''''''- (((벤젠-1,3,5-트리카르보닐)이리스(아잔디일)) 트리스(프로판-3,1-디일)) 트리스(아잔트리일))헥사노나노에이트; 지질 H (SM-102), 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실 옥시)헥실)아미노) 옥타노에이트; OF-Deg-Lin, (((3,6-디옥소피페라진-2,5-디일)비스(부탄-4,1-디일))비스(아잔트리일))테트라키스(에탄-2,1-디일) (9Z,9'Z,9''Z,9'''Z,12Z,12'Z,12''Z,12'''Z)-테트라키스(옥타데카-9,12-디에노에이트); PEG2000-DMG, (R)-2,3-비스(미리스토일옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 2000) 카르바메이트; TT3, 또는 N1,N3,N5-트리스(3-(디도데실아미노)프로필)벤젠-1,3,5-트리카르복사미드를 포함한다. 적합한 종류의 지질에 대한 다른 예는 비제한적으로 포스파티딜콜린(PCs), 포스파티딜에탄올아민(PEs), 포스파티딜글리세롤(PGs) 및 폐결화된 형태의 임의의 상기 지질(예를 들어, DSPE-PEGs)을 포함하는 폐결화된 지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 DOTAP를 포함한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 오일을 포함한다. 일부 실시양태에서, 오일은 액체 상이다. 사용

될 수 있는 오일의 비제한적인 예는 α -토코페롤, 코코넛 오일, 디하이드로이소스쿠알렌(DHIS), 파르네센, 포도씨유, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 솔라네솔, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드, 또는 비타민 E를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 트리글리세리드를 포함한다. 예시적인 트리글리세리드는 비제한적으로 카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭 트리글리세리드, 카프릴릭 및 카프릭 트리글리세리드, 트리글리세리드 에스테르 및 미리스트산 트리글리세린을 포함한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 액체 유기 물질 및 고체 무기 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 무기 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 무기 입자는 고체 무기 입자이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 소수성 코어 내에 무기 입자를 포함한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 금속을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 소수성 코어 내에 금속을 포함한다. 금속은 비제한적으로 전이금속 염과 같은 금속염, 전이금속 옥사이드와 같은 금속 옥사이드, 전이금속 하이드록사이드와 같은 금속 하이드록사이드, 전이금속 포스페이트와 같은 금속 포스페이트, 또는 준금속(metalloid)(예를 들어, 규소 및 규소계 화합물 또는 합금)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 알루미늄 옥사이드(Al_2O_3), 알루미늄 옥시하이드록사이드, 철 옥사이드(Fe_3O_4 , Fe_2O_3 , FeO 또는 이의 조합), 티타늄 디옥사이드, 실리콘 디옥사이드(SiO_2), 알루미늄 하이드록시포스페이트($Al(OH)_x(PO_4)_y$), 칼슘 포스페이트($Ca_3(PO_4)_2$), 칼슘 하이드록시아파타이트($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), 철 글루코네이트 또는 철 셀레이트를 포함한다. 무기 입자는 하나 이상의 동일하거나 상이한 금속(전이 금속을 포함한 임의의 금속)으로부터 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 무기 입자는 전이금속 옥사이드이다. 일부 실시양태에서, 전이 금속은 마그네타이트(Fe_3O_4), 마그헤마이트(γ - Fe_2O_3), 뷔스타이트(FeO), 또는 헤마타이트(알파(α)- Fe_2O_3)이다. 일부 실시양태에서, 금속은 알루미늄 하이드록사이드 또는 알루미늄 옥시하이드록사이드이고, 올레산, 올레일아민, SDS, TOPO 또는 DSPA와 같은 포스페이트-말단 지질 또는 계면활성제는 소수성 코어를 형성하기 위해 액체 오일과 혼합되기 전에 무기 고체 나노입자를 코팅하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 금속은 상자성(paramagnetic), 초상자성(superparamagnetic), 페리자성(ferrimagnetic) 또는 강자성(ferromagnetic) 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 금속은 초상자성 철 옥사이드(Fe_3O_4)이다.

[0053] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 양이온성 지질, 오일, 및 무기 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 DOTAP; 스쿠알렌 및/또는 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산; 및 철 옥사이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 계면활성제를 추가로 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 양이온성 지질, 오일, 무기 입자, 및 계면활성제를 포함한다.

[0054] 계면활성제는 두 액체 사이 또는 액체와 본원에 제공된 나노입자의 고체 성분 사이의 표면 장력을 낮추는 화합물이다. 계면활성제는 소수성, 친수성, 또는 양친매성(amphiphilic)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 소수성 계면활성제를 포함한다. 사용될 수 있는 예시적인 소수성 계면활성제는 비제한적으로 소르비탄 모노라우레이트(SPAN®20), 소르비탄 모노팔미테이트(SPAN®40), 소르비탄 모노스테아레이트(SPAN®60), 소르비탄 트리스테아레이트(SPAN®65), 소르비탄 모노올레에이트(SPAN®80), 및 소르비탄 트리올레에이트(SPAN®85)를 포함한다. 적합한 소수성 계면활성제는 10 이하, 예를 들어, 5 이하, 1 내지 5, 또는 4 내지 5의 친수성-친유성 밸런스(HLB) 값을 갖는 계면활성제를 포함한다. 예를 들어, 소수성 계면활성제는 1 내지 5, 또는 4 내지 5의 HLB 값을 갖는 소르비탄 에스테르일 수 있다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 유화제라고도 불리는 친수성 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 폴리소르베이트를 포함한다. 폴리소르베이트는 지방산으로 에스테르화된 에톡실화된 소르비탄(소르비톨의 유도체)으로부터 유도된 유성 액체이다. 사용될 수 있는 예시적인 친수성 계면활성제는 비제한적으로 TWEEN®Kolliphor, Scattics, Alkest, 또는 Canarcel과 같은 폴리소르베이트; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르(폴리소르베이트); 폴리소르베이트 80 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 또는 TWEEN®80); 폴리소르베이트 60 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 또는 TWEEN®60); 폴리소르베이트 40 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 또는 TWEEN®40); 및 폴리소르베이트 20 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 또는 TWEEN®20)을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 친수성 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.

[0056] 본원에 제공된 나노입자는 지질 막(예를 들어, DOTAP와 같은 양이온성 지질)에 의해 둘러싸인 소수성 코어를 포함한다. 일부 실시양태에서, 소수성 코어는 하나 이상의 무기 입자; 포스페이트-말단 지질; 및 계면활성제를 포

함한다.

[0057] 본원에 기재된 무기 고체 나노입자는 액체 오일과 혼합하기 전에 표면 개질될 수 있다. 예를 들어, 상기 무기 고체 나노입자의 표면이 친수성인 경우, 상기 무기 고체 나노입자는 소수성 분자(또는 계면활성제)로 코팅되어 상기 나노 에멀전 입자의 "오일" 상(oil phase)에서 상기 액체 오일과 상기 무기 고체 나노입자의 혼화성(miscibility)을 촉진할 수 있다. 일부 실시양태에서, 무기 입자는 캡핑 리간드, 포스페이트-말단 지질, 및/또는 계면활성제로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 소수성 코어는 포스페이트-말단 지질을 포함한다. 사용될 수 있는 예시적인 포스페이트-말단 지질은 비제한적으로 트리옥틸포스핀 옥사이드(TOPO) 또는 디스테아릴 포스파티드산(DSPA)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 소수성 코어는 계면 활성제, 예컨대 포스포러스-말단 계면 활성제, 카르복실레이트-말단 계면활성제, 설페이트-말단 계면 활성제, 또는 아민-말단 계면활성제를 포함한다. 전형적인 카르복실레이트-말단 계면활성제는 올레산을 포함한다. 전형적인 아민-말단 계면활성제에는 올레일아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 디스테아릴 포스파티드산(DSPA), 올레산, 올레일아민 또는 소듐 도데실 설페이트(SDS)이다. 일부 실시양태에서, 무기 고체 나노입자는 철 옥사이드와 같은 금속 옥사이드이고, 올레산, 올레일아민, SDS, DSPA 또는 TOPO와 같은 계면활성제가 액체 오일과 혼합되어 소수성 코어를 형성하기 전에 무기 고체 나노입자를 코팅하는데 사용된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 소수성 코어는 포스페이트-말단 지질, 포스포러스-말단 계면활성제, 카르복실레이트-말단 계면활성제, 설페이트-말단 계면활성제, 또는 아민-말단 계면활성제로 임의로 코팅된 하나 이상의 금속 하이드록사이드 또는 옥시하이드록사이드 입자를 함유하는 하나 이상의 무기 입자; 및 천연 발생 또는 합성 스쿠알렌을 함유하는 액체 오일; DOTAP를 포함하는 양이온성 지질; 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트 및 소르비탄 트리올레에이트로 이루어진 군으로부터 선택된 소르비탄 에스테르를 포함하는 소수성 계면활성제; 및 폴리소르베이트를 포함하는 친수성 계면활성제를 포함한다.

[0059] 일부 실시양태에서, 소수성 코어는 TOPO로 임의적으로 코팅된 알루미늄 하이드록사이드 또는 알루미늄 옥시하이드록사이드 나노입자를 함유하는 하나 이상의 무기 나노입자, 및 천연 발생 또는 합성 스쿠알렌을 함유하는 액체 오일; 양이온성 지질 DOTAP; 소르비탄 모노스테아레이트를 포함하는 소수성 계면활성제; 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 친수성 계면활성제를 포함한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 소수성 코어는 포스페이트-말단 지질, 포스포러스-말단 계면활성제, 카르복실레이트-말단 계면활성제, 설페이트-말단 계면활성제, 또는 아민-말단 계면활성제로 임의로 코팅된 하나 이상의 금속 하이드록사이드 또는 옥시하이드록사이드 입자를 함유하는 하나 이상의 무기 입자; 및 천연 발생 또는 합성 스쿠알렌을 함유하는 액체 오일; DOTAP를 포함하는 양이온성 지질; 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트 및 소르비탄 트리올레에이트로 이루어진 군으로부터 선택된 소르비탄 에스테르를 포함하는 소수성 계면활성제; 및 폴리소르베이트를 포함하는 친수성 계면활성제로 구성된다. 일부 실시양태에서, 소수성 코어는 TOPO로 임의로 코팅된 알루미늄 하이드록사이드 또는 알루미늄 옥시하이드록사이드 나노입자를 함유하는 하나 이상의 무기 나노입자, 및 천연 발생 또는 합성 스쿠알렌을 함유하는 액체 오일; 양이온성 지질 DOTAP; 소르비탄 모노스테아레이트를 포함하는 소수성 계면활성제; 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 친수성 계면활성제로 구성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 약 0.2% 내지 약 40% w/v 스쿠알렌, 약 0.001% 내지 약 10% w/v 철 옥사이드 나노입자, 약 0.2% 내지 약 10% w/v DOTAP, 약 0.25% 내지 약 5% w/v 소르비탄 모노스테아레이트, 및 약 0.5% 내지 약 10% w/v 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 약 2% 내지 약 6% w/v 스쿠알렌, 약 0.01% 내지 약 1% w/v 철 옥사이드 나노입자, 약 0.2% 내지 약 1% w/v DOTAP, 약 0.25% 내지 약 1% w/v 소르비탄 모노스테아레이트, 및 약 0.5% 내지 약 5% w/v 폴리소르베이트 80이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 약 0.2% 내지 약 40% w/v 스쿠알렌, 약 0.001% 내지 약 10% w/v 알루미늄 하이드록사이드 또는 알루미늄 옥시하이드록사이드 나노입자, 약 0.2% 내지 약 10% w/v DOTAP, 약 0.25% 내지 약 5% w/v 소르비탄 모노스테아레이트, 및 약 0.5% 내지 약 10% w/v 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 약 2% 내지 약 6% w/v 스쿠알렌, 약 0.01% 내지 약 1% w/v 알루미늄 하이드록사이드 또는 알루미늄 옥시하이드록사이드 나노입자, 약 0.2% 내지 약 1% w/v DOTAP, 약 0.25% 내지 약 1% w/v 소르비탄 모노스테아레이트, 및 약 0.5% 내지 약 5% w/v 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 표 1에 기재된 바와 같은 하나 이상의 나노입자 제형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 NP-1 내지 NP-30 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 NP-1 내지 NP-31 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 본원에 제공된 핵산과 혼합된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 균질화 및 초음파 기술에 의

해 제조된다.

표 1. 나노입자 제형

명칭	양이온성 물질 %(w/v) 또는 mg/ml	오일 %(w/v) 또는 mg/ml	계면활성제 %(w/v) 또는 mg/ml	추가적인 성분 %(w/v), mg/ml, 또는 mM
NP-1	30 mg/ml 1,2- 디올레오일-3- 트리메틸암모늄-프로판 (DOTAP) 클로라이드	37.5 mg/ml 스쿠알렌	37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트, (2R)-2-[(2R,3R,4S)- 3,4- 다이하이드록시옥소 란-2-일]-2- 하이드록시에틸 옥타데세노에이트, $C_{24}H_{46}O_6$ (SPAN® 60) 37 mg/ml 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트, $C_{64}H_{124}O_{26}$ 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	0.2 mg Fe/ml 12 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트
NP-2	30 mg/ml 1,2- 디올레오일-3- 트리메틸암모늄- 프로판(DOTAP) 클로라이드	37.5 mg/ml 스쿠알렌	37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트 (2R)-2-[(2R,3R,4S)- 3,4- 다이하이드록시옥소 란-2-일]-2- 하이드록시에틸 옥타데세노에이트 $C_{24}H_{46}O_6$ (SPAN® 60) 37 mg/ml 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트, $C_{64}H_{124}O_{26}$ 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1 mg Fe/ml 15 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트
NP-3	30 mg/ml 1,2- 디올레오일-3- 트리메틸암모늄- 프로판(DOTAP) 클로라이드	37.5 mg/ml 미글리콜 812 N (포화 코코넛/팜커넬 오일의 트리글리세리드 에스테르 유래의	37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트 (2R)-2-[(2R,3R,4S)- 3,4- 다이하이드록시옥소 란-2-일]-2-	0.2 mg Fe/ml 15 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자

		카프릴릭 및 카프릭 지방산 및 식물 유래의 글리세롤)	하이드록시에틸 옥타데세노에이트 $C_{74}H_{146}O_6$ (SPAN® 60) 37 mg/ml 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트, $C_{64}H_{124}O_{26}$ 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트
NP-4	30 mg/ml 1,2- 디올레오일-3- 트리메틸암모늄 프로판(DOTAP) 클로라이드	37.5 mg/ml 미글리올 812 N (포화 코코넛/팜커넬 오일의 트리글리세리드 에스테르 유래의 카프릴릭 및 카프릭 지방산 및 식물 유래의 글리세롤)	37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트 (2R)-2-[(2R,3R,4S)- 3,4- 다이하이드록시옥소 란-2-일]-2- 하이드록시에틸 옥타데세노에이트 $C_{74}H_{146}O_6$ (SPAN® 60) 37 mg/ml 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트, $C_{64}H_{124}O_{26}$ 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1 mg Fe/ml 15 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트
NP-5	30 mg/ml DOTAP 클로라이드	37.5 mg/ml 스쿠알렌	37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트(SP AN® 60) 37 mg/ml 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1 mg/ml 트리옥틸포스피 옥사이드(TOPO)- 코팅된 알루미늄 하이드록사이드(Alhy drogel® 2%) 입자 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트
NP-6	30 mg/ml DOTAP 클로라이드	37.5 mg/ml 올라네올(Cayman chemicals)	37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60)	0.2 mg Fe/ml 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 10 mM 시트르산나트륨

[0064]

			37 mg/ml 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-7	30 mg/ml DOTAP 클로라이드	37.5 mg/ml 스쿠알렌 2.4 mg/ml 다이너산 114	37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60) 37 mg/ml 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	10 mM 시트르산나트륨
NP-8	4 mg/ml DOTAP 클로라이드	43 mg/ml 스쿠알렌	5 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 85) 5 mg/ml 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	10 mM 시트르산나트륨
NP-9	7.5 mg/ml 1,2- 디올레오일-3- 트리메틸암모늄 프로판(DOTAP) 클로라이드	9.4 mg/ml 스쿠알렌 ((6E,10E,14E,18E)- 2,6,10,15,19,23- 헥사메틸테트라코사- 2,6,10,14,18,22- 헥사엔, C ₃₀ H ₅₀) 0.63 mg/ml 글리세릴 트리미리스테이트- 다이너산 (DYNASAN 114®)	9.3 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트(2R) -2-[(2R,3R,4S)-3,4- 다하이드록시옥산- 2-일]-2- 하이드록시에틸 옥타데세노에이트, C ₂₄ H ₄₈ O ₈) (SPAN® 60) 9.3 mg/ml 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트, C ₆₄ H ₁₂₄ O ₂₆ , 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	0.05 mg/ml 15 nm 초상자성 철 옥사이드(Fe ₃ O ₄) 10 mM 시트르산나트륨 다하이드레이트
NP-10	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트- 다이너산 (DYNASAN 114®) 4.75% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60) 0.5% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-11	3.0% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트- 다이너산 (DYNASAN 114®)	3.7% 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60)	

[0065]

		3.75% 스쿠알렌	3.7% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-12	0.4% DOTAP	4.3% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 트리올레이트 (SPAN® 85) 0.5% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-13	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산 (DYNASAN 114®) 4.08% 스쿠알렌	2.0% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-14	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산 (DYNASAN 114®) 4.08% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 트리올레이트 (SPAN® 85) 2.0% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-15	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산 (DYNASAN 114®) 4.08% 스쿠알렌	0.25% 소르비탄 트리올레이트 (SPAN® 85) 2.0% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-16	0.4% DOTAP	5% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 트리올레이트 (SPAN® 85) 2.0% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-17	0.4% DOTAP	5% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60) 2% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-18	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산 (DYNASAN 114®)	2% 소르비탄 트리올레이트 (SPAN® 85)	

[0066]

		4.08% 스쿠알렌	2% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-19	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산 (DYNASAN 114®) 4.75% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60) 0.5% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1% 알루미늄 하이드록사이드
NP-20	3.0% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산 (DYNASAN 114®) 3.75% 스쿠알렌	3.7% 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60) 3.7% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1% 알루미늄 하이드록사이드
NP-21	0.4% DOTAP	4.3% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 트리올레이트 (SPAN® 85) 0.5% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1% 알루미늄 하이드록사이드
NP-22	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산 (DYNASAN 114®) 4.08% 스쿠알렌	2.0% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1% 알루미늄 하이드록사이드
NP-23	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산 (DYNASAN 114®) 4.08% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 트리올레이트 (SPAN® 85) 2.0% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1% 알루미늄 하이드록사이드
NP-24	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트-다이너산 (DYNASAN 114®) 4.08% 스쿠알렌	0.25% 소르비탄 트리올레이트 (SPAN® 85) 2.0% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1% 알루미늄 하이드록사이드
NP-25	0.4% DOTAP	5% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 트리올레이트 (SPAN® 85)	1% 알루미늄 하이드록사이드

[0067]

			2.0% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-26	0.4% DOTAP	5% 스쿠알렌	0.5% 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60) 2% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1% 알루미늄 하이드록사이드
NP-27	0.4% DOTAP	0.25% 글리세릴 트리미리스테이트- 다이너산 (DYNASAN 114®) 4.08% 스쿠알렌	2% 소르비탄 트라이올레이트 (SPAN® 85) 2% 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	1% 알루미늄 하이드록사이드
NP-28	0.5-5.0 mg/ml DOTAP	0.2-10% (v/v) 스쿠알렌	0.01-2.5% (v/v) 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-29	0.4% (w/w) DOTAP	4.3% (w/w) 스쿠알렌	0.5% (w/w) 소르비탄 트라이올레이트 (SPAN® 85) 0.5% (w/w) 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	
NP-30	30 mg/ml DOTAP 클로라이드	37.5 mg/ml 스쿠알렌	37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60) 37 mg/ml 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	10 mM 시트르산나트륨
NP-31	30 mg/ml DOTAP 클로라이드	37.5 mg/ml 스쿠알렌	37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN® 60) 37 mg/ml 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)	0.4 mg Fe/ml 5 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트

[0068]

[0069]

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 소르비탄 모노스테아레이트 (예를 들어, SPAN®60), 폴리소르베이트 80 (예를 들어, TWEEN®80), DOTAP, 스쿠알렌을 포함하고, 고체 입자를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 소르비탄 모노스테아레이트 (예를 들어, SPAN®60), 폴리소르베이트 80 (예를 들어, TWEEN®80), DOTAP, 스쿠알렌 및 철 옥사이드 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 면역 자극제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 자극제는 스쿠알렌이다. 일부 실시양태에서, 면역 자극제는 미글리올 810 또는 미글리올 812이다. 미글리올 810은 포화 카프릴릭 및 카프릭 지방산 및 글리세롤의 트리글리세리드 에스테르이다. 미글리올 812는 포화 코코넛/팜커널 오일 유래의 카프릴릭 및 카프릭 지방산 및 식물 유래의 글리세롤의 트리글리세리드 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 면역 자극제는 생성된 단백질의 총량을 감소시킬 수 있지만, 본원에 제공된 조성물(예를 들어, 백신으로서 전달되는 경우)에 대한 면역 반응을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 자극제는 생산된 단백질의 총량을 증가시킬 수 있지만, 본원에 제공된 조성물에 대한 면역 반응을 감소시킬 수 있다.

[0070]

본원에 제공된 나노입자는 다양한 평균 직경의 크기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 약 20 나노미터(nm) 내지 약 200 nm 범위의 평균 직경(동적 광 산란에 의해 측정된 z-평균 유효역학적 직경)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 z-평균 직경은 약 20 nm 내지 약 150 nm, 약 20 nm 내지 약 100 nm, 약 20 nm 내지 약 80 nm, 약 20 nm 내지 약 60 nm의 범위이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 z-평균 직경은 약 40 nm 내지 약 200 nm, 약 40 nm 내지 약 150 nm, 약 40 nm 내지 약 100 nm, 약 40 nm 내지 약 90 nm, 약 40 nm 내지 약 80 nm, 또는 약 40 nm 내지 약 60 nm의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 나노입자의 z-평균 직경은 약 40 nm 내지 약 80 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 z-평균 직경은 약 40 nm 내지 약 60 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 직경이 최대 100 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 직경이 50 내지 70 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 직경이 40 내지 80 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 소수성 코어 내의

무기 입자 (예를 들어, 철 옥사이드)는 약 3 nm 내지 약 50 nm 범위의 평균 직경 (수 가중 평균 직경)일 수 있다. 예를 들어, 무기 입자는 약 5 nm, 약 10 nm, 약 15 nm, 약 20 nm, 약 25 nm, 약 30 nm, 약 35 nm, 약 40 nm, 약 45 nm, 또는 약 50 nm의 평균 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 에스테르 및 지질의 비가 30 nm 내지 200 nm 사이의 입자 크기를 산출한다. 일부 실시양태에서, 에스테르 및 지질의 비가 40 nm 내지 70 nm 사이의 입자 크기를 산출한다.

[0071] 본원에 제공된 나노입자는 크기 분포와 관련하여 그 품질을 나타내는 다분산 지수(PDI)를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자의 평균 다분산 지수(PDI)는 약 0.1 내지 약 0.5의 범위이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 PDI는 약 0.2 내지 약 0.5, 약 0.1 내지 약 0.4, 약 0.2 내지 약 0.4, 약 0.2 내지 약 0.3, 또는 약 0.1 내지 약 0.3의 범위일 수 있다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 0.5:1 내지 약 12:1, 약 0.5:1 내지 약 9:1, 약 0.5:1 내지 약 5:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 또는 약 0.5:1 내지 약 1:1의 오일-대-계면활성제 물비를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 약 0.1:1 내지 약 2:1, 약 0.2:1 내지 약 1.5:1, 약 0.3:1 내지 약 1:1, 약 0.5:1 내지 약 1:1, 또는 약 0.6:1 내지 약 1:1의 범위의 친수성 계면활성제-대-지질 비를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 약 0.1:1 내지 약 5:1, 약 0.2:1 내지 약 3:1, 약 0.3:1 내지 약 2:1, 약 0.5:1 내지 약 2:1, 또는 약 1:1 내지 약 2:1의 소수성 계면활성제-대-지질 비를 포함한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 약 0.2% 내지 약 40% w/v 액체 오일, 약 0.001% 내지 약 10% w/v 무기 고체 나노입자, 약 0.2% 내지 약 10% w/v 지질, 약 0.25% 내지 약 5% w/v 소수성 계면활성제, 및 약 0.5% 내지 약 10% w/v 친수성 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 지질은 양이온성 지질을 포함하고, 오일은 스쿠알렌을 포함하고, 및/또는 소수성 계면활성제는 소르비탄 에스테르를 포함한다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 나노입자는 8 내지 11 사이의 친수성-친유성 밸런스를 산출하는 에스테르의 비를 포함한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 지질 담체-핵산 복합체를 형성하기 위해 본원에 제공된 지질 담체와 통합(incorporated)되거나, 연관(associated with)되거나, 또는 복합체화(complexed)된다. 지질 담체-핵산 복합체는 비-공유결합 상호작용 또는 가역적 공유결합 상호작용을 통해 형성된다.

[0076] 핵산

[0077] 본원에서 핵산을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 나노입자와 복합체를 이룬다. 일부 실시양태에서, 핵산은 나노입자의 막과 복합체를 이룬다. 일부 실시양태에서, 핵산은 나노입자의 친수성 표면과 복합체를 이룬다. 일부 실시양태에서, 핵산은 나노입자 내에 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 소수성 코어 내에 있다.

[0078] 일부 실시양태에서, 핵산은 데옥시리보핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA)이다. 핵산은 선형이거나 2차 구조(예를 들어, 헤어 핀)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 변형된 뉴클레오티드 또는 염기, 및/또는 그의 유사체(analog)를 포함하는 폴리뉴클레오티드이다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오티드 및 그의 유사체를 포함할 수 있다. 존재한다면, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 본원에 제공된 조성물의 조립(assembly) 전 또는 후에 부여될 수 있다. 변형된 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드에 통합 및 RNA 분자에 존재할 수 있는 변형된 뉴클레오티드는 m5C(5-메틸시티딘), m5U(5-메틸우리딘), m6A(N6-메틸아데노신), s2U(2-티오우리딘), Um(2'-O-메틸우리딘), m1A(1-메틸아데노신); m2A(2-메틸아데노신); Am(2-1-O-메틸아데노신); ms2m6A(2-메틸티오-N6-메틸아데노신); i6A(N6-이소펜테닐라데노신); ms2i6A(2-메틸티오-N6이소펜테닐라데노신); 6A (N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신); ms2io6A (2-메틸티오-N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신); g6A (N6-글리시닐카르바모일라데노신); t6A (N6-트리오닐 카르바모일라데노신); ms2t6A (2-메틸티오-N6-트리오닐 카르바모일라데노신); m6t6A (N6-메틸티오-N6-트리오닐카르바모일라데노신); hn6A (N6-하이드록시노르발일카르바모일라데노신); ms2hn6A (2-메틸티오-N6-하이드록시노르발일카르바모일라데노신) Ar(p)(2'-O-리보실라데노신(포스페이트)), I(이노신), m1I(1-메틸리노신), m'Im(1,2'-O-디메틸리노신), m3C(3-메틸시티딘), Cm(2T-O-메틸시티딘), s2C(2-티오시티딘), ac4C(N4-아세틸시티딘), f5C(5-포닐시티딘), m5Cm(5,2-O-디메틸시티딘), ac4Cm(N4acetyl2T0메틸시티딘), k2C(리시딘), m1G(1-메틸구아노신) G(N2-메틸구아노신); m7G(7-메틸구아노신); Gm(2'-O-메틸구아노신); m22G(N2,N2-디메틸구아노신); m2Gm(N2,2'-O-디메틸구아노신); m22Gm(N2,N2,2'-O-트리메틸구아노신); Gr(p)(2'-O-리보실구아노신(포스페이트)); yW(와이부토신); o2yW

(퍼옥시와이부토신); OHyW(하이드록시와이부토신); OHyW*(언더하이드록시와이부토신); imG (와이오신); mimG (메틸구아노신); Q (케유오신); oQ (에폭시퀴오신); galQ (갈타토실-케유오신); manQ (만노실-케유오신); preQo (7-시아노-7-테아자구아노신); preQi (7-아미노메틸-7-테아자구아노신); G* (고세오신); D (디하이드로루딘); m5Um (5,2'-O-디메틸루딘); s4U (4-티오우리딘); m5s2U (5-메틸-2-티오우리딘); s2Um (2-2'-O-메틸우리딘) U(3-(3-아미노-3-카복시프로필)우리딘), hoSU(5-하이드록시피리딘), moSU(5-메톡시우리딘), cm5U(우리딘 5-옥시아세트산), mcmo5U(우리딘 5-옥시아세트산 메틸 에스테르), chm5U(5-(카복시하이드록시메틸)우리딘), mchm5U(5-(카복시하이드록시메틸)우리딘 메틸 에스테르), mcm5U(5-메톡시카르보닐 메틸우리딘), mcm5Um(S-메톡시카르보닐 메틸-2-O-메틸우리딘), mcm5s2U(5-메톡시카르보닐메틸-2-티오우리딘), nm5s2U(5-아미노메틸-2-티오우리딘), mnm (5-메틸아미노메틸피리딘); mnm5s2U (5-메틸아미노메틸-2-티오우리딘); mnm5se2U (5-메틸아미노메틸-2-셀레노우리딘); ncm5U (5-카르바모일메틸우리딘); ncm5Um (5-카르바모일메틸-2'-O-메틸우리딘); cmnm5U (5-카복시메틸아미노메틸우리딘); cmnm5Um (5-카복시메틸아미노메틸-2-L-오메틸우리딘); cmnm5s2U (5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘); m62A (N6,N6-디메틸아데노신); Tm (2'-O-메틸리닌) (m4C); m4Cm (N4-메틸시티딘); m4Cm (N4,2'-O-디메틸시티딘); hm5C (5-하이드록시메틸시티딘); m3U (3-메틸우리딘); cm5U (5-카르복시메틸이리딘); m6Am (N6,T-0-디메틸아데노신); rn62Am (N6,N6,0-2-트리메틸아데노신); m2'7G (N2,7-디메틸구아노신); m2'2'7G (N2,N2,7-트리메틸구아노신); m3Um (3,2T-O-디메틸피리딘); m5d 5-메틸디하이드로리딘, f5Cm (5-포르밀-2'-O-메틸시티딘), m1Gm (1,2'-O-디메틸구아노신), m'Am (1,2-O-디메틸 아데노신) 이리노메틸리딘), tm5s2U (S-타우리노메틸-2-티오우리딘), imG-14 (4-데메틸 구아노신), imG2 (이소구아노신), ac6A (N6-아세틸라데노신), 하 이포잔틴, 이노신, 8-옥소-아데닌, 7-치환된 유도체, 디하이드로우라실, 슈도우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라 실, 5-아미노우라실, (C1-C6)-알킬우라실, 5-메틸우라실, 5-(C2-C6)-알케닐우라실, 5-(C2-C6)-알키닐우라실, 5-(하이드록시메틸)우라실, 5-클로로우라실, 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-하이드록시시토신, 5-(C1-C6)-알킬시토신, 5-메틸시토신, 5-(C2-C6)-알케닐시토신, 5-(C2-C6)-알키닐시토신, 5-클로로시토신, 5-플루오로 시토신, 5-브로모시토신, N2-디메틸구아닌, 7-테아자구아닌, 8-아자구아닌, 7 아자-7-치환된 구아닌, 7-테아자-7-(C2-C6) 알키닐구아닌, 7-테아자-8-치환된 구아닌, 8-하이드록시구아닌, 6-티오구아닌, 8-옥소구아닌, 2-아미노 퓨린, 2-아미노-6-클로로퓨린, 2,4-디아미노퓨린, 2,6-디아미노퓨린, 8-아자퓨린, 치환된 7-테아자퓨린, 7-테아 자-7-치환된 퓨린, 7-테아자-8-치환된 퓨린, 수소(염기성 잔기), m5C, m5U, m6A, s2U, W, 또는 2'-O-메틸-U를 포함한다. 상기 변형된 뉴클레오타이드의 임의의 하나 또는 임의의 조합은 본 발명의 자가-복제 RNA(self-replicating RNA)에 포함될 수 있다. 이러한 변형된 뉴클레오타이드 및 이에 상응하는 리보뉴클레오타이드의 대부분 은 상업적 공급업체로부터 입수가능하다. 원하는 경우, 핵산은 포스포라미데이트, 포스포로티오에이트, 및/또는 메틸포스포네이트 결합을 포함할 수 있다. RNA 서열은, 예를 들어 RNA의 번역 효율성(translation efficacy) 및 반감기를 증가시키기 위해, 그의 코돈 사용에 관해 변형될 수 있다. 폴리 A 테일(예를 들어, 약 30개 이상의 아 데노신 잔기)은 RNA의 3' 말단에 부착되어 반감기를 증가시킬 수 있다. RNA의 5' 말단은, RNA 합성 동안 통합될 수 있거나 또는 RNA 전사 후에 효소적으로 조작(예를 들어, N7-모노메틸화된 cap 0 구조의 형성을 촉매하는 mRNA 트리포스파타제, 구아닐릴-트랜스퍼라제 및 구아닌-7-메틸트랜스퍼라제로 이루어진 백시니아 바이러스 캡 핑 효소(VCE)를 사용함으로써) 될 수 있는 구조 m7G (5') ppp (5') N (cap 0 구조) 또는 이의 유도체를 갖는 변형된 리보뉴클레오타이드로 캡핑될 수 있다. 캡 구조는 RNA 분자에 안정성 및 번역 효율성을 제공할 수 있다. RNA 분자의 5' 캡은 2'-O-메틸트랜스퍼라제에 의해 추가로 변형될 수 있고, 이는 캡 1 구조(m7Gppp [m2'-O] N)의 생성을 초래하며, 이는 번역 효율성을 더욱 증가시킬 수 있다. 캡 1 구조는 또한 생체내 효능을 증가시킬 수 있다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 2개 이상의 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 적어도 하나의 DNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 적어도 하나의 RNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 적어도 하나의 DNA 및 적어도 하나의 RNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 5 ng 초과 내지 약 1 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 최대 약 25, 50, 75, 100, 150, 175 ng의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 최대 약 1 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 약 0.05 µg, 0.1 µg, 0.2 µg, 0.5, 1 µg, 5 µg, 10 µg, 12.5 µg, 15 µg, 25 µg, 40 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg, 600 µg, 700 µg, 800 µg, 900 µg, 1 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 0.05 µg, 0.1 µg, 0.2 µg, 0.5 µg, 1 µg, 5 µg, 10 µg, 12.5 µg, 15 µg, 25 µg, 40 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg, 600 µg, 700 µg, 800 µg, 900 µg, 1 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 약 200, 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10,000,

11,000, 12,000, 13,000, 14,000, 15,000, 16,000, 17,000, 18,000, 19,000 또는 20,000 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 최대 약 7000, 8000, 9000, 10,000, 11,000, 12,000, 13,000, 14,000, 15,000, 16,000, 17,000, 18,000, 19,000, 또는 20,000 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 약 7,500, 10,000, 15,000, 또는 20,000 뉴클레오타이드 길이이다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 바이러스 항원을 인코딩하는 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 항원은 표면 단백질 또는 막형단 단백질이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 항원은 스파이크 단백질, 당단백질, 또는 외피 단백질이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 항원은 코로나바이러스 항원 또는 이의 단편이다. 일부 실시양태에서, 항원은 SARS-CoV 항원, SARS-CoV-2 항원, 중동호흡기증후군(MERS) 코로나바이러스 항원, 이의 단편 또는 이의 변이체이다.

[0081] **SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원**

[0082] 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)는 COVID-19(2019년 코로나바이러스 감염증)라는 감염병을 일으키는 바이러스이다. SARS-CoV-2 바이러스의 변이체는 알파, 베타, 델타, 뮤, 및 오미크론 변이체를 포함한다. 미국에서 퍼지는 알파(B.1.1.7), 베타(B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3), 델타(B.1.617.2, AY.1, AY.2, AY.3), 오미크론(B.1.1.529), 감마(P.1, P.1.1, P.1.2) 변이체는 우려 변이체(variant of concern)로 분류된다. SARS-CoV-2 구조, 구성, 변이체 및 이의 다양한 특징들이 아래에 기재된다.

[0083] 코로나바이러스는 S(스파이크), E(외피), M(막) 및 N(뉴클레오페시드) 단백질로 알려진 4개의 구조 단백질을 갖는 단일 가닥 RNA-외피 바이러스이다. N 단백질은 RNA 게놈을 보유하고, S, E, 및 M 단백질은 함께 바이러스 외피를 생성한다. SARS-CoV-2에서, 스파이크(S) 단백질은 숙주 세포 수용체인 안지오텐신 전환 효소 2(ACE2)를 통한 숙주 세포의 막과의 바이러스 부착 및 융합을 용이하게 한다. S 단백질은 숙주 세포로의 바이러스 세포 진입을 매개한다. SARS-CoV-2 스파이크의 총 길이는 일반적으로 1273 아미노산이며, N-말단에 위치한 신호 펩티드(아미노산 1-13), S1 서브유닛(잔기 14-685), 및 S2 서브유닛(잔기 686-1273)을 포함하고; 마지막 2개의 영역은 각각 수용체 결합 및 막 융합을 담당한다. S1 서브유닛에는 N-말단 도메인(14-305 잔기) 및 수용체-결합 도메인(RBD, 319-541 잔기)이 있다. 융합 펩티드(FP)(788-806 잔기), 헵타펩티드 반복 서열 1(HR1)(912-984 잔기), HR2(1163-1213 잔기), TM 도메인(1213-1237 잔기), 및 세포질 도메인(1237-1273 잔기)은 S2 서브유닛을 포함한다. 구체적으로, HR1 및 HR2는 반복성 헵타펩티드: HPPHCPC로 구성되며, 여기서 H는 소수성 또는 전통적으로 부피가 큰 잔기이고, P는 극성 또는 친수성 잔기이고, C는 또 다른 하전된 잔기(charged residue)이다. HR1 및 HR2는 S2 단백질의 "스텝 헬릭스" 도메인으로 지칭되는 6-나선 번들(6-HB)을 형성한다. RBD가 숙주 세포막 상의 ACE2에 결합하면, S2는 FP를 표적 세포막 내로 삽입하고, HR1 도메인의 프리-헤어핀(pre-hairpin) 코일링된 코일(coiled-coil)을 노출시키고, HR2 도메인과 HR1 삼량체 사이의 상호작용을 촉발시켜 스텝 헬릭스(6-HB)을 형성함으로써 형태를 변화시켜, 바이러스 외피 및 세포막을 근접시킴으로써 바이러스 융합 및 진입을 유도한다. 야생형 스파이크 단백질 아미노산 서열은 서열번호 17에 제공된다. 스텝 헬릭스에 해당하는 아미노산 서열은 서열번호 18에 제공된다.

[0084] 코로나바이러스는 항원소변이(antigenic drift)를 정기적으로 겪는데, 숙주 항체가 인식하는 바이러스-표면 단백질을 인코딩하는 바이러스 유전자에 돌연변이가 축적되어 발생하는 바이러스에서의 유전적 변화의 유형이다. 여러 SARS-CoV-2 변이체가 공중보건기관에 의해 식별되어 하기 표 2에 제공된다.

[0085] 표 2. SARS-CoV 변이체

WHO 레이블	Pango 계통	GISAI 클레이드	Nextstrain 클레이드	관찰된 추가적인 스파이크 아미노산 변화	가장 먼저 문서화된 샘플	지정일
알파	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	N501Y A570D P681H T716I S982A D1118H	영국, 2020 년 9 월	2020 년 12 월 18 일
베타	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	D80A D215G K417N A701V N501Y E484K	남아프리카공화국, 2020 년 5 월	2020 년 12 월 18 일
델타	B.1.617.2 ¹	G/478K.V1	21A 21I 21J	T19R L452R T478K P681R D950N	인도, 2020 년 10 월	VOI: 2021 년 4 월 4 일 VOC: 2021 년 5 월 11 일
엡실론	B.1.427, B.1.429	CAL.20C	21C	I4205V D1183Y S13I W152C L452R Q677H	미국 캘리포니아, 2020 년 5 월	VOC: 2021 년 3 월 19 일 VOI: 2021 년

[0086]

						2월 26일
에타	B.1.525	G/484K.V3	21D	E484K Q677H F888L	여러 국가, 2020년 12월	2021년 3월 17일
감마	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	L18F T20N P26S D138Y R190S K417T E484K N501Y H655Y T1027I	브라질, 2020년 11월	2021년 1월 11일
요타	B.1.526	GH/253G.V1	21F	L5F T95I D253G E484K D614G A701V	미국, 2020년 12월	2021년 3월 24일
카파	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	S13I Q57H S84L W152C T205I L452R D614G	인도 2020년 10월	2021년 4월 4일
람다	C.37	GR/452Q.V1	21G	S:4247-253 G75V T76I	페루, 2020년 10월	2021년 6월 14일

[0087]

				D614G L452Q F490S T859N		
류	B.1.621	GH	21H	K417N E484K P681H	콜롬비아, 2021 년 1 월	2021 년 8 월 30 일
오미크론	B.1.1.529	GR/484A	21K 21M 21L	A67V, Δ69-70, T95I, G142D, Δ143-145, Δ211, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F	남아프리카공화국, 홍콩, 벨기에, 이스라엘, 2021 년 11 월	VOC: 2021 년 11 월 26 일

[0088]

[0089]

*하위 계통을 모두 포함한다. Pango 계통의 전체 목록은 <cov-lineages.org/lineage_list.html; for FAQ, visit: pango.network/faqs/> 웹사이트에서 이용 가능하다.

[0090]

본원에서 코로나바이러스 단백질 항원을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 코로나바이러스 단백질 항원은 SARS-CoV-2 우려 변이체 (variant of concern, VOC)로부터 유래된다. 우려 변이체는 전염성의 증가, 더 심각한 질환(예를 들어, 입원 또는 사망 증가), 이전의 감염 또는 백신접종 동안 생성된 항체에 의한 중화의 상당한 감소, 치료제 또는 백신의 효과 감소, 또는 진단 검출 실패의 증거가 있는 변이체이다. 우려 변이체의 가능한 특성은 관심 변이체(variant of interest)의 가능한 특성 외에도, (i) 진단, 치료제 또는 백신에 대한 영향의 증거, (ii) 진단 테스트 대상에 대한 광범위한 간섭, (iii) 상당히 감소된 하나 이상의 치료 유형에 대해 민감성의 증거, (iv) 상당히 감소된 이전의 감염 또는 백신접종 동안 생성된 항체에 의한 중화의 증거, (v) 감소된 중증 질환으로부터 백신-유도된 보호의 증거, (vi) 증가된 투과성의 증거, 및 (vii) 증가된 질병 중증도의 증거를 포함한다.

[0091]

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 코로나바이러스 단백질 항원은 SARS-CoV-2 관심 변이체(VOI)로부터 유래된다. 관심 변이체는 수용체 결합의 변화, 이전의 감염 또는 백신접종에 대해 생성된 항체에 의한 중화의 감소, 치료의 효능 감소, 잠재적인 진단 영향, 또는 전염성 또는 질병 중증도의 예측된 증가와 관련된 특정 유전자 마커를 갖는 변이체이다. 관심 변이체의 가능한 특성에는 (i) 전염, 진단, 치료제 또는 면역 탈출에 영향을 미칠 것으로 예상되는 특정 유전자 마커, (ii) 사례 또는 고유한 발병 군집의 비율이 증가한 원인이라는 증거, 및 (iii) 미국 또는 다른 국가에서의 확산(prevalence)이나 확산이 제한적이라는 증거가 포함된다.

[0092]

본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원을 인코딩하는 핵산을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 표 2에 열거된 SARS-CoV-2의 변이체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 표 2에 열거된 하나 이상의 돌연변이 또는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 수용체 결합 도메인 (RBD) 내의 하나 이상의 돌연변이 또는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 HR1 도메인 또는 HR2 도메인 내에 하나 이상의 돌연변이 또는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 표면 당단백질의 위치 614에 글리신 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크

단백질 항원은 SARS-CoV-2의 알파 변이체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 베타 변이체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 델타 변이체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 감마 변이체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 요타 변이체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 카파 변이체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 람다 변이체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 뮤 변이체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 SARS-CoV-2의 오미크론 변이체로부터 유래된다.

[0093] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 표 3에 열거된 항원 또는 이의 단편을 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 3에 열거된 항원에 특이적으로 결합하는 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성(identity)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 표 3에 열거된 RNA 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 유사성(similarity)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 표 3에 열거된 RNA 서열에 상보적인 DNA 서열을 포함한다. 참조 서열 대비 주어진 서열의 서열 동일성 백분율(%)은 두 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 삽입하여 최대 서열 동일성을 달성한 후 식별된 동일한 잔기의 백분율로서 정의된다. 동일성 백분율은 당업계에 공지된 정렬 방법을 사용하여 계산될 수 있으며, 예를 들어 서열의 정렬은 BLAST, Align, ClustalW2와 같은 공개적으로 이용 가능한 소프트웨어를 사용하여 수행될 수 있다. 당업자는 정렬을 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있으나, BLAST에 대한 기본 매개변수가 구체적으로 고려된다. 예시적인 SARS-CoV-2 항원을 인코딩하는 예시적인 핵산 서열은 표 3에 열거된다.

[0094] 표 3. SARS-CoV-2 스파이크 단백질 핵산 및 아미노산 서열

서열번호	명칭	변이체
서열번호 1	델타 V5 RNA 서열	A.1
서열번호 2	K995P-V996P RNA 서열	A.1-preF
서열번호 3	D614G RNA 서열	B.1
서열번호 4	B.1.351-PP-D614G RNA 서열	베타-preF
서열번호 5	B.1.1.7-PP-D614G RNA 서열	알파-preF
서열번호 6	델타.AY1-S2P-wtFur RNA 서열	델타-preF
서열번호 7	델타.AY1-S2P-wtFur-newKozak RNA 서열	델타-preF-kozak
서열번호 8	오미크론- B.1.1.529 RNA 서열	오미크론
서열번호 9	델타 V5 아미노산 서열	A.1
서열번호 10	K995P-V996P 아미노산 서열	A.1-preF
서열번호 11	D614G 아미노산 서열	B.1
서열번호 12	B.1.351-PP-D614G 아미노산 서열	베타-preF
서열번호 13	B.1.1.7-PP-D614G 아미노산 서열	알파-preF
서열번호 14	델타. AY1-S2P-wtFur 아미노산 서열	델타-preF
서열번호 15	델타. AY1-S2P-wtFur-newKozak 아미노산 서열	델타-preF-kozak
서열번호 16	오미크론- B.1.1.529 아미노산 서열	오미크론
서열번호 17	Wuhan-Hu-1 -전장 야생형 스파이크 단백질 아미노산 서열	야생형 (WT) 스�파이크
서열번호 18	Wuhan-Hu-1 -야생형 스파이크 단백질-스텔 헬릭스 아미노산 서열 [잔기 913 내지 1213]	야생형 (WT) 스�파이크
서열번호 19	오미크론- B.1.1.529 스텝 헬릭스의 아미노산 서열 (HR1 and HR2)	오미크론

[0095]

[0096] *Pre-F 는 안정화된 예비-융합 단백질이다

[0097] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 아미노산 서열은 본원에 개시된 임의의 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 서열번호 1 내지 8 중 어느 하나에 기재된 RNA 서열을 포함한다. 일부 실시양

태에서, 스파이크 단백질은 서열번호 9 내지 19 중 어느 하나에 기재된 서열 중 어느 하나에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 (i) 임의의 벡터 백본(backbone), 및 (ii) 서열번호 24 내지 31에 기재된 임의의 항원 서열, 또는 서열번호 24 내지 31에 기재된 임의의 항원 서열과 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 93%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97% 동일한 임의의 핵산 서열을 포함하는 핵산 서열을 포함한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 (i) 서열번호 32 내지 38 중 하나에 제시된 벡터 백본, 및 (ii) 임의의 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 정의하는 아미노산 서열을 인코딩하는 임의의 서열, 또는 임의의 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 정의하는 임의의 서열과 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 93%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 임의의 서열을 포함하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 서열번호 24 내지 38 중 어느 하나에 상보적인 DNA 서열을 포함한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 (i) 서열번호 32 내지 38 중 하나에 제시된 벡터 백본, 또는 서열번호 32 내지 38 중 하나에 제시된 서열과 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 93%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97% 동일한 임의의 서열, 및 (ii) 임의의 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 정의하는 아미노산 서열을 인코딩하는 임의의 서열, 또는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 정의하는 서열과 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 93%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 임의의 서열을 포함하는 핵산 서열을 포함한다.

[0101] 자가-복제 핵산

[0102] 본원에서 자가-복제 핵산을 포함하는 조성물이 제공된다. 본원에 제공된 SARS-CoV-2 스파이크 항원 또는 이의 단편은 자가-복제 핵산 구조의 일부로서 인코딩될 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-복제 핵산 분자는 바이러스 복제효소, 바이러스 프로테아제, 바이러스 헬리카제 및 다른 비구조적 바이러스 단백질을 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나 이상의 유전자를 포함하고, 또한 5'- 및 3'-말단 시스-활성 복제 서열, 및 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 인코딩하는 항원성 서열을 포함한다. 이종(heterologous) 서열의 발현을 지시하는 서브게놈 프로모터는 자가-복제 뉴클레오타이드 서열에 포함될 수 있다. 원하는 경우, 이종 서열이 프레임 내에서 자가-복제 RNA 내의 다른 암호화 영역에 융합될 수 있고, 및/또는 내부 리보솜 유입 부위(internal ribosome entry site, IRES)의 제어 하에 있을 수 있다.

[0103] 일부 실시양태에서, 자가-복제 뉴클레오타이드 서열은 자가-복제 RNA 분자이다. 자가-복제 RNA 분자는 자가-복제 RNA 분자가 감염성 바이러스 입자의 생산을 유도할 수 없도록 설계된다. 이는, 예를 들어, 자가-복제 RNA에서 바이러스 입자의 생산에 필요한 구조 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 바이러스 유전자를 생략함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 자가-복제 RNA 분자가 신드비스 바이러스(SIN), 쉼리키 포레스트 바이러스 및 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEE)와 같은 알파바이러스에 기초하는 경우, 캡시드 및/또는 외피 당단백질과 같은 바이러스 구조 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 유전자가 생략될 수 있다. 원하는 경우, 본 발명의 자가-복제 RNA 분자는 약독화 또는 독성이 있는 감염성 바이러스 입자의 생산을 유도하거나, 또는 1회 후속 감염이 가능한 바이러스 입자를 생산하도록 설계될 수 있다.

[0104] 자가-복제 RNA 분자는, 어떠한 단백질도 없이 동물 세포로 전달될 때, 그 자체로부터(또는 그 자체의 안티센스 사본으로부터) 전사에 의해 다중 딸 RNA의 생성을 유도할 수 있다. 자가-복제 RNA는 세포로 전달 후에 직접 번역될 수 있고, 이러한 번역은 전달된 RNA로부터 이후 전사체를 생성하는 RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 제공한다. 따라서, 전달된 RNA는 다중 딸 RNA의 생성을 유도한다. 이들 전사체는 전달된 RNA에 대한 안티센스이고, 인코딩된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 현장 발현을 제공하도록 자체 번역될 수 있거나, 또는 전달된 RNA와 동일한 센스로 추가의 전사체를 제공하도록 전사되어 인코딩된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 현장 발현을 제공하도록 번역될 수 있다.

[0105] 본원에 제공된 자가-복제 RNA 분자는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있으므로, 개선된 안정성을 가지며, 생체내 분해 및 제거에 대한 내성, 및 다른 이점들을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드를 함유하는 자가-복제 RNA 분자는 자가-복제 RNA가 세포 내로 전달될 때 엔도솜 및 세포질 면역 수용체의 자극을 피하거나 감소시킨다. 이를 통해 단백질의 자가-복제, 증폭 및 발현이 발생할 수 있다. 이는 또한 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 자가-복제 RNA가 선천성 면역 체계의 활성화 및 그에 따른 원치 않는 결과(예를 들어,

주입 부위에서의 염증, 주입 부위에서의 자극, 통증 등)을 감소시키기 때문에, 변형된 뉴클레오티드를 포함하지 않는 자가-복제 RNA에 비해 안전성 우려를 감소시킨다. 자가-복제의 결과로서 생성된 RNA 분자는 세포질 면역 수용체에 의해 외래 핵산으로 인식된다. 따라서, 변형된 뉴클레오티드를 함유하는 자가-복제 RNA 분자는 숙주 세포에서 RNA의 효율적 증폭 및 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 발현, 및 보조 효과를 제공한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 자가-복제 RNA 분자는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 함유한다. 5' 캡의 일부가 아닌 변형된 뉴클레오티드(예를 들어, 5' 캡의 일부인 변형에 더하여)가 사용될 수 있다. 따라서, 자가-복제 RNA 분자는 단일 위치에서 변형된 뉴클레오티드를 함유할 수 있거나, 2개 이상의 위치에서 특정 변형된 뉴클레오티드(예를 들어, 슈도유리딘, N6-메틸아데노신, 5-메틸시티딘, 5-메틸루리딘)를 함유할 수 있거나, 또는 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 10개 이상의 변형된 뉴클레오티드(예를 들어, 각각 1개 이상의 위치에서)를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 자가-복제 RNA 분자는, 질소성 염기 상의 또는 내의 변형을 함유하지만 변형된 당 또는 포스페이트 모이어티를 함유하지 않는, 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 자가-복제 RNA 분자 내의 뉴클레오티드의 0.001% 내지 99% 또는 100%는 변형된 뉴클레오티드이다. 예를 들어, 자가 복제 RNA 분자 내의 뉴클레오티드의 0.001%-25%, 0.01%-25%, 0.1%-25%, 또는 1%-25%가 변형된 뉴클레오티드이다. 다른 실시예에서, 자가-복제 RNA 분자 내 0.001% 내지 99% 또는 100%의 특정 미변형 뉴클레오티드가 변형된 뉴클레오티드로 대체된다. 예를 들어, 유리딘을 함유하는 자가-복제 RNA 분자 내의 뉴클레오티드의 약 1%가, 예를 들어 유리딘을 슈도유리딘으로 대체함으로써, 변형될 수 있다. 다른 실시예에서, 자가-복제 RNA 분자에서 2개, 3개, 또는 4개의 특정 뉴클레오티드(유리딘, 시티딘, 구아노신, 또는 아데닌)을 함유하는 뉴클레오티드의 원하는 양(백분율)은 변형된 뉴클레오티드이다. 예를 들어, 자가-복제 RNA 분자 내의 특정 뉴클레오티드의 0.001%-25%, 0.01%-25%, 0.1%-25%, 또는 1%-25%가 변형된 뉴클레오티드이다. 다른 실시예에서, 자가-복제 RNA 분자 내의 특정 뉴클레오티드의 0.001%-20%, 0.001%-15%, 0.001%-10%, 0.01%-20%, 0.01%-15%, 0.1%-25%, 0.01%-10%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 또는 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%가 변형된 뉴클레오티드이다. 자가-복제 RNA 분자 내의 뉴클레오티드의 100% 미만이 변형된 뉴클레오티드인 것이 바람직하다. 또한, 자가-복제 RNA 분자 내의 특정 뉴클레오티드의 100% 미만이 변형된 뉴클레오티드인 것이 바람직하다. 따라서, 바람직한 자가-복제 RNA 분자는 적어도 일부 미변형 뉴클레오티드를 포함한다.

[0107] 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 자가-복제 RNA 분자는 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 RNA 분자를 생산하는 몇 가지 적합한 방법이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오티드를 함유하는 자가복제 RNA 분자는 변형된 뉴클레오티드를 RNA 분자에 효율적으로 혼입시키는 T7 파지 RNA 폴리머라아제, SP6 파지 RNA 폴리머라아제, T3 파지 RNA 폴리머라아제 등, 또는 이들 폴리머라아제의 돌연변이체와 같은 적합한 DNA-의존 RNA 폴리머라아제를 사용하여 자가복제 RNA 분자를 인코딩하는 DNA를 전사(예를 들어, 시험관내 전사)함으로써 제조될 수 있다. 전사 반응은 뉴클레오티드 및 변형된 뉴클레오티드, 및 적합한 완충제 및 적합한 염과 같은 선택된 폴리머라아제의 활성을 지원하는 기타 성분을 함유할 것이다. 자가-복제 RNA로의 뉴클레오티드 유사체의 혼입은, 예를 들어, 이러한 RNA 분자의 안정성을 변경시키거나, RNase에 대한 내성을 증가시키거나, 적절한 숙주 세포 내로의 도입 후 복제를 확립하거나(RNA의 "감염성"), 및/또는 선천적 및 적응 면역 반응을 유도 또는 감소시키도록 조작될 수 있다. 적합한 합성 방법은 단독으로, 또는 하나 이상의 다른 방법(예를 들어, 재조합 DNA 또는 RNA 기술)과 조합하여, 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 함유하는 자가-복제 RNA 분자를 제조하는데 사용될 수 있다.

[0108] 핵산 합성은 또한 폴리뉴클레오티드 및 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩되는 유전자 생산물의 클로닝, 처리, 및/또는 발현을 포함하여, 당업계에 널리 공지되어 있고 통상적인 적합한 재조합 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 유전자 단편 및 합성 폴리뉴클레오티드의 무작위 단편화(random fragmentation) 및 PCR 재조합에 의한 DNA 서플링은 폴리뉴클레오티드 서열을 설계하고 조작하는데 사용될 수 있는 공지된 기술의 예이다. 부위-지정 돌연변이유발(site-directed mutagenesis)은 핵산 및 인코딩된 단백질을 변경하는데 사용될 수 있는데, 예를 들어, 새로운 제한 부위(restriction site)를 삽입하고, 글리코실화 패턴을 변경하고, 코돈 선호도(codon preference)를 변경하고, 스플라이스 변이체(splice variants)를 생성하고, 돌연변이를 도입하고, 이와 유사한 것을 삽입하기 위해 사용된다.

[0109] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 RNA 폴리머라아제를 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 바이러스 RNA 폴리머라아제를 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 핵산은 (1) 바이러스 RNA 폴리머라아제; 및 (2) 단백질 또는 이의 기능적 단편을 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 바이러스 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 제1 핵산; 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 인코딩하는 제2 핵산을 포함한다.

- [0110] 본원에서 자가-복제 RNA를 포함하는 조성물이 제공된다. 자가-복제 RNA(레플리콘이라고도 함)는 주로 그 자체의 제어 하에서 복제될 수 있는 임의의 유전 요소, 예를 들어, 플라스미드, 코스미드, 바미드, 파지 또는 바이러스를 포함한다. 자가-복제는 포유동물 세포에서 본원에 제공된 핵산의 자가-증폭을 위한 시스템을 제공한다. 일부 실시양태에서, 자가-복제 RNA는 단일 가닥이다. 일부 실시양태에서, 자가-복제 RNA는 이중 가닥이다.
- [0111] 본원에 제공된 RNA 폴리머라아제는 비제한적으로 알파바이러스 RNA 폴리머라아제, 동부 말 뇌염 바이러스(EEEV) RNA 폴리머라아제, 서부 말 뇌염 바이러스(WEEV), 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV), 또한 치쿤구니야 바이러스(CHIKV), 쉼리키 포레스트 바이러스(SFV), 또는 신드비스 바이러스(SINV)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제는 VEEV RNA 폴리머라아제이다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열과에 대해 적어도 85%의 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열에 대해 적어도 95%의 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20의 핵산 서열에 대해 적어도 99% 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 서열번호 20이다.
- [0112] 일부 실시양태에서, VEEV RNA 폴리머라아제에 대한 아미노산 서열은 RELPVLDSAAFNVCEFKKYACNNEYWTFKENPIRLTEENVVNYITKLKGP (서열번호 21), TQMRELPLVDSAAFNVCEFKKYACNNEYWTFKENPIRLTE (서열번호 22), 또는 서열번호 23에 대해 적어도 85%의 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, VEEV RNA 폴리머라아제에 대한 아미노산 서열은 서열번호 21, 서열번호 22, 또는 서열번호 23에 대해 적어도 90%의 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, VEEV RNA 폴리머라아제에 대한 아미노산 서열은 서열번호 21, 서열번호 22, 또는 서열번호 23에 대해 적어도 95%의 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, VEEV RNA 폴리머라아제에 대한 아미노산 서열은 서열번호 21, 서열번호 22, 또는 서열번호 23에 대해 적어도 99%의 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, VEEV RNA 폴리머라아제에 대한 아미노산 서열은 서열 21, 서열 22, 또는 서열 23이다.
- [0113] 본원에서 비-외피 바이러스로부터의 하나 이상의 구조 단백질을 인코딩하는 레플리콘 RNA(repRNA)를 포함하는 조성물 및 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, repRNA는 프로테아제를 인코딩한다. 일부 실시양태에서, repRNA는 3CD 프로테아제를 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 구조 단백질 및 프로테아제는 공동-발현된다. 추가의 실시양태에서, repRNA는 하나 이상의 오픈 리딩 프레임(open reading frame)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 오픈 리딩 프레임은 내부 리보솜 유입 부위(IRES)에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 오픈 리딩 프레임은 리보솜 스킵핑(ribosomal skipping) 펩티드 서열에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 리보솜 스킵핑 펩티드 서열은 Thosea Asigna 바이러스 (T2A)로부터 유래한다.
- [0114] **조합 조성물**
- [0115] 본원에서 본원에 기재된 나노입자 및 코로나바이러스 항원을 인코딩하는 핵산을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에 제공된 복수의 나노입자를 포함하는 나노에멀전이 제공된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 자가-복제 RNA 폴리머라아제를 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 자가-복제 RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩한다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제는 바이러스 RNA 폴리머라아제이다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 단백질(예를 들어, 시스)을 인코딩하는 핵산 서열과 동일한 핵산 가닥 상에 있다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 단백질(예를 들어, 트랜스)을 인코딩하는 핵산 서열로서 상이한 핵산 가닥 상에 있다. 일부 실시양태에서, RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산은 DNA 분자이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항원을 인코딩하는 핵산 서열은 DNA 또는 RNA 분자이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항원은 DNA에 의해 인코딩된다. 포함용 나노입자는 비제한적으로 NP-1 내지 NP-30 중 어느 하나, 또는 NP-1 내지 NP-31 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-5를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-6을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-7을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-8을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-9를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-10을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-11을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-12를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-13을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-14를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-15를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-16을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-17을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-18을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-18을

포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-19를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-20을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-21을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-22를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-23을 포함하고, 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-24를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-25를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-26을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-27을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-28을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-28을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-29를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-30을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-31을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 NP-1 내지 NP-31 중 어느 하나 및 동결보호제를 포함한다. 일부 실시양태, 동결보호제는 본원에 기재된 당이다. 포함용 핵산은 비제한적으로, 서열번호 1 내지 8 및/또는 서열번호 24 내지 31 중 어느 하나 또는 다수를 포함하는 영역을 포함한다. 일부 예에서, 핵산은 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 영역, 예를 들어, 서열번호 20의 서열을 포함하는 영역을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 1 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 2 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 3 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 4 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 5 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 6 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 7 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 8 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 24 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 25 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 26 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 27 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 28 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 29 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 30 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 31 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 핵산은 본원에 기재된 감염성 질환 항원 및 RNA-의존성 RNA 폴리머라아제에 대해 코딩된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, RNA-의존 RNA 폴리머라아제는 VEEV RNA 폴리머라아제이다. 일부 실시양태에서, 2개의 핵산 암호화 요소는 별개의 핵산에 존재한다. 일부 실시양태에서, 2개의 핵산 암호화 요소는 동일한 핵산 상에 존재한다.

[0116]

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 1 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 2 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 3 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 4 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 5 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 6 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 7 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 8 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 아미노산 서열의 위치 614(G614)에 글리신을 포함하는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원을 인코딩하는 핵산을 포함하고, 여기서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 서열번호 17에 대한 돌연변이 또는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1; 및 (i) 서열번호 20; 및 (ii) SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원을 인코딩하는 영역을 포함하는 핵산을 포함하고, 여기서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 서열번호 17에 대한 돌연변이 또는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 24 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 25 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-1 및 서열번호 26 또는 이의 기능적 단편

산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-30; 및 (i) 서열번호 20; 및 (ii) SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원을 인코딩하는 영역을 포함하는 핵산을 포함하고, 여기서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원은 서열번호 17에 대한 돌연변이 또는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-30 및 서열번호 24 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-30 및 서열번호 25 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-30 및 서열번호 26 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-30 및 서열번호 27 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-30 및 서열번호 28 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-30 및 서열번호 29 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-30 및 서열번호 30 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 NP-30 및 서열번호 31 또는 이의 기능적 단편과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 핵산을 포함한다.

[0119] 본원에 제공된 조성물은 질소-대-포스페이트(N:P) 물비를 특징으로 할 수 있다. N:P 비는 질소를 함유하는 나노입자 내의 양이온성 지질의 양 및 음전하성 포스페이트를 함유하는 조성물에 사용되는 핵산의 양에 의해 결정된다. 핵산 대 지질 담체의 물비는 핵산의 전달 효율성을 증가시키고, 항원에 대한 면역 반응을 유도하는 핵산-운반 나노에멀전 조성물의 능력을 증가시키고, 대상체에서 항원에 대한 항체 역가의 생성을 유도하는 핵산-운반 나노에멀전 조성물의 능력을 증가시키도록 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 지질 담체 대 핵산의 물비는 질소-대-포스페이트 물비를 특징으로 할 수 있으며, 이는 약 0.01:1 내지 약 1000:1, 예를 들어 약 0.2:1 내지 약 500:1, 약 0.5:1 내지 약 150:1, 약 1:1 내지 약 150:1, 약 1:1 내지 약 125:1, 약 1:1 내지 약 100:1, 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 50:1, 약 5:1 내지 약 50:1, 약 5:1 내지 약 25:1, 또는 약 10:1 내지 약 20:1의 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 질소-대-포스페이트(N:P) 물비를 특징으로 하는 지질 담체 대 핵산의 물비는 약 1:1 내지 약 150:1, 약 5:1 내지 약 25:1, 또는 약 10:1 내지 약 20:1의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 나노에멀전 조성물의 N:P 물비는 약 15:1이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 막에 공유결합으로 부착된 본원에 제공된 핵산을 포함한다.

[0120] 본원에 제공된 조성물은 오일-대-계면활성제 물비를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 오일-대-계면활성제 비는 스쿠알렌 대 DOTAP, 소수성 계면활성제 및 친수성 계면활성제의 물비이다. 일부 실시양태에서, 오일-대-계면활성제 비는 스쿠알렌 대 DOTAP, 소르비탄 모노스테아레이트, 및 폴리소르베이트 80의 물비이다. 일부 실시양태에서, 오일 대 계면활성제 물비는 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 0.5:1 내지 약 12:1, 약 0.5:1 내지 약 9:1, 약 0.5:1 내지 약 5:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 또는 약 0.5:1 내지 약 1:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 오일 대 계면활성제 물비는 적어도 약 0.1:1, 적어도 약 0.2:1, 적어도 약 0.3:1, 적어도 약 0.4:1, 적어도 약 0.5:1, 적어도 약 0.6:1, 적어도 약 0.7:1이다. 일부 실시양태에서, 오일-대-계면활성제 물비는 적어도 약 0.4:1 내지 1:1이다.

[0121] 본원에 제공된 조성물은 친수성 계면활성제-대-지질 (예를 들어, 양이온성 지질) 비를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 계면활성제-지질 비는 약 0.1:1 내지 약 2:1, 약 0.2:1 내지 약 1.5:1, 약 0.3:1 내지 약 1:1, 약 0.5:1 내지 약 1:1, 또는 약 0.6:1 내지 약 1:1의 범위이다. 본원에 제공된 조성물은 소수성 계면활성제-대-지질 (예를 들어, 양이온성 지질) 비 범위를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 소수성 계면활성제-대-지질 비는 약 0.1:1 내지 약 5:1, 약 0.2:1 내지 약 3:1, 약 0.3:1 내지 약 2:1, 약 0.5:1 내지 약 2:1, 또는 약 1:1 내지 약 2:1의 범위이다.

[0122] 본원에서 소르비탄 지방산 에스테르, 에톡실화된 소르비탄 에스테르, 양이온성 지질, 면역 자극제, 및 RNA를 포함하는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 건조된 조성물이 제공되며, 건조된 조성물은 소르비탄 모노스테아레이트(예를 들어, SPAN®60), 폴리소르베이트 80(예를 들어, TWEEN®80), DOTAP, 면역 자극제, 및 RNA를 포함한다.

[0123] **열적으로 안정한, 건조된, 및 동결건조된 SARS-CoV2 RNA 백신**

[0124] 본원에서 건조된 또는 동결건조된 조성물 및 백신이 제공된다. 또한 본원에서 적합한 희석제 및 약학적으로 허용되는 담체로 재구성되는 본원에 제공된 건조된 또는 동결건조된 조성물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 희석제는 수성이다. 일부 실시양태에서, 희석제는 물이다.

- [0125] 동결건조된 조성물은 조성물의 동결 후 감압 및 승화에 의한 얼음의 제거를 수반하는 저온 탈수 공정을 통해 생성된다. 특정 경우에, 동결건조는 또한 탈착 공정을 통한 결합된 물 분자의 제거를 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 분무-건조(spray-dried)된다. 분무-건조는 용액이 분무기를 통해 공급되어 분무가 생성되고, 그 후 가열된 가스 스트림에 노출되어 빠른 증발을 촉진하는 공정이다. 충분한 액체 질량이 증발되었을 때, 방울 내의 잔류하는 고체 물질은 입자를 형성하고, 그 후 가스 스트림으로부터 분리된다(예를 들어, 필터 또는 사이클론을 사용하여). 건조는 기존의 mRNA 백신의 보관에 필요한 0도 미만의 온도에 비해 더 높은 온도(예를 들어, 4℃ 초과)에서 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물의 보관을 돕는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 건조된 조성물 및 동결건조된 조성물은 (a) 지질 담체를 포함하고, 여기서 지질 담체는 (i) 소수성 코어; (ii) 하나 이상의 무기 나노입자; (iii) 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고; (b) 하나 이상의 핵산; 및 (c) 적어도 하나의 동결보호제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 수크로오스, 말토오스, 트레할로오스, 만니톨, 글루코오스, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 동결보호제의 추가적인 예는 비제한적으로 디메틸 설펍사이드(DMSO), 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 3-O-메틸-D-글루코피라노스(3-OMG), 에틸렌 글리콜(PEG), 1,2-프로판디올, 아세트아미드, 트레할로스, 포름아미드, 당, 단백질 및 탄수화물을 포함한다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 적어도 하나의 동결보호제를 포함한다. 예시적인 포함용 동결보호제는 비제한적으로 수크로오스, 말토오스, 트레할로오스, 만니톨, 또는 글루코오스, 및 이의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 추가적인 또는 대안적인 포함용 동결보호제는 소르비톨, 리비톨, 에리트리톨, 트라이톨, 에틸렌 글리콜, 또는 프룩토스이다. 일부 실시양태에서, 추가적인 또는 대안적인 포함용 동결보호제는 디메틸 설펍사이드(DMSO), 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 3-O-메틸-D-글루코피라노스(3-OMG), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 1,2-프로판디올, 아세트아미드, 트레할로스, 포름아미드, 당, 단백질 및 탄수화물이다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 약 1% w/v 내지 약 20% w/v, 바람직하게는 약 10% w/v 내지 약 20% w/v, 보다 바람직하게는 약 10% w/v로 존재한다. 본 개시의 특정 양태에서, 동결보호제는 수크로오스이다. 본 개시의 일부 양태에서, 동결보호제는 말토오스이다. 본 개시의 일부 양태에서, 동결보호제는 트레할로오스이다. 본 개시의 일부 양태에서, 동결보호제는 만니톨이다. 본 개시의 일부 양태에서, 동결보호제는 포도당이다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500 mg 또는 그 이상의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 약 50 내지 약 500 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 약 200 내지 약 300 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 약 250 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 적어도 약 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 중량% 또는 그 이상의 동결건조된 조성물의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 약 95 중량%의 동결건조된 조성물의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 80 내지 98 중량%, 85 내지 98 중량%, 90 내지 98 중량%, 또는 94 내지 96 중량%의 동결건조된 조성물의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 당이다. 일부 실시양태에서, 당은 수크로오스, 말토오스, 트레할로오스, 만니톨, 또는 글루코오스이다. 일부 실시양태에서, 당은 수크로오스이다. 일부 실시양태에서, 수크로오스는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500mg, 또는 그 이상의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 수크로오스는 약 50 내지 약 500 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 수크로오스는 약 200 내지 약 300 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 수크로오스는 약 250 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 수크로오스는 적어도 약 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 중량% 또는 그 이상의 동결건조된 조성물의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 수크로오스는 약 95 중량%의 동결건조된 조성물의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 수크로오스는 80 내지 98 중량%, 85 내지 98 중량%, 90 내지 98 중량%, 또는 94 내지 96 중량%의 동결건조된 조성물의 양으로 존재한다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 동결보호제는 수크로오스이다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 적어도 약 0.1% w/v의 농도이다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 약 1% w/v 내지 약 20% w/v의 농도이다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 약 10% w/v 내지 약 20% w/v의 농도이다. 일부 실시양태에서, 동결보호제는 약 10% w/v의 농도이다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 열적으로 안정하다. 조성물이 열이나 냉기의 작용에 저항하고 주어진 온도에서 핵산 분자가 분해되지 않도록 보호하는 능력과 같은 특성을 유지하면 열적으로 안정하다고 간주된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 약 25℃ 또는 표준 실온에서 열적으로 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 약 45℃에서 열적으로 안정하다.

다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 약 -20 °C에서 열적으로 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 약 2°C 내지 약 8°C에서 열적으로 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 적어도 약 -80°C, 적어도 약 -20°C, 적어도 약 0°C, 적어도 약 2°C, 적어도 약 4°C, 적어도 약 6°C, 적어도 약 8°C, 적어도 약 10°C, 적어도 약 20°C, 적어도 약 25°C, 적어도 약 30°C, 적어도 약 37°C, 최대 45°C의 온도에서 열적으로 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 적어도 약 5일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 1개월, 최대 3개월 동안 열적으로 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 적어도 약 4°C 내지 37°C의 온도에서 적어도 약 5일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 1개월, 최대 3개월 동안 보관된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 백신 조성물은 적어도 약 20°C 내지 25°C의 온도에서 적어도 약 5일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 1개월, 최대 3개월 동안 보관된다.

[0129] 또한 본원에서 동결건조된 조성물을 제조하기 위한 방법이 제공되며, 방법은 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전인 지질 담체를 수득하는 단계; 지질 담체에 하나 이상의 핵산을 혼입시켜 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; 및 제형을 동결건조시켜 동결건조된 조성물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0130] 또한 본원에서 분무-건조된 조성물을 제조하기 위한 방법이 제공되며, 방법은 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전인 지질 담체를 수득하는 단계; 하나 이상의 핵산을 지질 담체에 혼입시켜 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; 적어도 하나의 동결보호제를 지질 담체-핵산 복합체에 첨가하여 제형을 형성하는 단계; 및 제형을 분무 건조시켜 분무 건조된 조성물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0131] 또한 본원에서 동결건조된 조성물을 재구축하기 위한 방법이 제공되며, 방법은 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전인 지질 담체를 수득하는 단계; 상기 지질 담체에 하나 이상의 핵산을 혼입시켜 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; 상기 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; 상기 제형을 동결건조시켜 동결건조된 조성물을 형성하는 단계; 및 적합한 희석제 내에서 동결건조된 조성물을 재구축하는 단계를 포함한다.

[0132] 또한 본원에서 분무-건조된 조성물을 재구축하기 위한 방법이 제공되며, 방법은 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전인 지질 담체를 얻는 단계; 상기 지질 담체에 하나 이상의 핵산을 혼입시켜 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; 상기 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; 상기 제형을 분무-건조시켜 분무-건조된 조성물을 형성하는 단계; 및 적합한 희석제 내에서 분무-건조된 조성물을 재구축하는 단계를 포함한다.

[0133] 약학적 조성물

[0134] 본원에서 본원에 제공된 조성물을 포함하는 현탁액(suspension)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 현탁액은 본원에 제공된 복수의 나노입자 또는 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 현탁액, 선택적으로 균질한 현탁액(homogeneous suspension)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 에멀전 형태이다.

[0135] 또한 본원에서 본원에 제공된 조성물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약학적으로 허용되는 염, 첨가제 및/또는 담체와 조합되어 약학적 조성물을 형성한다. 약학적 염, 첨가제, 및 담체는 투여 경로, 표적 이슈의 위치, 및 약물의 전달 시간 경과에 기초하여 선택될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체 또는 첨가제는 용매, 분산 매질(dispersion media), 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함할 수 있으며, 이는 약학적 투여와 양립할 수 있다.

[0136] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 고체, 반고체, 액체 또는 기체(에어로졸)의 형태이다. 주사가 가능한 제제(injectable preparation), 예를 들어, 멸균된 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 또한 멸균 주사가 가능한 제제는 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액, 현탁액, 또는 에멀전일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 매개체 및 용매 중에는 물, 링거 용액(Ringer's solution), U.S.P., 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된, 고정 오일(fixed oil)이 용매 또는 현탁 매질(suspension medium)로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 모든 완화성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가 가능한 제제에 사용된다. 주사가 가능한 제형은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터(bacteria-retaining filter)를 통해 여과함으로써, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균된 주사가 가능한 매질에 용해되거

나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0137] 경구 투여를 위한 고체 복용 형태는 캡슐, 정제, 환제, 산제 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 복용 형태들에서, 캡슐화되거나 캡슐화되지 않은 접합체는 적어도 하나의 불활성, 약학적으로 허용되는 첨가제 또는 담체, 예를 들어 시트르산나트륨 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 (a) 녹말(starches), 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산과 같은 충전제 또는 연장제, (b) 카르복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스, 및 아카시아와 같은 결합제, (c) 글리세롤과 같은 습윤제, (d) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알지닉 산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, (e) 파라핀과 같은 용액 지연제(solution retarding agent), (f) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, (g) 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, (h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및 (i) 활석, 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 고체 폴리에틸렌글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이의 혼합물과 같은 윤활제와 함께 혼합된다. 또한 캡슐, 정제, 및 환제의 경우, 복용 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0138] **복용(dosing)**

[0139] 본원에 제공된 조성물은 투여의 용이성 및 복용의 균일성을 위해 복용 단위 형태(dosage unit form)로 제형화될 수 있다. 복용 단위 형태는 치료될 대상에 적절한 본원에 제공된 조성물의 물리적으로 별개의 단위이다. 그러나, 본원에 제공된 조성물의 총 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의가 결정하는 것으로 이해될 것이다. 본원에 제공된 임의의 조성물에 있어서, 치료적 유효 용량은 처음에 세포 배양 검정 또는 동물 모델, 예컨대 마우스, 토끼, 개, 돼지 또는 비-인간 영장류에서 추산될 수 있다. 또한 동물 모델은 바람직한 농도 범위 및 투여 경로를 달성하기 위해 사용된다. 이러한 정보는 이후 인간에서의 투여를 위한 유용한 용량 및 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 본원에 제공된 조성물의 치료적 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물, 예를 들어, ED₅₀ (용량은 집단의 50%에서 치료적으로 효과적임) 및 LD₅₀ (용량은 집단의 50%에 치명적임)에서 표준 제약 절차에 의해 결정될 수 있다. 치료 효과에 대한 독성의 용량 비는 치료 지표로서 LD₅₀/ED₅₀ 비로 나타낼 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약학적 조성물은 일부 실시양태에서 유용할 수 있다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득한 데이터는 인간 사용을 위한 복용 범위를 제형화하는데 사용될 수 있다.

[0140] **투여(administration)**

[0141] 본원에서 이들을 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 조성물 및 약학적 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 본원에 제공된 조성물이 대상에 투여될 수 있도록 하는 형태이다.

[0142] 일부 실시양태에서, 투여는 국소 투여 또는 전신 투여이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 투여를 위해/ 피하(subcutaneous), 피내(intradermal), 근육내, 흡입(inhalation), 정맥내(intravenous), 복강내(intraperitoneal), 두개내(intracranial) 또는 경막내(intrathecal) 경로를 통한 투여에 사용하기 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, 투여는 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 또는 48시간마다 이루어진다. 일부 실시양태에서, 투여는 매일, 매주, 또는 매월 이루어진다. 일부 실시양태에서, 투여는 적어도 약 28일 또는 56일마다 반복된다.

[0143] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물의 단일 용량이 대상체에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 또는 약학적 조성물은 2회 용량으로 대상체에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 또는 약학적 조성물의 제2 용량은 제1 용량 후 약 28일 또는 56일 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 용량이 투여되고, 제2 용량이 약 14일 이후, 또는 약 21일 이후, 또는 약 28일 이후, 또는 약 35일 이후, 또는 약 42일 이후, 또는 약 49일 이후, 또는 약 56일 이후, 또는 약 63일 이후, 또는 약 70일 이후, 또는 약 77일 이후, 또는 약 84일 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량은 제1 용량 투여 후 약 10 내지 90일, 또는 제1 용량 투여 후 약 15 내지 85일, 또는 제1 용량 투여 후 약 20 내지 80일, 또는 제1 용량 투여 후 약 25 내지 75일, 또는 제1 용량 투여 후 약 30 내지 70일, 또는 제1 용량 투여 후 약 35 내지 65일, 또는 제1 용량 투여 후 약 40 내지 60일에 투여된다.

[0144] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 또는 약학적 조성물의 제3 용량이 대상체에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제3 용량은 제2 용량 투여 후 약 1개월, 제2 용량 투여 후 약 2개월, 제2 용량 투여 후 약 3개월, 제2 용량 투여 후 약 4개월, 제2 용량 투여 후 약 5개월, 제2 용량 투여 후 약 6개월, 제2 용량 투여 후 약 7개월, 제2 용량 투여 후 약 8개월, 제2 용량 투여 후 약 9개월, 제2 용량 투여 후 약 10개월, 제2 용량 투여 후 약 11개월, 제2 용량 투여 후 약 12개월, 제2 용량 투여 후 약 13개월, 제2 용량 투여 후 약 14개월, 제2 용량 투여 후 약 15개월, 제2 용량 투여 후 약 16개월, 제2 용량 투여 후 약 17개월, 또는 제2 용량 투여 후 약 18개월에 투

여된다.

[0145] **치료적 용례**

[0146] 본원에서 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 감염의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 호흡기 감염의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 감염은 바이러스 감염이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 코로나바이러스로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, 코로나바이러스는 SARS-CoV-2이다. 일부 실시양태에서, 코로나바이러스는 MERS 또는 SARS이다. 일부 실시양태에서, 코로나바이러스는 SARS-CoV-2 변이체이다.

[0147] 또한 본원에서 대상체를 면역보호하기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 SARS-CoV-2 감염의 중증도를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에서 SARS-CoV-2 감염을 예방한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 본원에 제공된 바이러스 항원 또는 이의 변이체에 대한 대상체의 면역 반응을 향상시키기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 대상체를 면역화하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 대상체 내 감염의 중증도 감소를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 대상체에서의 감염과 관련된 증상의 중증도 또는 기간의 감소를 제공한다.

[0148] 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 바이러스 감염을 가지고 있거나 가지고 있는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 코로나바이러스 감염을 가지고 있거나 가지고 있는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 SARS-CoV-2 바이러스 또는 이의 변이체에 의해 유발된 COVID-19를 가지고 있거나 가지고 있는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 SARS-CoV-2의 델타 변이체에 의해 유발된 COVID-19를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 SARS-CoV-2의 마이크론 변이체에 의해 유발된 COVID-19를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 스템 헬리스 영역을 인코딩하는 핵산을 포함하는 본원에 제공된 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 면역약화(immunocompromised)된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 면역억제(immunosuppressed)된다(예를 들어, 면역억제제에 의해). 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 제공된 조성물의 투여 전에 적어도 하나의 SARS-CoV-2 백신 용량을 받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 상기도(upper respiratory) 감염의 적어도 하나의 증상을 이전에 나타냈다.

[0149] **키트**

[0150] 본원에서 본원에 제공된 조성물, 본원에 제공된 약학적 조성물, 및 선택적으로 대상에 투여하기 위한 전달 시스템을 포함하는 키트가 제공된다. 본원에 기재된 키트는 동결건조된 시약, 및 선택적으로 수화용 시약(reagent for hydration)을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 키트는 또한 비-동결건조된 시약을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 각각 지질 담체 및 핵산을 포함하는 둘 이상의 별개의 단위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 지질 담체 및 핵산을 포함하는 단위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 건조된 조성물의 수화용 시약을 포함하는 단위를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 수화용 시약은 물을 포함한다.

[0151] 일부 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물의 제형은 투여를 위해 단일 용기에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물의 제형은 투여를 위한 2개의 용기에서 제조되고, 핵산을 나노입자 담체로부터 분리시킨다. 본원에 사용된 바와 같이, "용기"는 그릇, 바이알, 앰플, 튜브, 컵, 박스, 병, 플라스크, 항아리, 접시, 단일-웰(well) 또는 다중-웰 장치의 웰, 저장소, 탱크 등, 또는 본원에 개시된 조성물이 배치, 보관 및/또는 수송되고 내용물을 제거하기 위해 접근될 수 있는 다른 장치를 포함한다. 이러한 용기의 예는 니들 및 주사기를 사용하여 내용물의 인출과 양립할 수 있는 고무 격막 또는 기타 봉인 수단을 갖는 것을 포함하는, 유리 및/또는 플라스틱 봉인된 또는 재봉인가능한 튜브 및 앰플을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용기에는 RNase가 없다.

[0152] 일부 실시양태에서, 키트는 (a) 소수성 코어, 하나 이상의 지질, 및 하나 이상의 계면활성제를 포함하는 나노에멀전인 지질 담체; 및 (b) SARS-CoV-2 스파이크 단백질인 항원을 발현할 수 있는 서열을 인코딩하는 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산 서열을 포함한다.

[0153] **예시적인 실시양태**

[0154] 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 액체 오일; 및 계면활성제를 포함하고, 여기서 계면활성제는 양이온성 지질; 친수성 계면활성제; 및 소수성 계면활성제를 포함하고, 여기서 적어도 하나의 핵산은 서열번호 1 내지 7, 선택적으로 서열번호 1 내지 8과 적어도 85% 동일한 서열을 포함한다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4와 적어도 85% 동일하고, 선택적으로 서

열번호 7과 적어도 85% 동일한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4인 서열 영역을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 8과 적어도 85% 동일한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4와 동일한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 8과 동일한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 지질 담체와 복합체를 이루는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제가 베네수엘라 말 너염 바이러스(VEEV) RNA 폴리머라아제인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산이 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 액체 오일이 α-토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 솔라네솔, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드 또는 비타민 E인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 트리글리세리드는 카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭 트리글리세리드, 카프릴릭 및 카프릭 트리글리세리드, 트리글리세리드 에스테르 또는 미리스트산 트리글리세린인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 양이온성 지질이 1,2-디올레오일옥시-3(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤), 디메틸도옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일 3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP), 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]N,N,NT리메틸암모늄, 클로라이드(DOTMA), N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOPEC), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP), 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 3060i10, 테트라키스(8-메틸노닐) 3, 3', 3'', 3'''-(((메틸아자네디일)비스(프로판-3,1 디일))비스(아잔트리일))테트라프로피오네이트, 9AIP9, 데실 (2-(디옥틸암모니오)에틸) 포스페이트; A2-이소5-2DC18, 에틸 5,5-디((Z)-헵타데크-8-엔-1-일)-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-카르복실레이트; ALC-0315, ((4-하이드록시부틸) 아잔디일)비스(핵산-6,1-디일)비스(2-핵실데카노에이트); ALC-0159, 2-(폴리에틸렌 글리콜)-2000-N,N-디테트라데실아세트아미드; β 시토스테롤, (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-에틸-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올; BAME-016B, 비스(2-(도데실디술파닐)에틸) 3,3'-((3-메틸-9-옥소-10-옥사-13,14-디티아-3,6-디아자헥사코일)아잔디일)디프로피오네이트; BHEM-콜레스테롤, 2-((((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)카르보닐)아미노)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)-N-메틸에탄-1-아미늄 브로마이드; cKK-E12, 3,6-비스(4-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)부틸)피페라진-2,5-디온; DC-콜레스테롤, 3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노) 부타노에이트; DOPE, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; DOSPA, 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; DSPC, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; ePC, 에틸포스파티딜콜린; FTT5, 핵사(옥탄-3-일) 9, 9', 9'', 9''', 9''', 9''''- (((벤젠-1,3,5-트리카르보닐)이리스(아잔디일)) 트리스(프로판-3,1-디일)) 트리스(아잔트리일))핵사노나노에이트; 지질 H (SM-102), 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실옥시)핵실)아미노) 옥타노에이트; OF-Deg-Lin, (((3,6-디옥소피페라진-2,5-디일)비스(부탄-4,1-디일))비스(아잔트리일))테트라키스(에탄-2,1-디일) (9Z,9'Z,9''Z,9'''Z,12Z,12'Z,12''Z,12'''Z)-테트라키스(옥타데카-9,12-디에노에이트); PEG2000-DMG, (R)-2,3-비스(미리스토일옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 2000) 카르바메이트; TT3, 또는 N1,N3,N5-트리스(3-(디도데실아미노)프로필)벤젠-1,3,5-트리카르복사아미드인 조성물이 제공된다.

[0155] 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 액체 오일; 및 계면활성제를 포함하고, 여기서 계면활성제는 양이온성 지질; 친수성 계면활성제; 및 소수성 계면활성제를 포함하고, 여기서 적어도 하나의 핵산은 SARS-CoV-2 오미크론 변이체 스파이크 단백질 항원 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함한다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 마이크론 변이체 스파이크 단백질 항원 또는 이의 기능적 변이체가 SARS-CoV-2 마이크론 변이체 스파이크 단백질 항원의 스템 헬릭스를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 마이크론 변이체 스파이크 단백질 항원의 스템 헬릭스가 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 마이크론 변이체 스파이크 단백질 항원을 인코딩하는 핵산이 서열번호 8과 적어도 85% 동일한, 선택적으로 서열번호 31과 적어도 85% 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 마이크론 변이체 스

이크 단백질이 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 지질 담체와 복합체를 이루는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제가 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV) RNA 폴리머라아제인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산이 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 액체 오일이 α -토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 솔라네솔, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드 또는 비타민 E인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 트리글리세리드가 카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭 트리글리세리드, 카프릴릭 및 카프릭 트리글리세리드, 트리글리세리드 에스테르 또는 미리스트산 트리글리세린인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 양이온성 지질이 1,2-디올레오일옥시-3-(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤), 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일 3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP), 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]N,N,N-트리메틸암모늄, 클로라이드 (DOTMA), N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판 (DODAP), 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 3060i10, 테트라키스(8-메틸노닐) 3, 3', 3'', 3'''-(((메틸아자네디일) 비스(프로판-3,1-디일))비스(아잔트리일))테트라프로피오네이트, 9A1P9, 데실 (2-(디옥틸암모니오)에틸) 포스페이트; A2-이소5-2DC18, 에틸 5,5-디((Z)-헵타데크-8-엔-1-일)-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-카르복실레이트; ALC-0315, ((4-하이드록시부틸) 아잔디일)비스(핵산-6,1-디일)비스(2-핵실데카노에이트); ALC-0159, 2-(폴리에틸렌 글리콜)-2000-N,N-디테트라데실아세트아미드; β 시토스테롤, (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-에틸-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타 [a]페난트렌-3-올; BAME-016B, 비스(2-(도데실디올파닐)에틸) 3,3'-((3-메틸-9-옥소-10-옥사-13,14-디티아-3,6-디아자핵사코실)아잔디일)디프로피오네이트; BHEM-콜레스테롤, 2-((((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)카르보닐)아미노)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)-N-메틸에탄-1-아미늄 브로마이드; cKK-E12, 3,6-비스(4-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)부틸)피페라진-2,5-디온; DC-콜레스테롤, 3β 디메틸아미노에탄)-카르바모일]콜레스테롤; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노) 부타노에이트; DOPE, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; DOSPA, 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; DSPC, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; ePC, 에틸포스파티딜콜린; FTT5, 핵사(옥탄-3-일) 9, 9', 9'', 9''', 9''''', 9''''''- (((벤젠-1,3,5-트리카르보닐)이리스(아잔디일)) 트리스(프로판-3,1-디일)) 트리스(아잔트리일))핵사노나노에이트; 지질 H (SM-102), 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실옥시)핵실)아미노) 옥타노에이트; OF-Deg-Lin, (((3,6-디옥소피페라진-2,5-디일)비스(부탄-4,1-디일))비스(아잔트리일))테트라키스(에탄-2,1-디일) (9Z,9'Z,9''Z,9'''Z,12Z,12'Z,12''Z,12'''Z)-테트라키스(옥타데카-9,12-디에노에이트); PEG2000-DMG, (R)-2,3-비스(미리스토일옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 2000) 카르바메이트; TT3, 또는 N1,N3,N5-트리스(3-(디도데실아미노)프로필)벤젠-1,3,5-트리카르복사미드인 조성물이 제공된다.

[0156]

본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 액체 오일; 및 계면활성제를 포함하고, 여기서 계면활성제는 양이온성 지질; 친수성 계면활성제; 및 소수성 계면활성제를 포함하고, 여기서 핵산은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 또는 이의 기능적 변이체의 스템 헬릭스를 인코딩하는 서열을 포함한다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원이 SARS-CoV-2의 알파 변이체, SARS-CoV-2의 베타 변이체, SARS-CoV-2의 델타 변이체, SARS-CoV-2의 감마 변이체, SARS-CoV-2의 뮤 변이체, SARS-CoV-2의 뉴 변이체, 또는 SARS-CoV-2의 마이크론 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원의 스템 헬릭스가 서열번호 18 또는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 지질 담체와 복합체를 이루는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제가 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV) RNA 폴리머라아제인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산이 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 액체 오일이 α -토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 솔라네솔, 대두 레시틴, 대두 오

일, 해바라기 오일, 트리글리세리드 또는 비타민 E인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 트리글리세리드가 카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭 트리글리세리드, 카프릴릭 및 카프릭 트리글리세리드, 트리글리세리드 에스테르 또는 미리스탄 트리글리세린인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 양이온성 지질이 1,2-디올레오일옥시-3(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤), 디메틸 디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일 3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄 프로판(DPTAP), 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]N,N,NT리메틸암모늄, 클로라이드 (DOTMA), N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP), 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 3060i10, 테트라키스(8-메틸놀) 3, 3', 3'', 3'''-(((메틸아자네디일) 비스(프로판-3,1 디일))비스(아잔트리일))테트라프로피오네이트, 9AIP9, 데실(2-(디옥틸암모니오)에틸) 포스페이트; A2-이소5-2DC18, 에틸 5,5-디((Z)-헵타데크-8-엔-1-일)-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-카복실레이트; ALC-0315, ((4-하이드록시부틸) 아잔디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실테카노에이트); ALC-0159, 2-(폴리에틸렌 글리콜)-2000-N,N-디테트라데실아세트아미드; β 시토스테롤, (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-에틸-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올; BAME-016B, 비스(2-(도데실디술팜)에틸) 3,3'-((3-메틸-9-옥소-10-옥사-13,14-디티아-3,6-디아자헥사코실)아잔디일)디프로피오네이트; BHEM-콜레스테롤, 2-((((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)카르보닐)아미노)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)-N-메틸에탄-1-아미늄 브로마이드; cKK-E12, 3,6-비스(4-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)부틸)피페라진-2,5-디온; DC-콜레스테롤, 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노) 부타노에이트; DOPE, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; DOSPA, 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; DSPC, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; ePC, 에틸포스포타디콜린; FTT5, 헥사(옥탄-3-일) 9, 9', 9'', 9''', 9''', 9''''- (((벤젠-1,3,5-트리카르보닐)이리스(아잔디일)) 트리스(프로판-3,1-디일)) 트리스(아잔트리일))헥사노나노에이트; 지질 H (SM-102), 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실옥시)헥실)아미노) 옥타노에이트; OF-Deg-Lin, (((3,6-디옥소피페라진-2,5-디일)비스(부탄-4,1-디일))비스(아잔트리일))테트라키스(에탄-2,1-디일)(9Z,9'Z,9''Z,9'''Z,12Z,12'Z,12''Z,12'''Z)-테트라키스(옥타데카-9,12-디에노에이트); PEG2000-DMG, (R)-2,3-비스(미리스토일옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 2000) 카르바메이트; TT3, 또는 N1,N3,N5-트리스(3-(디도데실아미노)프로필)벤젠-1,3,5-트리카르복사아미드인 조성물이 제공된다.

[0157]

본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, 여기서 지질 담체는 액체 오일; 무기 나노입자; 및 계면활성제를 포함하고, 여기서 무기 나노입자는 약 0.2 mg/ml 12 nm 철 옥사이드의 양으로 존재하는 철 옥사이드를 포함하고, 여기서 계면활성제는 양이온성 지질을 포함하고, 여기서 핵산은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함한다. 또한 본원에서 최대 약 200 μ g의 양으로 존재하는 핵산; 최대 약 1.5 mg/ml의 농도로 존재하는 양이온성 지질; 최대 약 0.01 mg/ml의 농도로 존재하는 철 옥사이드; 최대 약 1.88 mg/ml의 농도로 존재하는 스쿠알렌; 최대 약 1.86 mg/ml의 농도로 존재하는 소르비탄 모노스테아레이트; 최대 약 1.86 mg/ml의 농도로 존재하는 폴리소르베이트 80; 최대 약 50 mg/ml의 농도로 존재하는 수크로스; 및 선택적으로 최대 약 2.1 mg/ml의 농도로 존재하는 시트르산 모노하이드레이트를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA 또는 DNA인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA이고, 최대 약 50 μ g의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 액체 오일이 α -토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 솔라네솔, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드 또는 비타민 E인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 트리글리세리드가 카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭 트리글리세리드, 카프릴릭 및 카프릭 트리글리세리드, 트리글리세리드 에스테르 또는 미리스탄 트리글리세린인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 양이온성 지질이 1,2-디올레오일옥시-3(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤), 디메틸 디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일 3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP), 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]N,N,NT리메틸암모늄, 클로라이드 (DOTMA), N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC), 1,2-

디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP), 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 3060i10, 테트라키스(8-메틸노닐) 3, 3', 3'', 3'''-(((메틸아자네디일) 비스(프로판-3,1-디일))비스(아잔트리일))테트라프로피오네이트, 9A1P9, 데실 (2-(디옥틸암모니오)에틸) 포스페이트; A2-이소5-2DC18, 에틸 5,5-디((Z)-헵타데크-8-엔-1-일)-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-카르복실레이트; ALC-0315, ((4-하이드록시부틸) 아잔디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실데카노에이트); ALC-0159, 2-(폴리에틸렌 글리콜)-2000]-N,N-디테트라데실아세트아미드; β 시토스테롤, (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-에틸-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올; BAME-016B, 비스(2-(도데실디술파닐)에틸) 3,3'-((3-메틸-9-옥소-10-옥사-13,14-디티아-3,6-디아자헥사코실)아잔디일)디프로피오네이트; BHEM-콜레스테롤, 2-((((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)카르보닐)아미노)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)-N-메틸에탄-1-아미늄 브로마이드; cKK-E12, 3,6-비스(4-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)부틸)피페라진-2,5-디온; DC-콜레스테롤, 3 β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트; DOPE, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; DOSPA, 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; DSPC, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; ePC, 에틸포스파티딜콜린; FTT5, 헥사(옥탄-3-일) 9, 9', 9'', 9''', 9''', 9''', 9''''- (((벤젠-1,3,5-트리카르보닐)이리스(아잔디일)) 트리스(프로판-3,1-디일)) 트리스(아잔트리일))헥사노노에이트; 지질 H (SM-102), 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실옥시)헥실)아미노) 옥타노에이트; OF-Deg-Lin, (((3,6-디옥소피페라진-2,5-디일)비스(부탄-4,1-디일))비스(아잔트리일))테트라키스(에탄-2,1-디일)(9Z,9'Z,9''Z,9'''Z,12Z,12'Z,12''Z,12'''Z)-테트라키스(옥타데카-9,12-디에노에이트); PEG2000-DMG, (R)-2,3-비스(미리스토일옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 2000) 카르바메이트; TT3, 또는 N1,N3,N5-트리스(3-(디도데실아미노)프로필)벤젠-1,3,5-트리카르복사아미드인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 지질 담체와 복합체를 이루는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원이 SARS-CoV-2의 알파 변이체, SARS-CoV-2의 베타 변이체, SARS-CoV-2의 델타 변이체, SARS-CoV-2의 감마 변이체, SARS-CoV-2의 뮤 변이체, SARS-CoV-2의 뉴 변이체, 또는 SARS-CoV-2의 마이크론 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 D614G의 아미노산 치환을 포함하는 SARS-CoV-2의 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 1 내지 8 중 하나에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체가 서열번호 9 내지 16 중 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4와 적어도 85% 동일하고, 선택적으로 서열번호 27과 적어도 85% 동일한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제가 베네수엘라 말 너염 바이러스(VEEV) RNA 폴리머라아제인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산이 서열번호 20의 핵산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0158] 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, (a) 여기서 지질 담체는 30 mg/mL DOTAP 클로라이드; 약 37.5 mg/mL 스쿠알렌; 약 37 mg/ml 소르비탄 모노스테아레이트; 약 37 mg/ml 폴리소르베이트 80; 약 10 mM 시트르산나트륨; 및 약 0.2 mg Fe/ml 12 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자를 포함하는 나노에멀전이고, (b) 여기서 적어도 하나의 핵산은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함한다. 또한 본원에서 최대 약 200 μ g의 양으로 존재하는 핵산; 최대 약 1.5 mg/ml의 농도로 존재하는 양이온성 지질; 최대 약 0.01 mg/ml의 농도로 존재하는 철 옥사이드; 최대 약 1.88 mg/ml의 농도로 존재하는 스쿠알렌; 최대 약 1.86 mg/ml의 농도로 존재하는 소르비탄 모노스테아레이트; 최대 약 1.86 mg/ml의 농도로 존재하는 폴리소르베이트 80; 최대 약 50 mg/ml의 농도로 존재하는 수크로스; 및 선택적으로 최대 약 2.1 mg/ml의 농도로 존재하는 시트르산 모노하이드레이트를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA 또는 DNA인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA이고, 최대 약 50 μ g의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 수크로오스를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 수크로오스가 약 50 mg의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 지질 담체와 복합체를 이루는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원이 SARS-CoV-2의 알파 변이체, SARS-CoV-2의 베타 변이체, SARS-CoV-2의 델타 변이체, SARS-CoV-2의 감마 변이체, SARS-CoV-2의 뮤 변이체, 또는 SARS-CoV-2의 마이크론 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서

SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 D614G의 아미노산 치환을 포함하는 SARS-CoV-2의 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 1 내지 8 중 하나에 제시된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체가 서열 9 내지 17 중 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제가 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV) RNA 폴리머라아제인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산이 서열번호 20에 기재된 핵산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4와 적어도 85% 동일하고, 선택적으로 서열번호 27과 적어도 85% 동일한 조성물이 제공된다.

[0159] 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산을 포함하고, (a) 여기서 지질 담체는 약 0.75 mg의 양으로 존재하는 DOTAP 클로라이드; 약 0.94 mg의 양으로 존재하는 스쿠알렌; 약 0.93 mg의 양으로 존재하는 소르비탄 모노스테아레이트; 약 0.93 mg의 양으로 존재하는 폴리소르베이트 80; 약 1.05 mg의 양으로 존재하는 시트르산 모노하이드레이트; 약 0.005 mg의 양으로 존재하는 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자를 포함하는 나노에멀전이고, (b) 여기서 적어도 하나의 핵산은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 서열을 포함한다. 또한 본원에서 적어도 하나의 핵산 서열이 최대 약 100 μ g의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 핵산 서열이 최대 약 25 μ g의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 수크로오스를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 수크로오스가 약 50 mg의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 지질 담체와 복합체를 이루는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원이 SARS-CoV-2의 알파 변이체, SARS-CoV-2의 베타 변이체, SARS-CoV-2의 델타 변이체, SARS-CoV-2의 감마 변이체, SARS-CoV-2의 뮤 변이체, SARS-CoV-2의 뉴 변이체, 또는 SARS-CoV-2의 마이크론 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 D614G의 아미노산 치환을 포함하는 SARS-CoV-2의 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 1 내지 8 중 하나에 제시된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원 서열 또는 이의 기능적 변이체가 서열 9 내지 19 중 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 RNA 폴리머라아제를 추가로 인코딩하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제가 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV) RNA 폴리머라아제인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 핵산이 서열번호 20에 기재된 핵산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 동결건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4와 적어도 85% 동일하고, 선택적으로 서열번호 27과 적어도 85% 동일한 조성물이 제공된다.

[0160] 본원에서 본원에 제공된 조성물을 포함하는 현탁액이 제공된다. 또한 본원에서 본원에 제공된 조성물; 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0161] 또한 본원에서 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, a) 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, b) 여기서 핵산 서열은 항원을 인코딩하는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다. 또한 본원에서 핵산이 RNA인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산 폴리머라아제 또는 핵산 폴리머라아제를 발현할 수 있는 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제 또는 RNA 폴리머라아제를 발현할 수 있는 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 1 내지 8 중 하나에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 서열 9 내지 19 중 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 1에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 2에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 3에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4와 적어도 85% 동일하고, 선택적으로 서열번호 27과 적어도 85% 동일한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 5에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 6에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 7에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 8에 기재된 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 알파 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 베타 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 델타 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 감마 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 뮤 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-

CoV-2 스파이크 단백질이 D614G의 아미노산 치환을 포함하는 SARS-CoV-2의 변이체로부터 유래된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 코어가 오일을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 액체 오일이 α -토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 솔라네솔, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드 또는 비타민 E인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 무기 나노입자가 금속염, 금속 옥사이드, 금속 하이드록사이드, 금속 포스페이트, 준금속, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질, 음이온성 지질, 중성 지질, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질인 조성물이 제공된다.

[0162]

또한 본원에서 양이온성 지질이 1,2-디올레오일옥시-3-(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP); 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤); 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP); 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄 프로판(DPTAP); 디스테아로일트리메틸암모늄 프로판(DSTAP); N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]-N,N,NT리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA); N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC); 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC); 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP); 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA); 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올))(C12-200), 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 선택적으로 하나 이상의 계면활성제를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 계면활성제가 소수성 계면활성제, 친수성 계면활성제, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 계면활성제가 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 및 소르비탄 트리올레에이트로 이루어진 군으로부터 선택된 소르비탄 에스테르를 포함하고, 친수성 계면활성제가 폴리소르베이트를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 약 40 nm 내지 약 150 nm 범위의 z-평균 유효역학적 직경을 가지며, 평균 다분산 지수가 약 0.1 내지 약 0.4인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산이 지질 담체와 통합되거나 복합체화되어 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 복합체가 비-공유결합 상호작용 또는 가역적 공유결합 상호작용에 의해 형성되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산에 대한 지질 담체의 몰비가 약 1:1 내지 약 150:1의 범위인 질소-대-포스페이트 (N:P) 몰비를 특징으로 하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 조성물이 2 내지 8°C에서 안정한 조성물이 제공된다.

[0163]

또한 본원에서 백신 조성물이 제공되며, 여기서 백신 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, (a) 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, (b) 여기서 핵산 서열은 항원을 인코딩하는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다. 또한 본원에서 핵산이 RNA인 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산 폴리머라아제 또는 핵산 폴리머라아제를 발현할 수 있는 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA 폴리머라아제 또는 RNA 폴리머라아제를 발현할 수 있는 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 1 내지 8 중 하나에 기재된 서열을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 서열 9 내지 17 중 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4와 적어도 85% 동일하고, 선택적으로 서열번호 27과 적어도 85% 동일한 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 1에 기재된 서열을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 2에 기재된 서열을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 3에 기재된 서열을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 4에 기재된 서열을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 5에 기재된 서열을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 6에 기재된 서열을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 7에 기재된 서열을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 핵산이 서열번호 8에 기재된 서열을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 알파 변이체로부터 유래된 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 베타 변이체로부터 유래된 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 델타 변이체로부터 유래된 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 감마 변이체로부터 유래된 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 SARS-CoV-2의 뮤 변이체로부터 유래된 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 D614G의 아미노산 치환을 포함하는 SARS-CoV-2의 변이체로부터 유래된 백신 조성물이 제공된다.

다. 또한 본원에서 소수성 코어가 오일을 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 액체 오일이 α -토코페롤, 코코넛 오일, 포도씨 오일, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 미네랄 오일, 모노아실글리세롤, 팜커넬 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 프로폴리스, 스쿠알렌, 스쿠알란, 솔라네솔, 대두 레시틴, 대두 오일, 해바라기 오일, 트리글리세리드 또는 비타민 E인 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 무기 나노입자가 금속염, 금속 옥사이드, 금속 하이드록사이드, 금속 포스페이트, 준금속, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질, 음이온성 지질, 중성 지질, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질인 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 양이온성 지질이 1,2-디올레오일옥시-3-(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP); 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤); 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP); 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄 프로판(DPTAP); 디스테아로일트리메틸암모늄 프로판(DSTAP); N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA); N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC); 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC); 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP); 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLinDMA); 1,1'-((2-(4-(2-(2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 선택적으로 하나 이상의 계면활성제를 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 계면활성제가 소수성 계면활성제, 친수성 계면활성제, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 계면활성제가 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 및 소르비탄 트리올레에이트로 이루어진 군으로부터 선택된 소르비탄 에스테르를 포함하고, 친수성 계면활성제가 폴리소르베이트를 포함하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 약 40 nm 내지 약 150 nm 범위의 z-평균 유효역학적 직경을 가지며, 평균 다분산 지수가 약 0.1 내지 약 0.4인 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산이 지질 담체와 통합되거나 복합체화되어 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 복합체가 비-공유결합 상호작용 또는 가역적 공유결합 상호작용에 의해 형성되는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산에 대한 지질 담체의 몰비가 약 1:1 내지 약 150:1의 범위인 질소-대-포스페이트 (N:P) 몰비를 특징으로 하는 백신 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 조성물이 2 내지 8°C에서 안정한 백신 조성물이 제공된다.

[0164] 본원에서 대상체에서 면역 반응을 일으키는 방법이 제공되며, 여기서 방법은 본원에 제공된 조성물을 상기 대상체에게 투여하여, 항원에 대한 면역 반응을 일으키는 것을 포함하고, 여기서 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, a) 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, b) 여기서 핵산 서열은 항원을 발현할 수 있는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다. 또한 본원에서 조성물이 2회 용량으로 대상체에 투여되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 제2 용량이 제1 용량 후 약 28일에 투여되는 방법이 본원에 제공된다. 또한 본원에서 상기 조성물의 제3 용량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 5 μ g의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 10 μ g의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 25 μ g의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 대상체가 포유동물인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 포유동물이 인간인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 조성물이 근육내로 투여되는 방법이 제공된다.

[0165] 본원에서 대상체를 면역보호하기 위한 조성물이 제공되며, 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, a) 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, b) 여기서 핵산 서열은 항원을 발현할 수 있는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다.

[0166] 본원에서 SARS-CoV-2 감염의 중증도를 감소시키는 방법이 제공되며, 여기서 방법은 조성물을 감염 전에 투여하는 단계를 포함하고, 조성물은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, a) 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, b) 여기서 핵산 서열은 항원을 발현할 수 있는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다. 또한 본원에서 조성물이 2회 용량으로 대상체에 투여되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 제2 용량이 제1 용량 후 약 28일에 투여되는 방법이 본원에 제공된다. 또한 본원에서 상기 조성물의 제3 용량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 5 μ g의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 10 μ g의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 25

μg의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 대상체가 포유동물인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 포유동물이 인간인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 조성물이 근육내로 투여되는 방법이 제공된다.

[0167]

본원에서 대상체를 면역보호하는 방법이 제공되며, 방법은 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, a) 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, b) 여기서 핵산 서열은 항원을 발현할 수 있는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다. 또한 본원에서 조성물이 2회 용량으로 대상체에 투여되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 제2 용량이 제1 용량 후 약 28일에 투여되는 방법이 본원에 제공된다. 또한 본원에서 상기 조성물의 제3 용량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 5 μg의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 10 μg의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 25 μg의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 대상체가 포유동물인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 포유동물이 인간인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 조성물이 근육내로 투여되는 방법이 제공된다.

[0168]

본원에서 키트가 제공되며, 키트는 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, a) 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, b) 여기서 핵산 서열은 항원을 발현할 수 있는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다. 또한 본원에서 키트가 제공되며, 키트는 지질 담체; 및 적어도 하나의 핵산 서열을 포함하고, a) 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 지질; 하나 이상의 계면활성제를 포함하는 나노에멀전이고, b) 여기서 핵산 서열은 항원을 발현할 수 있는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다. 또한 본원에서 하나 이상의 계면활성제를 추가로 포함하는 키트가 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열번호 20에 기재된 벡터 서열을 포함하는 서열을 포함하는 키트가 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열번호 1 내지 8 중 하나에 기재된 항원 서열을 포함하는 서열을 포함하는 키트가 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열번호 24 내지 31 중 하나에 기재된 서열을 포함하는 서열을 포함하는 키트가 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열 32 내지 38 중 하나에 기재된 벡터 서열을 포함하는 서열을 포함하는 키트가 제공된다.

[0169]

본원에서 건조된 조성물이 제공되며, 건조된 조성물은 지질 담체; 적어도 하나의 핵산 서열; 및 동결보호제를 포함하고, a) 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, b) 여기서 핵산 서열은 항원을 발현할 수 있는 서열을 포함하고, 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이다. 또한 본원에서 조성물이 동결건조된 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 조성물이 분무-건조된 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 열적으로 안정한 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 약 25℃에서 열적으로 안정한 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 약 45℃에서 열적으로 안정한 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 약 -20℃에서 열적으로 안정한 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 약 2 내지 8℃에서 열적으로 안정한 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 1주, 적어도 2주, 및/또는 적어도 1개월 동안 열적으로 안정한 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 코어가 오일을 포함하는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 액체 오일이 α-토코페롤, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 모노아실글리세롤, 프로폴리스, 스쿠알렌, 미네랄 오일, 포도씨 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 팜콩 오일, 대두 오일, 해바라기 오일, 대두 레시틴, 트리글리세리드, 비타민 E, 중간 사슬 트리글리세리드, 디하이드로이소스쿠알렌 (DHIS), 파르네센, 및 스쿠알란 중 적어도 하나인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 무기 나노입자가 금속염, 금속 옥사이드, 금속 하이드록사이드, 금속 포스페이트, 준금속, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질, 음이온성 지질, 중성 지질, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질인 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 양이온성 지질이 1,2-디올레오일옥시-3-(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP); 3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤); 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP); 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP); N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄클로라이드(DOTMA); N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄클로라이드(DODAC); 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC); 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP); 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-DMA); 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올))(C12-200), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE); N-데실-N,N-디메틸테칸-1-아미늄 브로마이드 (DDAB); 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트 (DOSPA); 에틸포스포티딜콜린

(ePC); 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 선택적으로 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 계면활성제가 소수성 계면활성제, 친수성 계면활성제, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 계면활성제가 SPAN® 20, SPAN® 40, SPAN® 60, SPAN® 65, SPAN® 80 및 SPAN® 85로 이루어진 군으로부터 선택된 소르비탄 에스테르를 포함하고, 친수성 계면활성제가 폴리소르베이트를 포함하는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 약 40 nm 내지 약 150 nm 범위의 z-평균 유체역학적 직경을 가지며, 평균 다분산 지수가 약 0.1 내지 약 0.4인 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산 서열이 RNA인 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 자가-복제 RNA인 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산 서열이 항원을 인코딩하는 서열을 포함하는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 항원이 바이러스로부터 유래된 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 바이러스가 간염 바이러스, 코로나바이러스, 모기-매개 바이러스, 및 HIV 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산이 지질 담체와 통합되거나 복합체화되어 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 복합체가 비-공유결합 상호작용 또는 가역적 공유결합 상호작용에 의해 형성되는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산에 대한 지질 담체의 몰비가 약 1:1 내지 약 150:1의 범위인 질소-대-포스페이트 (N:P) 몰비를 특징으로 하는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제가 수크로오스, 말토오스, 트레할로오스, 만니톨, 글루코오스, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제는 수크로오스인 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제가 약 1% w/v 내지 약 20% w/v인 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제가 약 10% w/v 내지 약 20% w/v인 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제가 약 10% w/v인 건조된 조성물이 제공된다.

- [0170] 본원에서 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 약학적 조성물은 적합한 희석제 및 약학적으로 허용되는 담체로 재구성된 본원에 제공된 조성물을 포함한다. 또한 본원에서 희석제가 수성인 약학적 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 희석제가 물인 약학적 조성물이 제공된다.
- [0171] 본원에서 본원에 제공된 약학적 조성물 및 대상체에 투여하기 위한 전달 시스템을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0172] 본원에서 본원에 제공된 약학적 조성물 및 선택적으로 하나 이상의 백신 보조제를 포함하는 백신 전달 시스템이 제공된다.
- [0173] 본원에서 대상체에서 면역 반응을 일으키는 방법이 제공되며, 방법은 본원에 제공된 조성물 또는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하여 항원에 대한 면역 반응을 일으키는 것을 포함한다. 또한 본원에서 조성물이 2회 용량으로 대상체에 투여되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 제2 용량이 제1 용량 후 약 28일에 투여되는 방법이 본원에 제공된다. 또한 본원에서 상기 조성물의 제3 용량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 5 µg의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 10 µg의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 25 µg의 상기 조성물이 상기 대상체에 투여되는 방법이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 조성물이 근육내 또는 비강내로 투여되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 대상체가 인간인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 대상체가 바이러스 감염을 가지고 있거나 가지고 있는 것으로 의심되는 방법들이 제공된다. 또한 본원에서 바이러스 감염이 코로나바이러스 감염인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 코로나바이러스 감염이 SARS-CoV-2 바이러스 또는 이의 변이체에 의해 유발되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 항원이 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 또는 이의 단편인 방법이 본원에 제공된다. 또한 본원에서 면역 반응이 조성물이 투여되지 않은 대상체에 비해 항원에 대한 중화 항체의 양 또는 역가를 증가시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 면역 반응이 조성물이 투여되지 않은 대상체에 비해 CD4+ 및/또는 CD8+ 양성 T 세포의 양을 증가시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 대상체가 면역약화되거나 면역억제되는 방법이 제공된다.
- [0174] 본원에서 대상체에서 면역 반응을 증가시키는 방법이 제공되며, 방법은 본원에 제공된 조성물을 대상체에게 투여하여, 항원에 대한 면역 반응을 증가시키는 것을 포함한다.
- [0175] 본원에서 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 방법은 본원에 제공된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0176] 본원에서 대상체에서 하나 이상의 핵산의 이미징 및/또는 전달 추적하는 방법이 제공되며, 방법은 본원에 제공된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0177] 본원에서 동결건조된 조성물을 제조하는 방법이 제공되며, 방법은 a) 지질 담체를 수득하는 단계; b) 적어도 하나의 핵산을 지질 담체에 결합하여 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; c) 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; 및 d) 제형을 동결건조시켜 동결건조된 조성물을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 핵산은 서열번호 1 내지 8, 24 내지 31에 기재된 서열과 적어도 80% 동일한 항원 서열을 포함하는 서열을 포함한다.
- [0178] 본원에서 분무-건조된 조성물을 제조하는 방법이 제공되며, 방법은 (a) 지질 담체를 수득하는 단계; (b) 적어도 하나의 핵산을 지질 담체에 결합하여 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; (c) 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; 및 (d) 제형을 분무-건조시켜 분무-건조된 조성물을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 핵산은 서열번호 1 내지 8, 24 내지 31에 기재된 서열과 적어도 80% 동일한 항원 서열을 포함하는 서열을 포함한다.
- [0179] 본원에서 동결건조된 조성물을 재구축하기 위한 방법이 제공되며, 방법은 (a) 지질 담체를 수득하는 단계; (b) 적어도 하나의 핵산을 지질 담체에 결합하여 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; (c) 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; (d) 제형을 동결건조시켜 동결건조된 조성물을 형성하는 단계; 및 (e) 적합한 희석제 내에서 동결건조된 조성물을 재구축하는 단계를 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 핵산은 서열번호 1 내지 8, 24 내지 31에 기재된 서열과 적어도 80% 동일한 항원 서열을 포함하는 서열을 포함한다.
- [0180] 본원에서 분무-건조된 조성물을 재구축하기 위한 방법이 제공되며, 방법은 (a) 지질 담체를 수득하는 단계; (b) 적어도 하나의 핵산을 지질 담체에 결합하여 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 단계; (c) 지질 담체-핵산 복합체에 적어도 하나의 동결보호제를 첨가하여 제형을 형성하는 단계; (d) 제형을 분무-건조시켜 분무-건조된 조성물을 형성하는 단계; 및 (e) 적합한 희석제 내에서 분무-건조된 조성물을 재구축하는 단계를 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 여기서 핵산은 서열번호 1 내지 8, 24 내지 31에 기재된 서열과 적어도 80% 동일한 항원 서열을 포함하는 서열을 포함한다. 또한 본원에서 희석제가 수성인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 희석제가 물인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 동결건조된 조성물이 열적으로 안정한 방법이 제공된다. 또한 본원에서 동결건조된 조성물이 최대 약 25℃의 온도에서 열적으로 안정한 방법이 제공된다. 또한 본원에서 동결건조된 조성물이 최대 약 45℃의 온도에서 열적으로 안정한 방법이 제공된다. 또한 본원에서 동결건조된 조성물이 최대 약 -20℃의 온도에서 열적으로 안정한 방법이 제공된다. 또한 본원에서 동결건조된 조성물이 약 2 내지 8℃의 온도에서 열적으로 안정한 방법이 제공된다. 또한 본원에서 동결건조된 조성물이 적어도 1주, 적어도 2주, 및/또는 적어도 1개월 동안 열적으로 안정한 방법이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 코어가 오일을 포함하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 액체 오일이 α -토코페롤, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 모노아실글리세롤, 프로폴리스, 스쿠알렌, 미네랄 오일, 포도씨 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 대두 오일, 해바라기 오일, 대두 레시틴, 트리글리세리드, 비타민 E, 중간 사슬 트리글리세리드, 디하이드로이소스쿠알렌(DHIS), 파르네센, 및 스쿠알란 중 적어도 하나인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 무기 나노입자가 금속염, 금속 옥사이드, 금속 하이드록사이드, 금속 포스페이트, 준금속, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질, 음이온성 지질, 중성 지질, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 양이온성 지질이 1,2-디올레오일옥시-3-(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP); 3 β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄) 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤); 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP); 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP); N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,트리에틸암모늄클로라이드(DOTMA); N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄클로라이드(DODAC); 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC); 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP); 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-DMA); 1,1'-((2-(4-(2-(2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE); N-데실-N,N-디메틸데칸-1-아미늄 브로마이드 (DDAB); 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트(DOSPA); 에틸포스파티딜콜린 (ePC); 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 건조된 조성물이

제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 선택적으로 하나 이상의 계면활성제를 포함하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 계면활성제가 소수성 계면활성제, 친수성 계면활성제, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 계면활성제가 SPAN® 20, SPAN® 40, SPAN® 60, SPAN® 65, SPAN® 80 및 SPAN® 85로 이루어진 군으로부터 선택된 소르비탄 에스테르를 포함하고, 친수성 계면활성제가 폴리소르베이트를 포함하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 약 40 nm 내지 약 150 nm 범위의 z-평균 유체역학적 직경을 가지며, 평균 다분산 지수가 약 0.1 내지 약 0.4인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산 서열이 RNA인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 자가-복제 RNA인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산이 박테리아 감염, 박테리아 질환, 바이러스 감염, 바이러스 질환, 원생동물 감염, 원생동물 질환, 비-전염성 질환, 하나 이상의 암, 또는 자가면역 질환으로부터 유래되는 항원을 인코딩하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 항원이 바이러스로부터 유래되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 바이러스가 간염 바이러스, 코로나 바이러스, 모기-매개 바이러스, 및 HIV 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산이 지질 담체와 통합되거나 복합체화되어 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 복합체가 비-공유결합 상호작용 또는 가역적 공유결합 상호작용에 의해 형성되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제가 수크로오스, 말토오스, 트레할로오스, 만니톨, 글루코오스, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제는 수크로오스인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제가 약 1% w/v 내지 약 20% w/v인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제가 약 10% w/v 내지 약 20% w/v인 방법이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 동결보호제가 약 10% w/v인 방법이 제공된다.

[0181] 본원에서 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공되며, 조성물은 a) 소르비탄 지방산 에스테르; b) 에톡실화된 소르비탄 에스테르; c) 양이온성 지질; d) 면역 자극제; 및 e) 항원 서열 또는 이의 기능적 단편을 인코딩하는 적어도 하나의 RNA를 포함한다. 또한 본원에서 소르비탄 지방산 에스테르가 소르비탄 모노스테아레이트인 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 에톡실화된 소르비탄 에스테르가 TWEEN®80인 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 양이온성 지질이 DOTAP인 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 면역 자극제가 스쿠알렌인 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 인코딩하는 SARS-CoV-2 예방 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 에스테르의 비가 8 내지 11 사이의 친수성-친유성 밸런스를 산출하는 SARS-CoV-2 예방 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 에스테르 및 지질의 비가 30 내지 200 나노미터의 입자 크기를 산출하는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 에스테르 및 지질의 비가 40 내지 70 나노미터의 입자 크기를 산출하는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 면역 자극제가 생성된 단백질의 총량을 감소시키지만, 백신에 대한 면역 반응을 증가시키는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 면역 자극제가 생성된 단백질의 총량을 증가시키지만, 백신에 대한 면역 반응을 감소시키는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 면역자극제가 미글리올 810 또는 미글리올 812인 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 80, DOTAP, 및 스쿠알렌을 포함하고 고체 입자를 포함하지 않는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다.

[0182] 본원에서 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공되며, 조성물은 (a) 소르비탄 지방산 모노스테아레이트; (b) 폴리소르베이트 80; (c) DOTAP; (d) 면역 자극제; 및 (e) 항원 서열 또는 이의 기능적 단편을 인코딩하는 적어도 하나의 RNA를 포함한다. 또한 본원에서 면역 자극제가 생성된 단백질의 총량을 감소시키지만, 백신에 대한 면역 반응을 증가시키는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 면역 자극제가 생성된 단백질의 총량을 증가시키지만, 백신에 대한 면역 반응을 감소시키는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 면역자극제가 미글리올 810 또는 미글리올 812인 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 스쿠알렌을 포함하고 고체 입자를 포함하지 않는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 에스테르의 비가 8 내지 11 사이의 친수성-친유성 밸런스를 산출하는 SARS-CoV-2 예방 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 입자 크기가 30 내지 200 나노미터인 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 N 대 P 비가 5 내지 35인 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열번호 9 내지 19 중 하나에 기재된 아미노산 서열을 인코딩하는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열번호 1 내지 8 중 하나에 기재된 서열을 포함하는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열번호 24 내지 31 중 하나에 기재된 서열을 포함하는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열번호 20에 기재된 벡터 서열을 포함하는 서열을 포함하는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열번호 1 내지 8, 24 내지 31 중 하나에 기재된 서열을 포함하는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 서열번호 32

내지 38 중 하나에 기재된 벡터 서열을 포함하는 서열을 포함하는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 알파바이러스 레플리콘을 포함하는 핵산을 포함하는 SARS-CoV-2의 예방을 위한 조성물이 제공된다.

[0183]

본원에서 건조된 조성물이 제공되며, 건조된 조성물은 지질 담체; 항원을 발현할 수 있는 서열을 인코딩하는 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산; 및 (i) 건조된 조성물의 적어도 약 50 중량%, 또는 (ii) 적어도 50 mg의 양으로 존재하는 적어도 하나의 당을 포함하고, 여기서 지질 담체는 소수성 코어, 하나 이상의 무기 나노입자, 및 하나 이상의 지질을 포함하는 나노에멀전이고, 선택적으로 여기서 항원은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 또는 그들의 기능적 변이체이다. 또한 본원에서 동결건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 약 25℃의 온도에서 열적으로 안정한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 약 45℃의 온도에서 열적으로 안정한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 약 -20℃의 온도에서 열적으로 안정한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 약 2 내지 8℃의 온도에서 열적으로 안정한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 1주, 적어도 2주, 및/또는 적어도 1개월 동안 열적으로 안정한 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 코어가 오일을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 액체 오일이 α -토코페롤, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 모노아실글리세롤, 프로폴리스, 스쿠알렌, 미네랄 오일, 포도씨 오일, 올리브 오일, 파라핀 오일, 땅콩 오일, 대두 오일, 해바라기 오일, 대두 레시틴, 트리글리세리드, 비타민 E, 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드, 포화 코코넛/팜커널 유래의 카프릴릭 및 카프릭 지방산의 트리글리세리드 에스테르 및 식물 유래 글리세롤, 디하이드로이소스쿠알렌(DHIS), 파르네센, 및 스쿠알란 중 적어도 하나인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질, 음이온성 지질, 중성 지질, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 지질이 양이온성 지질을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 양이온성 지질이 1,2-디올레오일옥시-3-(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP); 3β -[N-(N',N'-디메틸아미노)에탄] 카르바모일]콜레스테롤(DC 콜레스테롤); 디메틸디옥타데실암모늄(DDA); 1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모늄프로판(DMTAP), 디팔미토일(C16:0) 트리메틸암모늄프로판(DPTAP); 디스테아로일트리메틸암모늄프로판(DSTAP); N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,NT리메틸암모늄클로라이드(DOTMA); N,N-디올레오일-N,N-디메틸암모늄클로라이드(DODAC); 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOEPIC); 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판(DODAP); 및 1,2-디리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-DMA); 1,1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔다일)비스(도데칸-2-올)(C12-200), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE); N-데실-N,N-디메틸데칸-1-아미늄 브로마이드 (DDAB); 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페르민카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트 (DOSPA); 에틸포스파티딜콜린 (ePC); 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 건조된 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 계면활성제가 소수성 계면활성제, 친수성 계면활성제, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 계면활성제가 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트 및 소르비탄 트리올레에이트로 이루어진 군으로부터 선택된 소르비탄 에스테르를 포함하고, 친수성 계면활성제가 폴리소르베이트를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체가 약 40 nm 내지 약 150 nm 범위의 z-평균 유효역학적 직경을 가지며, 평균 다분산 지수가 약 0.1 내지 약 0.4인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산 서열이 DNA인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산 서열이 RNA인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA가 자가-복제 RNA인 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 코어가 하나 이상의 무기 나노입자를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 무기 나노입자가 금속염, 금속 옥사이드, 금속 하이드록사이드, 금속 포스페이트, 준금속, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산이 지질 담체와 통합되거나 복합체화되어 지질 담체-핵산 복합체를 형성하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 지질 담체-핵산 복합체가 비-공유결합 상호작용 또는 가역적 공유결합 상호작용에 의해 형성되는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 하나 이상의 핵산에 대한 지질 담체의 몰비가 약 1:1 내지 약 150:1의 범위인 질소-대-포스페이트 (N:P) 몰비를 특징으로 하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 당이 수크로오스, 말토오스, 트레할로오스, 만니톨, 글루코오스, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 당이 적어도 약 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 또는 300 mg 이상의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 당이 50 mg 내지 250 mg의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 당이 적어도 약 250 mg의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 당이 적어도 약 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 중량% 또는 그 이상의 조성물의 양으로 존

재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 당이 80 내지 98 중량%, 선택적으로 94 내지 96 중량%의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 당이 약 95 중량%의 양으로 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적어도 하나의 당이 수크로오스를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 적합한 희석제 및 약학적으로 허용되는 담체로 재구성되는 본원에 개시된 건조된 조성물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 희석제가 수성인 약학적 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 희석제가 물인 약학적 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 본원에 기재된 약학적 조성물 및 대상체로의 투여를 위한 전달 시스템을 포함하는 키트가 제공된다. 또한 본원에서 본원에 기재된 약학적 조성물의 치학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 일으키기 위한 방법이 제공된다. 또한 본원에서 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 하나 이상의 핵산의 이미징 및/또는 전달 추적하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서 RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 서열을 포함하는 제1 핵산; 및 SARS-CoV-2 마이크론 항원 서열을 인코딩하는 제2 핵산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 서열을 포함하는 제1 핵산 및 제2 핵산 서열이 공유 핵산(shared nucleic acid) 상에 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 서열을 포함하는 제1 핵산 및 제2 핵산 서열이 별개의 핵산(separate nucleic acid) 상에 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA-의존 RNA 폴리머라아제가 VEEV RNA 폴리머라아제를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 나노입자 담체 시스템을 추가로 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 나노입자 담체 시스템이 양이온성 지질 및 소수성 코어를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 코어가 무기 나노입자를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 제1 핵산 및/또는 제2 핵산이 RNA를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 제2 핵산 서열이 서열번호 8과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA-의존 RNA 폴리머라아제를 인코딩하는 서열을 포함하는 제1 핵산; 및 SARS-CoV-2 스파이크 S2 서열 영역, 선택적으로 스템 헬릭스 영역을 인코딩하는 제2 핵산 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 제1 핵산 및 제2 핵산이 공유 핵산 상에 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 제1 핵산 및 제2 핵산 서열이 별개의 핵산 상에 존재하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 RNA-의존 RNA 폴리머라아제가 VEEV RNA 폴리머라아제를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 나노입자 담체 시스템을 추가로 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 나노입자 담체 시스템이 양이온성 지질 및 소수성 코어를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 소수성 코어가 무기 나노입자를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 제1 핵산 및/또는 제2 핵산이 RNA를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 제2 핵산 서열이 서열번호 18과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 제2 핵산 서열이 서열번호 19와 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 본원에서 본원에 제공된 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0184] 다음의 실시예들은 본원에 개시된 실시양태들의 원리 및 관행을 당업자에게 보다 명확하게 설명하기 위해 기재되고, 임의의 청구된 실시양태들의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 달리 규정되어 있지 않은 한, 모든 부분 및 백분율은 중량을 기준으로 한다.

[0185] 실시예

[0186] 실시예 1: 대식세포에서의 면역 반응

[0187] 대식세포에서의 지질 담체의 선천적 면역 반응을 평가하기 위해 지질 담체 및 repRNA를 포함하는 다양한 제형을 제조하고 분석하였다. THP-1 대식세포에서 종양 괴사 인자 알파(예를 들어, TNF- α) 생성의 단백질 발현 및 자극을 분석하였다.

[0188] 먼저, THP-1 단핵구를 포볼 12-미리스테이트 13-아세테이트 (PMA)를 사용하여 대식세포로 분화시켰다. 이후 세포를 레플리콘 RNA를 인코딩하는 나노 루시페라아제(NanoLuc)를 갖는 다양한 제형으로 형질주입하였다. 이후 세포 배양 배지에서 NanoLuc 및 TNF α 발현에 대해 평가하였다.

[0189] 본 검정에서 사용된 제형 및 그의 특성, 예컨대 입자 크기 및 PDI는 표 4에 기재하였다. NanoLuc를 코딩하는 repRNA의 농도는 909 ng/ μ l이었고, -80°C로 유지하였다. 본 실시예에서는 미글리올 812 N(카프릴릭/카프릭 트리글리세리드)을 사용하였다.

[0190] 표 4. 제형

제형	입자 크기 [직경, nm]	PDI	철 [mg Fe/ml]	알루미늄 [mg Al/ml]	DOTAP [mg/ml]	스쿠알렌 [mg/ml]	미글리올 [mg/ml]	솔라네솔 [mg/ml]
NP-1: Fe-지질 담체	59.3	0.23	0.19	해당 없음	27.9	39.4	해당 없음	해당 없음
NP-2: 고 Fe-지질 담체	57.5	0.24	0.85	해당 없음	29.1	40.5	해당 없음	해당 없음
NP-3: Fe-지질 담체 미글리올	48.7	0.2	0.18	해당 없음	28.3	해당 없음	측정되지 않음	해당 없음
NP-4: 고 Fe-지질 담체 미글리올	62.6	0.28	0.94	해당 없음	27.7	해당 없음	측정되지 않음	해당 없음
NP-5: Alum-지질 담체	64.5	0.25	해당 없음	0.88	27.4	41.2	해당 없음	해당 없음
NP-6: Fe-지질 담체 솔라네솔 (SLN)	86.1	0.26	0.16	해당 없음	26.2	해당 없음	해당 없음	36
NP-7: NLC	50	0.26	해당 없음	해당 없음	26.7	34.1	해당 없음	해당 없음
NP-8: CNE	105.4	0.06	해당 없음	해당 없음	4.4	47.4	해당 없음	해당 없음
NP-30: 지질 담체 (IO 제외)	54.2	0.22	해당 없음	해당 없음	19.3	32.6	해당 없음	해당 없음

[0191]

[0192]

Fe-지질 담체 제형- NP-1 (100 ml 규모로 제조): Fe-지질 담체 제형은 37.5 mg/ml 스쿠알렌 (SEPIC), 37 mg/ml SPAN®60 (Millipore Sigma), 37 mg/ml TWEEN®80 (Fisher Chemical), 30 mg/ml DOTAP 클로라이드 (LIPOID), 0.2 mg Fe/ml 12 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 (Imagion Biosystems, San Diego, CA, USA) 및 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트 (Fisher Chemical)를 포함한다. 클로로포름(Imagion Biosystems, lot# 95-127) 중의 20 mg Fe/ml 12 nm 직경의 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 1 ml를 4:1 아세톤:클로로포름(v/v) 용매 혼합물에서 자기적으로 분리시킴으로써 3회 세척하였다. 3차 세척 후, 휘발성 용매(아세톤 및 클로로포름)를 폼 후드(fume hood)에서 완전히 증발시켜 건조된 올레산 철 옥사이드 나노입자의 코팅을 남기도록 하였다. 이 철 옥사이드 코팅에, 3.75 g의 스쿠알렌, 3.7 g의 SPAN®60, 및 3 g의 DOTAP를 첨가하여 오일 상을 생성하였다. 오일 상을 65℃ 수조에서 45분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 수성 상은 19.5 g의 TWEEN®80을 뉴클레아제가 없는 물에서 제조된 10 mM 시트르산나트륨 완충액 500 ml에 용해시켜 제조하였다. 수성 상 92 ml를 별도의 유리 병으로 옮기고, 65 ℃로 30분 동안 가열하였다. 따뜻한 오일 상을 따뜻한 수성 상에 첨가함으로써 오일 상을 92 ml의 수성 상과 혼합하였다. 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z-평균 유체역학적 직경이 다분산 지수(PDI) 0.1 내지 0.25로 40 내지 80 nm에 도달할 때까지, 혼합물을 VWR®200 균질화기(VWR International, Radnor, PA, USA)를 사용하여 에멀전화하고, 생성된 미가공 에멀전을 30,000 psi에서 F12Y 75 μm 다이아몬드 상호작용 챔버 및 보조 H30Z-200 μm 세라믹 상호작용 챔버가 장착된 M110P 마이크로플루다이저 (Microfluidics, Westwood, MA, USA)를 통과시켜 가공하였다. 미세유동화된 NP-1 제형을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰 (PES) 필터로 말단 여과하고, 2 내지 8℃에서 보관하였다. 철 농도는 유도 결합 플라즈마-광학 방출 분광법 (ICP-OES)에 의해 결정하였다. DOTAP 및 스쿠알렌 농도는 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)로 측정하였다.

[0193]

Fe-지질 담체 제형- NP-1 (100 ml 규모로 제조): Fe-지질 담체 제형은 37.5 mg/ml 스쿠알렌(SEPIC), 37 mg/ml SPAN® 60 (Millipore Sigma), 37 mg/ml TWEEN® 80 (Fisher Chemical), 30 mg/ml DOTAP 클로라이드(LIPOID), 0.2 mg Fe/ml 12 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자(Imagion Biosystems, San Diego, CA, USA) 및 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트 (Fisher Chemical)를 포함한다. 클로로포름(Imagion Biosystems, lot# 95-133) 중의 20 mg Fe/ml 15 nm 직경의 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 5 ml를 4:1 아세톤:클로로포름(v/v) 용매 혼합물에서 자기적으로 분리시킴으로써 3회 세척하였다. 3차 세척 후, 휘발성 용매(아세톤 및 클로로포름)를 폼 후드에서 완전히 증발시켜 건조된 올레산 철 옥사이드 나노입자의 코팅을 남기도록 하였다. 이 철 옥사이드 코팅에, 3.75 g의 스쿠알렌, 3.7 g의 SPAN®60, 및 3 g의 DOTAP를 첨가하여 오일 상을 생성하였다. 오일 상을 65℃ 수조에서 45분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 수성 상은 19.5 g의 TWEEN®80을 뉴클레아제가 없는 물에서 제조된 10 mM 시트르산나트륨 완충액 500 ml에 용해시켜 제조하였다. 수성 상 92 ml를 별도의 유리 병으로 옮기고, 65 ℃로 30분 동안 가열하였다. 따뜻한 오일 상을 따뜻한 수성 상에 첨가함으로써 오일 상을 92 ml의 수성 상과 혼합하였다. 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z-평균 유체역학적 직경이 다

분산 지수(PDI) 0.1 내지 0.3으로 40 내지 80 nm에 도달할 때까지, 혼합물을 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 에멀전화하고, 생성된 미가공 에멀전을 30,000 psi에서 F12Y 75 µm 다이아몬드 상호작용 챔버 및 보조 H30Z-200 µm 세라믹 상호작용 챔버가 장착된 M110P 마이크로플루다이저(Microfluidic)를 통과시켜 가공하였다. 미세유동화된 제형을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰 (PES) 필터로 말단 여과하고, 2 내지 8℃에서 보관하였다. 철 농도는 ICP-OES에 의해 결정하였다. DOTAP 및 스쿠알렌 농도는 RP-HPLC로 측정하였다.

[0194] **실시예 2: Fe-지질 담체 미글리올 제형 NP-3 (100 ml 규모로 제조)**

[0195] Fe-지질 담체 미글리올 제형은 37.5 mg/ml 미글리올 812 N(101 Oleo GmbH), 37 mg/ml SPAN® 60 (Millipore Sigma), 37 mg/ml TWEEN® 80 (Fisher Chemical), 30 mg/ml DOTAP 클로라이드(LIPOID), 0.2 mg Fe/ml 15 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자(Imagion Biosystems) 및 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트 (Fisher Chemical)를 포함한다. 클로로포름(Imagion Biosystems, lot# 95-127) 중의 20 mg Fe/ml 15 nm 직경의 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 1 ml를 4:1 아세톤:클로로포름(v/v) 용매 혼합물에서 자기적으로 분리시킴으로써 3회 세척하였다. 3차 세척 후, 휘발성 용매(아세톤 및 클로로포름)를 폼 후드에서 완전히 증발시켜 건조된 올레산 철 옥사이드 나노입자의 코팅을 남기도록 하였다. 이 철 옥사이드 코팅에, 3.75 g의 스쿠알렌, 3.7 g의 SPAN®60, 및 3 g의 DOTAP를 첨가하여 오일 상을 생성하였다. 오일 상을 65℃ 수조에서 45분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 수성 상은 19.5 g의 TWEEN®80을 뉴클레아제가 없는 물에서 제조된 10 mM 시트르산나트륨 완충액 500 ml에 용해시켜 제조하였다. 수성 상 92 ml를 별도의 유리병으로 옮기고, 65℃로 30분 동안 가열하였다. 따뜻한 오일 상을 따뜻한 수성 상에 첨가함으로써 오일 상을 92 ml의 수성 상과 혼합하였다. 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z-평균 유체역학적 직경이 다분산 지수(PDI) 0.1 내지 0.3으로 40 내지 80 nm에 도달할 때까지, 혼합물을 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 에멀전화하고, 생성된 미가공 에멀전을 30,000 psi에서 F12Y 75 µm 다이아몬드 상호작용 챔버 및 보조 H30Z-200 µm 세라믹 상호작용 챔버가 장착된 M110P 마이크로플루다이저(Microfluidics)를 통과시켜 가공하였다. 미세유동화된 제형을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰 (PES) 필터로 말단 여과하고, 2 내지 8℃에서 보관하였다. 철 농도는 ICP-OES에 의해 결정하였다. DOTAP 농도는 RP-HPLC로 측정하였다.

[0196] **실시예 3: 고 Fe-지질 담체 미글리올 제형 NP-4 (100 ml 규모로 제조)**

[0197] 고 Fe-지질 담체 미글리올 제형은 37.5 mg/ml 미글리올 812 N(101 Oleo GmbH), 37 mg/ml SPAN® 60 (Millipore Sigma), 37 mg/ml TWEEN® 80 (Fisher Chemical), 30 mg/ml DOTAP 클로라이드(LIPOID), 1 mg/ml 15 nm 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자(ImagionBio) 및 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트 (Fisher Chemical)를 포함한다. 클로로포름(ImagionBio, lot# 95-127) 중의 20 mg Fe/ml 15 nm 직경의 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 5 ml를 4:1 아세톤:클로로포름(v/v) 용매 혼합물에서 자기적으로 분리시킴으로써 3회 세척하였다. 3차 세척 후, 휘발성 용매(아세톤 및 클로로포름)를 폼 후드에서 완전히 증발시켜 건조된 올레산 철 옥사이드 나노입자의 코팅을 남기도록 하였다. 이 철 옥사이드 코팅에, 3.75 g의 스쿠알렌, 3.7 g의 SPAN®60, 및 3 g의 DOTAP를 첨가하여 오일 상을 생성하였다. 오일 상을 65℃ 수조에서 45분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 수성 상은 19.5 g의 TWEEN®80을 뉴클레아제가 없는 물에서 제조된 10 mM 시트르산나트륨 완충액 500 ml에 용해시켜 제조하였다. 수성 상 92 ml를 별도의 유리병으로 옮기고, 65℃로 30분 동안 가열하였다. 따뜻한 오일 상을 따뜻한 수성 상에 첨가함으로써 오일 상을 92 ml의 수성 상과 혼합하였다. 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z-평균 유체역학적 직경이 다분산 지수(PDI) 0.1 내지 0.3으로 40 내지 80 nm에 도달할 때까지, 혼합물을 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 에멀전화하고, 생성된 미가공 에멀전을 30,000 psi에서 F12Y 75 µm 다이아몬드 상호작용 챔버 및 보조 H30Z-200 µm 세라믹 상호작용 챔버가 장착된 M110P 마이크로플루다이저(Microfluidics)를 통과시켜 가공하였다. 미세유동화된 제형을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰 (PES) 필터로 말단 여과하고, 2 내지 8℃에서 보관하였다. 철 농도는 ICP-OES에 의해 결정하였다. DOTAP 농도는 RP-HPLC로 측정하였다.

[0198] **실시예 4: Alum-지질 담체 제형 NP-5 (100 ml 규모로 제조)**

[0199] Alum-지질 담체 제형은 37.5 mg/ml 스쿠알렌(SEPIC), 37 mg/ml SPAN® 60 (Millipore Sigma), 37 mg/ml TWEEN® 80 (Fisher Chemical), 30 mg/ml DOTAP 클로라이드(LIPOID), 1 mg Al/ml TOPO-코팅된 Alhydrogel® (알루미늄 옥시하이드록사이드) 입자(Croda) 및 10 mM 시트르산나트륨을 포함한다. 10 ml의 알하이드로겔을 메탄올에서 1000 rpm에서 20분 동안 원심분리함으로써 3회 세척하였다. 3차 세척 후, 알하이드로겔을 메탄올 10 ml에 분산시키고, 이 분산액에 250 mg/ml 트리옥틸포스포닉 옥사이드(TOPO) 1 ml를 첨가하고, 37℃ 회전 진탕기에서 밤새

배양하였다. 추가의 메탄올 세척에 의해 과량의 TOPO를 제거한 후, 11 ml 메탄올에 분산시켰다. 메탄올을 폼 후드에서 밤새 증발시켜 TOPO-알하이드로겔의 건조층을 남기도록 하였다. 이 건조 TOPO-알하이드로겔 층에, 3.75 g의 스쿠알렌, 3.7 g의 SPAN®60, 및 3 g의 DOTAP를 첨가하여 오일 상을 생성하였다. 오일 상을 65℃ 수조에서 45분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 수성 상은 19.5 g의 TWEEN®80을 뉴클레아제가 없는 물에서 제조된 10 mM 시트르산나트륨 완충액 500 ml에 용해시켜 제조하였다. 수성 상 92 ml를 별도의 유리병으로 옮기고, 65 ℃로 30분 동안 가열하였다. 따뜻한 오일 상을 따뜻한 수성 상에 첨가함으로써 오일 상을 92 ml의 수성 상과 혼합하였다. 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z -평균 유체역학적 직경이 다분산 지수(PDI) 0.1 내지 0.3으로 40 내지 80 nm에 도달할 때까지, 혼합물을 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 에멀전화하고, 생성된 미가공 에멀전을 30,000 psi에서 F12Y 75 μ m 다이아몬드 상호작용 챔버 및 보조 H30Z-200 μ m 세라믹 상호작용 챔버가 장착된 M110P 마이크로플루다이저(Microfluidics)를 통과시켜 가공하였다. 미세유동화된 제형을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰 (PES) 필터로 말단 여과하고, 2 내지 8℃에서 보관하였다. 알루미늄 농도는 ICP-OES에 의해 결정하였다. DOTAP 및 스쿠알렌 농도는 RP-HPLC로 측정하였다.

[0200] **실시예 5: Fe-지질 담체 솔라네솔 제형 NP-6 (100ml 규모로 제조)**

[0201] Fe-지질 담체 솔라네솔 제형(NP-6)은 37.5 mg/ml 솔라네솔 (Cayman chemicals), 37 mg/ml SPAN® 60 (Millipore Sigma), 37 mg/ml TWEEN® 80 (Fisher Chemical), 30 mg/ml DOTAP 클로라이드(LIPOID), 0.2 mg Fe/ml 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자(ImagionBio) 및 10 mM 시트르산나트륨을 포함한다. 클로로포름(ImagionBio, lot# 95-133) 중의 20 mg Fe/ml 15 nm 직경의 올레산-코팅된 철 옥사이드 나노입자 1 ml를 4:1 아세톤:클로로포름 (v/v) 용매 혼합물에서 자기적으로 분리시킴으로써 3회 세척하였다. 3차 세척 후, 휘발성 용매(아세톤 및 클로로포름)를 폼 후드에서 완전히 증발시켜 건조된 올레산 철 옥사이드 나노입자의 코팅을 남기도록 하였다. 이 철 옥사이드 코팅에, 3.75 g의 스쿠알렌, 3.7 g의 SPAN®60, 및 3 g의 DOTAP를 첨가하여 오일 상을 생성하였다. 오일 상을 65℃ 수조에서 45분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 수성 상은 19.5 g의 TWEEN®80을 뉴클레아제가 없는 물에서 제조된 10 mM 시트르산나트륨 완충액 500 ml에 용해시켜 제조하였다. 수성 상 92 ml를 별도의 유리병으로 옮기고, 65 ℃로 30분 동안 가열하였다. 따뜻한 오일 상을 따뜻한 수성 상에 첨가함으로써 오일 상을 92 ml의 수성 상과 혼합하였다. 혼합물을 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 에멀전화하고, 생성된 미가공 에멀전을 30,000 psi에서 F12Y 75 μ m 다이아몬드 상호작용 챔버 및 보조 H30Z-200 μ m 세라믹 상호작용 챔버가 장착된 M110P 마이크로플루다이저(Microfluidics)를 통과시켜 가공하였다. 미세유동화된 제형을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰 (PES) 필터로 말단 여과하고, 2 내지 8℃에서 보관하였다. 철 농도는 ICP-OES에 의해 결정하였다. DOTAP 및 솔라네솔 농도는 RP-HPLC로 측정하였다.

[0202] **실시예 6: NP-7 제형(100ml 규모로 제조)**

[0203] NP-7 제형은 37.5 mg/ml 스쿠알렌(SEPIC), 37 mg/ml SPAN® 60 (Millipore Sigma), 37 mg/ml TWEEN® 80 (Fisher Chemical), 30 mg/ml DOTAP 클로라이드(LIPOID), 2.4 mg/ml 다이너산 114(IOI Oleo GmbH) 및 10 mM 시트르산나트륨을 포함한다. 200 ml 비커 3.75 g 스쿠알렌에, 3.7 g SPAN®60, 0.24 g 다이너산 114 및 3 g DOTAP를 첨가하여 오일 상을 생성하였다. 오일 상을 65℃ 수조에서 45분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 수성 상은 19.5 g의 TWEEN®80을 뉴클레아제가 없는 물에서 제조된 10 mM 시트르산나트륨 완충액 500 ml에 용해시켜 제조하였다. 수성 상 92 ml를 별도의 유리병으로 옮기고, 65 ℃로 30분 동안 가열하였다. 따뜻한 오일 상을 따뜻한 수성 상에 첨가함으로써 오일 상을 92 ml의 수성 상과 혼합하였다. 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z -평균 유체역학적 직경이 다분산 지수(PDI) 0.1 내지 0.3으로 40 내지 80 nm에 도달할 때까지, 혼합물을 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 에멀전화하고, 생성된 미가공 에멀전을 30,000 psi에서 F12Y 75 μ m 다이아몬드 상호작용 챔버 및 보조 H30Z-200 μ m 세라믹 상호작용 챔버가 장착된 M110P 마이크로플루다이저(Microfluidics)를 통과시켜 가공하였다. 미세유동화된 제형을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰 (PES) 필터로 말단 여과하고, 2 내지 8℃에서 보관하였다. DOTAP 및 스쿠알렌 농도는 RP-HPLC로 측정하였다.

[0204] **실시예 7: NP-8 제형(100ml 규모로 제조)**

[0205] NP-8 제형은 37.5 mg/ml 스쿠알렌(SEPIC), 5 mg/ml SPAN® 85 (Millipore Sigma), 5 mg/ml TWEEN® 80 (Fisher Chemical), 4 mg/ml DOTAP 클로라이드(LIPOID), 10 mM 시트르산나트륨을 포함한다. 200 ml 비커 4.3 g 스쿠알렌에, 0.5 g SPAN®85, 0.4 g DOTAP를 첨가하여 오일 상을 생성하였다. 오일 상을 65℃ 수조에서 45분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 수성 상은 2.6 g의 TWEEN®80을 뉴클레아제가 없는 물에서 제조된 10 mM 시트르산나트륨 완충액 500 ml에 용해시켜 제조하였다. 수성 상 95 ml를 별도의 유리병으로 옮기고, 65℃로 30분 동안 가열하였다. 따뜻한 오일 상을 따뜻한 수성 상에 첨가함으로써 오일 상을 95 ml의 수성 상과 혼합하였다. 동적 광

산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z-평균 유체역학적 직경이 다분산 지수(PDI) 0.05 내지 0.1로 100 ± 10 nm에 도달할 때까지, 혼합물을 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 에멀전화하고, 생성된 미가공 에멀전을 30,000 psi에서 F12Y 75 μ m 다이아몬드 상호작용 챔버 및 보조 H30Z-200 μ m 세라믹 상호작용 챔버가 장착된 M110P 마이크로플루다이어저(Microfluidics)를 통과시켜 가공하였다. 미세유동화된 제형을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰(PES) 필터로 말단 여과하고, 2 내지 8°C에서 보관하였다. DOTAP 및 스쿠알렌 농도는 RP-HPLC로 측정하였다.

[0206] 처리군을 제조하였다. 이들 그룹 중 8개는 NanoLuc repRNA 그룹으로, Fe-지질 담체, Fe-지질 담체, 고 Fe-지질 담체, Fe-지질 담체 미글리올, 고 Fe-지질 담체 미글리올, Alum-지질 담체, Fe-지질 담체 솔라네솔(SLN), NLC, 및 CNE 제형을 사용하여 제조되었다. 웰당 600ng의 용량을 제조하였다. 미처리군은 NanoLuc을 가지고 있지 않았다.

[0207] NanoLuc repRNA를 2.2 mL의 RNase가 없는 물에 8 ng/ μ L로 희석함으로써 다양한 제형을 제조하였다. 지질 담체 제형 및 RNA 마스터 믹스는 250 μ L의 희석된 RNA에 250 μ L의 희석된 제형을 첨가하여 복합체화하고, 위아래로 피펫팅하여 혼합하였다.

[0208] 세포 형질주입은 24-웰 플레이트에 웰 당 7×10^5 THP-1s를 시딩함으로써 수행하였다. 각 웰에 80 마이크로몰(μ M)의 PMA를 첨가하고 37°C에서 배양하였다. 다음 날, PMA-함유 배지를 제거하고, 형질주입 전에 1시간 동안 완전 RPMI (cRPMI) 배지로 교체하였다. 이후 샘플을 Opti-MEM™(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA USA)에 연속적으로 희석하여 0.45 ng/ μ L에서 시작하는 10-포인트 1.5배 희석 시리즈를 제조하였다. 이후 배양 배지를 피펫팅함으로써 플레이트로부터 제거하였다. 450 μ L의 Opti-MEM™ 및 150 μ L의 복합체화된 제형을 이중으로 플레이트에 첨가하였다. 빈 웰들은 450 μ L의 Opti-MEM™만을 제공하였다. 4시간 후, 샘플을 피펫팅함으로써 플레이트로부터 제거하고 500 μ L의 성장 배지로 교체하였다. 이후 플레이트를 섭씨 37도에서 밤새 배양하였다. 성장 배지는 다음날 채취하여 섭씨 -80도로 보관하였다. 하루 검정법을 수행하고 아래에 기재하였다.

[0209] 루시페라아제 검정은 Nano-Glo®루시페라아제 분석 시약을 1:50의 완충액으로 먼저 희석하여 수행하였다. 25 μ L의 상청액을 제거하고, 96-웰 플레이트에서 25 μ L의 Nano-Glo®시약과 혼합하였다. 이것을 실온에서 3분간 배양하였다. 발광은 루미노미터(luminometer)를 이용하여 판독하였다.

[0210] 다음으로, 제조사의 프로토콜에 따라 인간 TNF- α DUOSET™ELISA(R&D Systems)를 이용하여 세포 배양 배지에서 TNF-알파(α) 단백질 수준을 평가하기 위해 ELISA 검정을 수행하였다. 96-웰 마이크로플레이트를 항-TNF α 포획 항체로 코팅하였다. 플레이트를 차단하고, 이후 배지 샘플을 희석 없이 직접 첨가하였다. 비오티닐화 검출 항체, SA-HRP 및 기질의 첨가 후, 450 nm에서 SPECTRAMAX®i3 (분자 장치) 플레이트 판독기 상에서 흡광도를 판독하였다.

[0211] 도 4a의 제1 실험 및 도 4b의 제2 실험에 나타난 바와 같이, 지질 담체 및 미글리올을 포함하는 제형은 레플리콘으로부터 더 높은 단백질 생성을 유도했다. TNF- α 분비에 의해 측정된 바와 같이, 감소된 선천적 면역 반응을 검출하였다(도 5a 내지 5b).

[0212] 도 6a의 제1 실험 및 도 6b의 제2 실험에 나타난 바와 같이, 향상된 단백질 생성 및 낮은 TNF-알파 자극 사이의 상관관계를 미글리올 지질 담체 제형과 함께 관찰하였다. 솔라네솔 지질 담체 제형은 약간 더 낮은 단백질 생성을 유도하였으나, 더 높은 TNF α 생성을 유도하였다(도 6a 내지 6b). 도 4a 및 도 5a에 나타난 데이터로부터 유래된 제1 검정의 상관관계 데이터는 도 6a에 나타내었다. 도 4b 및 도 5b에 나타난 데이터로부터 유래된 제2 검정의 상관관계 데이터는 도 6b에 나타내었다.

[0213] 실시예 8: 지질 담체의 생성을 위한 기술 및 재료

[0214] 다음의 물질들을 지질-무기 나노입자(즉, 지질 담체)의 제조에 사용하였다. 본원에 기재된 조성물, 키트 및 방법은 본원에 기재된 기술 또는 재료로 제한되지 않는다.

[0215] 25 mg Fe/mL의 클로로포름 내 및 다양한 평균 직경(5, 10, 15, 20, 25 및 30 nm)의 철 옥사이드 나노입자를 Ocean Nanotech(San Diego, CA, USA)으로부터 구매하였다. 스쿠알렌 및 SPAN®60(소르비탄 모노스테아레이트)을 Millipore Sigma로부터 구매하였다. TWEEN®80(폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 모노올레이트) 및 시트르산나트륨 디하이드레이트를 Fisher Chemical로부터 구매하였다. 양이온성 지질 1,2-디오레일-3-트리메틸암모늄-프로판(DOTAP 클로라이드)의 클로라이드 염을 코르덴 파마(Corden Pharma)로부터 구매하였다. 초순수(18.2 메가 옴-센티미터(MO Ω -cm) 비저항)를 Milli-Q 정수 시스템(Millipore Sigma)으로부터 얻었다.

- [0216] 지질 담체는 스쿠알렌, 소르비탄 모노스테아레이트(예를 들어, SPAN®60), 폴리소르베이트 80(예를 들어, TWEEN®80), DOTAP 클로라이드, 철 옥사이드 나노입자 및 시트르산나트륨 디하이드레이트를 포함한다. 일반적으로, 5 nm의 수-가중 평균 직경을 가진 철 옥사이드 나노입자에 클로로포름을 첨가하였다. 클로로포름을 폼 후드에서 증발시켜 철 옥사이드 나노입자의 건조 코팅을 남기도록 하였다. 철 옥사이드 나노입자에 SPAN®60, 스쿠알렌, DOTAP 클로라이드를 첨가하여 "오일" 상을 제조하였다.
- [0217] 오일 상을 60℃로 예열된 수조에서 30분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 1 리터 유리병에서, TWEEN®80을 Milli-Q 물로 제조된 시트르산나트륨 디하이드레이트 용액에 첨가하여 "수성" 상을 제조하였다.
- [0218] 수성 상을 30분 동안 교반하여 TWEEN®80이 완전히 용해되도록 하였다. TWEEN®80의 완전 용해 후, 수성 상을 비커에 옮기고, 60℃로 예열된 수조에서 배양하였다. 가열된 오일 상에, 예열된 수성 상을 첨가하였다.
- [0219] 상기 혼합물을 우유 같은 외관을 갖는 균질한 콜로이드가 생성될 때까지 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 즉시 에멀전화하였다. 이후 콜로이드를 20,000 psi에서 LM10 마이크로플루다이저의 Y-타입 상호작용 챔버를 통해 유체를 통과시킴으로써 처리하였다.
- [0220] 유체를 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z-평균 유체역학적 직경이 다분산 지수 0.2로 59 nm에 도달할 때까지 통과시켰다.
- [0221] 미세유동화된 지질 담체 샘플을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰(PES) 주사기 필터로 말단 여과하였다.
- [0222] **실시예 9: 지질 담체를 생성하기 위한 예시적인 기술 및 재료**
- [0223] 다음의 물질들을 지질-무기 나노입자(즉, 지질 담체)의 제조에 사용하였다. 본원에 기재된 조성물, 키트 및 방법은 본원에 기재된 기술 또는 재료로 제한되지 않는다.
- [0224] 25 mg Fe/ml의 클로로포름 내 및 다양한 평균 직경(5, 10, 15, 20, 25 및 30 nm)의 철 옥사이드 나노입자를 Ocean Nanotech(San Diego, CA)으로부터 구매하였다. 스쿠알렌 및 SPAN® 60(소르비탄 모노스테아레이트)을 Millipore Sigma로부터 구매하였다. TWEEN® 80(폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 모노올레이트) 및 시트르산나트륨 디하이드레이트를 Fisher Chemical로부터 구매하였다. 양이온성 지질 1,2-디오레일-3-트리메틸암모늄-프로판(DOTAP 클로라이드)의 클로라이드 염을 코르덴 파마(Corden Pharma)로부터 구매하였다. 초순수(18.2 메가 옴-센티미터(MO Ω cm) 비저항)를 Milli-Q 정수 시스템(Millipore Sigma)으로부터 얻었다.
- [0225] 지질 담체는 37.5 mg/ml 스쿠알렌, 37 mg/ml SPAN® 60, 37 mg/ml TWEEN® 80, 30 mg/ml DOTAP 클로라이드, 0.1 mg/ml 10 nm 철 옥사이드 나노입자 및 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트를 포함한다.
- [0226] 지질 담체를 다음과 같은 절차를 사용하여 제조하였다. 200 ml 비커에, 10 nm의 수-가중 평균 직경을 갖는 클로로포름 중 25 mg Fe/ml의 철 옥사이드 나노입자 0.4 ml를 첨가하였다.
- [0227] 클로로포름을 폼 후드에서 증발시켜 철 옥사이드 나노입자의 건조 코팅을 남기도록 하였다. 철 옥사이드 나노입자에 SPAN®60 3.7g, 스쿠알렌 3.75g, DOTAP 클로라이드 3g을 첨가하여 '오일' 상을 제조하였다.
- [0228] 오일 상을 60℃로 예열된 수조에서 30분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 1 리터 유리병에서, TWEEN®80 39g을 Milli-Q 물로 제조된 1000ml 10mM 시트르산나트륨 디하이드레이트 용액에 첨가하여 "수성" 상을 제조하였다.
- [0229] 수성 상을 30분 동안 교반하여 TWEEN®80이 완전히 용해되도록 하였다. TWEEN®80의 완전 용해 후, 96 ml의 수성 상을 비커에 옮기고, 60℃로 예열된 수조에서 배양하였다. 가열된 오일 상에, 96 ml의 예열된 수성 상을 첨가하였다. 상기 혼합물을 우유 같은 외관을 갖는 균질한 콜로이드가 생성될 때까지 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 즉시 에멀전화하였다. 이후 콜로이드를 20,000 psi에서 LM10 마이크로플루다이저의 Y-타입 상호작용 챔버를 통해 유체를 통과시킴으로써 처리하였다. 유체를 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z-평균 유체역학적 직경이 다분산 지수 0.2로 54 nm에 도달할 때까지 통과시켰다. 미세유동화된 지질 담체 샘플을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰(PES) 주사기 필터로 말단 여과하였다.
- [0230] **실시예 10: 본원에 제공된 나노입자를 생성하기 위한 예시적인 기술 및 재료**
- [0231] 37.5 mg/ml 스쿠알렌, 37 mg/ml SPAN® 60, 37 mg/ml TWEEN® 80, 30 mg/ml DOTAP 클로라이드, 0.2 mg/ml 15 nm 철 옥사이드 나노입자, 및 10 mM 시트르산나트륨 디하이드레이트를 포함하는 지질 담체를 제조하였다. 실시예 9의 지질 담체를 다음과 같은 절차를 사용하여 제조하였다.
- [0232] 200 ml 비커에, 15 nm의 수-가중 평균 직경을 갖는 클로로포름 중 25 mg Fe/ml의 철 옥사이드 나노입자 0.8 ml

를 첨가하였다. 클로로포름을 폼 후드에서 증발시켜 철 옥사이드 나노입자의 건조 코팅을 남기도록 하였다. 철 옥사이드 나노입자에 SPAN®60 3.7g, 스쿠알렌 3.75g, DOTAP 클로라이드 3g을 첨가하여 '오일' 상을 제조하였다.

[0233] 오일 상을 60℃로 예열된 수조에서 30분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 1 리터 유리병에서, TWEEN®80 39g을 Milli-Q 물로 제조된 10mM 시트르산나트륨 디하이드레이트 용액에 첨가하여 "수성" 상을 제조하였다. 수성 상을 30분 동안 교반하여 TWEEN®80이 완전히 용해되도록 하였다.

[0234] TWEEN®80의 완전 용해 후, 96 ml의 수성 상을 200ml 비커에 옮기고, 60℃로 예열된 수조에서 배양하였다. 가열된 오일 상에, 96 ml의 예열된 수성 상을 첨가하였다. 상기 혼합물을 우유 같은 외관을 갖는 균질한 콜로이드가 생성될 때까지 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 즉시 에멀전화하였다. 이후 콜로이드를 20,000 psi에서 LM10 마이크로플루다이어저의 Y-타입 상호작용 챔버를 통해 유체를 통과시킴으로써 처리하였다.

[0235] 유체를 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z-평균 유체역학적 직경이 다분산 지수 0.2로 52 nm에 도달할 때까지 통과시켰다. 미세유동화된 지질 담체 샘플을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰(PES) 주사기 필터로 말단 여과하였다.

[0236] **실시예 11: 무기 코어가 없는 지질 담체 제형(100 mL 규모로 제조)**

[0237] 본원에서 무기 코어 입자가 없는 지질 담체 제형이 기재되며, 제형은 37.5 mg/ml 스쿠알렌(SEPPIC), 37 mg/ml SPAN® 60(Millipore Sigma), 37 mg/ml TWEEN® 80(Fisher Chemical), 30 mg/ml DOTAP 클로라이드(LIPOID) 및 10 mM 시트르산나트륨을 포함한다.

[0238] 본 조성물을 다음과 같이 제조하였다: 200 ml 비커에서, 3.75 g의 스쿠알렌, 3.7 g의 SPAN 60®및 3.0 g의 DOTAP을 첨가하여 오일 상을 생성하였다. 오일 상을 65℃ 수조에서 45분 동안 초음파 처리하였다. 별도로, 수성 상은 19.5 g의 TWEEN®80을 뉴클레아제가 없는 물에서 제조된 10 mM 시트르산나트륨 완충액 500 ml에 용해시켜 제조하였다. 수성 상 96 ml를 별도의 유리병으로 옮기고, 65 °C로 30분 동안 가열하였다. 따뜻한 오일 상을 따뜻한 수성 상에 첨가함으로써 오일 상을 96 ml의 수성 상과 혼합하였다.

[0239] 동적 광산란(Malvern Zetasizer Nano S)에 의해 측정된 z-평균 유체역학적 직경이 다분산 지수(PDI) 0.1 내지 0.3으로 40 내지 80 nm에 도달할 때까지, 혼합물을 VWR®200 균질화기(VWR International)를 사용하여 에멀전화하고, 생성된 미가공 에멀전을 30,000 psi에서 F12Y 75µm 다이아몬드 상호작용 챔버 및 보조 H30Z-200µm 세라믹 상호작용 챔버가 장착된 M110P 마이크로플루다이어저(Microfluidics)를 통과시켜 가공하였다. 이후 미세유동화된 지질 담체 조성물(무기 코어 없음)을 200 nm 기공-크기 폴리에테르설폰 (PES) 필터로 말단 여과하고, 2 내지 8℃에서 보관하였다. 이후 DOTAP 및 스쿠알렌 농도를 RP-HPLC로 측정하였다.

[0240] **실시예 12: 본원에 기재된 나노입자를 생성하기 위한 예시적인 기술 및 재료**

[0241] 뮤린 검정에서, C57BL/6 마우스를 아래 표 6에 기재된 바와 같이 접종하고, 그 후 혈청에서 분비된 배아 알칼리 포스파타제 (SEAP) 수준을 측정하였다. 본 실시예에서 사용된 재료들의 요약을 표 5에 제공한다.

[0242] 표 5. 재료

설명	농도	온도/위치
SEAP를 인코딩하는 DNA (서열번호 39에 기재된 DNA 서열)	5 mg/mL	-20°C
SEAP를 인코딩하는 repRNA	2217 µg/mL	-80°C
지질 담체 제형	30 mg DOTAP/mL	4°C

[0243]

표 6. 처리군

그룹	n	제형	DNA/RNA-SEAP	RNA 복용량 [μg]	DNA 복용량 [μg]	N:P	주사 부피 [μL]
1	5	네이키드 (Naked)	DNA-SEAP		20	해당 없음	50
2	5	지질 담체	DNA-SEAP		10	15	50
3	5	지질 담체	DNA-SEAP		10	7.5	
4	5	지질 담체	DNA-SEAP		20	15	
5	5	지질 담체	DNA-SEAP		20	7.5	
6	5	지질 담체	RNA-SEAP	1		15	50
7	5	미글리올 + 지질 담체	RNA-SEAP	1		15	50

7개의 상이한 제형을 제조하고, 7개의 처리군(그룹 1 내지 7)에 걸쳐 근육내로 투여하였다. DNA-SEAP 또는 RNA-SEAP을 표 7에 기재된 부피에 따라 희석하여 그룹 1 내지 7에 대한 제형을 제조하였다.

표 7. 제형 제조; RNA/DNA 희석

그룹	DNA- 또는 RNA-SEAP	DNA 또는 RNA [μL]	40% 수크로오스 [μL]	물 [μL]	전체 [μL]
1	DNA-SEAP	40.0	125.0	85.0	250.0
2	DNA-SEAP	20.0	0.0	230.0	250.0
3	DNA-SEAP	20.0	0.0	230.0	250.0
4	DNA-SEAP	40.0	125.0	85.0	250.0
5	DNA-SEAP	40.0	0.0	210.0	250.0
6	RNA-SEAP	4.5	0.0	245.5	250.0
7	RNA-SEAP	4.5	0.0	245.5	250.0

지질 담체와 복합체화되기 전에 희석된 DNA 또는 RNA의 농도는 다음과 같았다(NanoDrop spec으로 측정): 그룹 1, 4 및 5는 약 820 μg/ml DNA를 함유하고, 그룹 2 및 3은 약 480 μg/ml DNA를 함유하고; 그룹 6 및 7은 약 43 μg/ml RNA를 함유하였다.

그룹 1 내지 7에 대한 제형을 아래 표 8에 기재된 바와 같이 100 mM 시트르산염으로 희석하였다.

[0251] 표 8. 지질 담체 제형의 희석

그룹	제형	지질 담체 [μl]	40% 수크로오스 [μl]	100 mM 시트르산 [μl]	물 [μl]	전체 [μl]
1	네이키드(Naked)	0	0	30	270	300
2	지질 담체	120	150	30	0	300
3	지질 담체	60	150	30	60	300
4	지질 담체	240	0	30	30	300
5	지질 담체	120	150	30	0	300
6	지질 담체	12	150	30	108	300
7	미글리올 + 지질 담체	12	150	30	108	300

[0252]

[0253] 상기 제형을 250 μl 희석된 지질 담체를 250 μl 희석된 DNA 또는 RNA에 첨가함으로써 복합체화하였다. 생성된 복합체화된 제형을 얼음 상에서 적어도 30분 동안 배양하였다. 표 9는 검정을 위한 실험 일정을 기재한다.

[0254] 표 9. 실험 일정

일차	절차	비고
0	모든 접종	없음
4	채혈	그룹 4 는 털이 헝클어져 있었고, 한 마리의 쥐는 수척해 있었다(수집 중에 사망함). 케이지 안에 Hydropaque 를 넣었다
6	채혈	없음
8	채혈	없음
11	채혈	없음
14	채혈	없음

[0255]

[0256] 마우스를 일정한 간격으로 채혈하고 혈청을 즉시 제조하고 SEAP 활성에 대한 분석 전까지 -80℃로 보관하였다.

[0257] 혈청 내 SEAP 수준을 평가하기 위해, 모든 혈청 샘플을 동시에 해동시키고 SEAP 검출을 수행하였다. 도 7a 내지 7f는 지질 담체-제형화된 DNA SEAP의 다양한 반복으로 근육내 주입된 BALB/c 마우스에서의 SEAP 수준을 도시한다. 마우스를 일정한 간격으로 채혈하고, 혈청을 제조하고, SEAP 검정에 의한 분석 전까지 보관하였다. 데이터는 평균과 SE로 표시한다(n = 그룹당 5).

[0258] 도 7a 내지 7f로부터 알 수 있는 바와 같이, 지질 담체 제형은 DNA 단독 전달 보다, 특히 주사 후 6일 후에, 표적 단백질 생성을 돕는다. 추가로, 데이터는 미글리올을 포함하는 것이 미글리올이 결여된 지질 담체 제형보다 RNA 레플리콘으로부터의 단백질 생성을 향상시킨다는 것을 나타낸다.

[0259] 실시예 13: 추가의 나노입자 제형

[0260] 추가의 나노입자 제형을 아래 표(표 10 및 표 11)에 따라 생산하였다. 제1 실시예에서, mRNA는 VEEV 레플리콘 mRNA 백본과 함께 SARS-CoV-2 마이크론 변이체 스파이크 단백질 B.1.1.529을 인코딩하는 서열을 포함한다(서열 번호 31). 제2 실시예에서, mRNA는 VEEV 레플리콘 mRNA 백본과 함께 SARS-CoV-2 스파이크 B.1.351-PP-D614G RNA 서열을 인코딩하는 서열을 포함한다(서열번호 27).

표 10. mRNA 백신 제형

복용 형태:	IM 투여 경로에 대한 주사용 용액		
조성물:	각각의 0.5 ml 바이알은 다음을 포함:	양	농도 (mg/ml)
	mRNA	25 mg	0.05
	DOTAP	0.75 mg	1.5
	철 옥사이드 나노입자	0.005 mg	0.01
	스쿠알렌	0.94 mg	1.88
	소르비탄 모노스테아레이트	0.93 mg	1.86
	폴리소르베이트 80	0.93 mg	1.86
	수크로오스 IP	50 mg	100
	시트르산 모노하이드레이트	1.05 mg	2.1
	주사용 물	0.5ml 가 되도록 필요한 만큼	

표 11. 동결건조된 mRNA 백신 제형

복용 형태:	동결건조된 분말			
조성물:	각각의 5 복용량 바이알은 다음을 포함:	양	농도 (mg/ml)	대략적인 건조 중량 %
	mRNA	50 mcg	0.02	0.02
	DOTAP	1.5 mg	0.6	0.57
	스쿠알렌	1.88 mg	0.752	0.72
	소르비탄 모노스테아레이트	1.86 mg	0.744	0.71
	폴리소르베이트 80	1.86 mg	0.744	0.71
	수크로오스 IP	250 mg	100	95.3
	시트르산 모노하이드레이트	5.25 mg	2.1	2
	주사용 물(재구성용)	2.5 ml		

실시예 14: 자가-복제 mRNA 구조

베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV) TC-83의 5' 및 3' UTRs 및 비구조적 유전자에 이어 T7 프로모터를 인코딩하는 플라스미드를 표준 DNA 합성 및 클로닝 방법을 사용하여 생성하였다. VEEV 레플리콘 mRNA 백본을 서열번호 20에 기재한다.

실시예 15: 비인간 영장류에서의 SARS-CoV-2 중화 항체 및 T 세포 반응을 위한 알파바이러스-유래 레플리콘 RNA 백신

repRNA-CoV2 S 단백질 백신과 조합된 NP-1 내지 NP-31의 면역원성 및 안전성을 돼지꼬리마카크(pigtail macaques)에서 평가한다. RNA 레플리콘을 분해로부터 보호하기 위해, 소수성 스쿠알렌 코어 내의 무기 초상자성 철 옥사이드(SPIO) 나노입자로 구성된 NP-1을 제형 안정성을 향상시키기 위해 사용한다. 레플리콘 RNA(서열번호 1 내지 8)를 NP 제형과 복합체화하였다. 돼지꼬리마카크를 백신에 대한 반응을 테스트하기 위해 사용한다. 혈액을 기준선(2 주 또는 1 주), 및 주 백신화 후 10일, 14일, 28일, 및 42일에 수집한다. 또한 혈액을 50 µg 백신화된 동물에서 부스트 후 10일(주 백신화 후 38일)에 수집된다. 혈청 및 혈장을 수집하고, PBMC를 전혈로부터 분리한다. 동물은 채혈 또는 백신화 전에 케타민(Ketaset®Henry Schein)의 근육내 주사(10 mg/kg)로 진정된다. 50 µg 백신을 0 주 및 4 주에 하나의 250 µl 주사로 대퇴 사두근에 근육내 투여한다. 백신 제형 및 농도의 일관성을 유지하기 위해, 0 주에 250 µg 백신은 5개의 근육내 주사 부위, 2개의 우측 사두근, 1개의 좌측 사두근, 및 1개의 좌측 및 우측 삼각근에 각각 250 µl 주사제를 점중함으로써 근육내 투여한다. 모든 주사 부

위는 국소 반응성의 징후가 있는지 주사 후 모니터링된다. 항원-특이적 항체 반응과 함께 혈청 화학성분 및 전체 혈구 수를 평가한다.

[0269] 마취된 마카크의 정맥 천자(venipuncture)로 혈액을 채취한다. 항원-특이적 IgG, IgG1, IgG2a, 및 IgG2c 반응을 포획 항원으로서 재조합 SARS-CoV-2 S를 사용하는 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 검출한다. 또한 백신 조성물이 SARS-CoV-2 감염에 대한 항체 반응을 유도할 수 있는지를 결정하기 위해 SARS-CoV-2 중화 검정을 수행한다. 마카크에서의 면역 반응을 IFN- γ ELISpot 검정 및 세포내 사이토카인 염색에 의해 모니터링한다. 다중 매개변수 유동 세포 분석법을 펩티드 자극 PBMC를 사용하여 T-세포 면역 반응을 결정하기 위해 사용한다. S-특이적 CD4+ 또는 CD8+ T 세포를 면역화 전후로 스크리닝한다.

[0270] **실시예 16: 마우스에서의 동결건조된 COVID 백신의 평가**

[0271] 레플리콘 RNA 인코딩된 SARS-CoV-2 스파이크 항원 서열을 갖는 동결건조된 NP-1의 활성, 재구성된 백신의 물리화학적 특성, 효능 및 면역원성을 분석하기 위해 다음을 수행하였다. 간략히, 표 12의 재료를 이용하였다.

[0272] 표 12. 재료

명칭	스톡 농도
NP-1	30 mg/ml (DOTAP 농도 측정)
NP-7	30 mg/ml (DOTAP 농도 측정)
repRNA-CoV2-스파이크(야생형) VEE-S-v5 델타 ("WT-S")	1687 μ g/ml
repRNA-CoV2-스파이크(델타) VEE-nCoV19-S-델타.AY1-S2P-wtFur ("델타-S")	783 μ g/ml
수크로오스 (EMD, Millipore)	----
시트르산나트륨 (Teknova)	1M

[0273]

[0274] **제형 복합체의 제조.** 지질 나노입자/RNA 복합체의 조성물을 아래 표 13에 나타낸 바와 같이 본 검정에서 제조하였다. NP-1 또는 NP-7 및 repRNAs를 15의 N-대-P의 비로 복합체화시켜 50 mg/ml 또는 100 mg/ml ("2X" 재료)의 농도, 및 10% 또는 20% w/v 수크로오스 함량의 최종 repRNA를 각각 수득하였다. 10% 수크로오스 (50 mg/ml repRNA)를 갖는 복합체화된 재료는 5 mM 시트르산나트륨을 함유하였고, 20% 수크로오스 (100 mg/ml repRNA)를 갖는 복합체화된 재료는 10 mM 시트르산나트륨을 함유하였다. 복합체를 2 ml 멸균, 탈열, 베이킹된 바이알에 채웠다. 10% 수크로오스를 갖는 복합체를 바이알 당 0.7 ml로 채웠고, 20% 수크로오스를 바이알 당 0.35 ml로 채웠다. 이후 바이알을 동결건조하여 보관 또는 액체 형태로 보관하였다. 보관 온도는 1주일 동안 25°C 또는 42°C였다. 조성물 당 동결건조 및 액체 바이알의 양은 표 13에 요약하였다.

[0275] 표 13. 제형 및 특성

설명	N:P	DOTAP [μ g/ml]	RNA [μ g/ml]	바이알 당 부피 [ml]	동결건조 바이알	액체 바이알
10% 수크로오스 중의 NP-1 + WT-S	15	1500	50	0.7	8	6
10% 수크로오스 중의 NP-1 + Delta-S	15	1500	50	0.7	2	0
20% 수크로오스 중의 NP-1 + WT-S	15	3000	100	0.35	8	0
20% 수크로오스 중의 NP-1 + Delta-S	15	3000	100	0.35	2	0
10% 수크로오스 중의 NP-7 + WT-S	15	1500	50	0.7	8	6

[0276]

[0277] 동결건조 주기. 불활성 기체 충전 및 마개 기능이 있는 SP VirTis Advantage Pro 트레이 및 배치 동결 건조기를 사용하였다. 동결 건조 사이클의 요약은 아래 표 14에 나타낸다. 주기 종료 후, 바이알을 48 torr의 질소로 다시 채우고 마개를 닫은 후, 실압으로 평형화하였다.

[0278] 표 14. 조건

시간 [시간]	온도 [°C]	압력 [mT]	비고
0	5	760	5°C 로 예비-냉각된 선반
0.5	5	760	동결
2	-50	760	
2.5	-50	50	비우기
3	-30	50	1 차 건조
20.5	-30	50	
22.5	25	50	2 차 건조
24	25	50	

[0279]

[0280] 조건 그룹. 본 검정에서 분석된 14개의 그룹의 요약은 아래 표 15에 제공한다. 보관 컬럼에 표시된 바와 같이, 그룹 1 및 4는 백신 제조를 위한 표준 프로토콜과의 비교를 위한 양성 대조군으로서 작용하도록 새로 제조하였다.

[0281] 표 15. 조건

그룹	제형	RNA	수크로오스 [% w/v]	형태	보관 [온도/시간]
1	NP-1	WT-S	10	액체	생(Fresh)
2	NP-1	WT-S	10	액체	25C/1 주
3	NP-1	WT-S	10	액체	42C/1 주
4	NP-7	WT-S	10	액체	생(Fresh)
5	NP-7	WT-S	10	액체	25C/1 주
6	NP-7	WT-S	10	액체	42C/1 주
7	NP-1	WT-S	10	동결건조	25C/1 주
8	NP-1	WT-S	10	동결건조	42C/1 주
9	NP-1	WT-S	20	동결건조	25C/1 주
10	NP-1	WT-S	20	동결건조	42C/1 주
11	NP-7	WT-S	10	동결건조	25C/1 주
12	NP-7	WT-S	10	동결건조	42C/1 주
13	NP-1	델타-S	10	동결건조	25C/1 주
14	NP-1	델타-S	20	동결건조	25C/1 주

[0282]

[0283] 면역원성 검정(Immunogenicity assay). 항-스파이크 IgG 반응의 유도를 6 내지 8주령의 암컷 C57B1/6 마우스에서 평가하였다. 5마리의 마우스 그룹 크기를 사용하였다. 그 일정을 표 16에 나타낸다.

[0284] 표 16. 면역원성 일정

날짜	일차	절차
21년 8월 23일	-7	동결건조
21년 9월 1일	0	IM 경로에 의한 면역
21년 9월 15일	14	채혈
21년 9월 29일	28	채혈
21년 10월 8일	37	마우스 희생

[0285]

[0286] 25℃ 또는 42℃ 안정성 챔버에서 1주일간 보관 후, 동결건조된 나노입자/RNA 복합체를 0.7 ml 멸균 milliQ 물에 재구성하고, 어떠한 입자도 육안으로 보이지 않을 때까지 부드럽게 돌려주었다. 표 15에 나타난 그룹 지정으로, 복합체의 입자 크기(z -평균) 및 크기 분포(PDI)를 측정하여 도 8에 요약하였다. 새로 제조된 NP-1/WT-S 복합체 (그룹 1)의 입자 크기 및 PDI는 각각 76.8 nm 및 0.223이었다. 재구성 후, 동결건조된 샘플(그룹 7 내지 14)은 평균 45%(+/-11%)만큼 성장하였다. 그룹 1과 관련된 z -평균의 % 변화 요약은 표 17에 포함된다.

[0287] 표 17. z -평균의 백분율 % 변화

그룹 #	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
그룹 1과 비교하여 z -평균 % 변화	2%	0%	15%	-4%	-1%	30%	42%	59%	53%	48%	33%	41%	55%

[0288]

[0289] 페놀-클로로포름 추출된 repRNA의 아가로스 겔 전기영동. 10% 수크로오스 또는 20% 수크로오스 중의 NP-1/repRNA 및 NP-7 + repRNA의 액체 제형을 NP-1/repRNA 및 NP-7 + repRNA에서 1주 동안 보관하였고, 각각 repRNA 생성물의 부분 또는 완전 분해되도록 하였다(테이터는 표시되지 않음). NP-1/repRNA 및 NP-7 + repRNA에서의 1주 보관 후, 10% 수크로오스 또는 20% 수크로오스 중의 NP-1/repRNA 및 NP-7 + repRNA의 동결건조는 repRNA를 온전히 보존하였다(테이터는 표시되지 않음).

[0290] 효능 검정(Potency Assay). 25℃에서 1주일 동안 보관된 10% 수크로오스 중의 동결건조된 NP-1/WT-S는 형질주입된 BHK 세포에서 스파이크 단백질의 복용량-의존적 발현을 생성하였다. 발현 프로파일은 새로 복합체화된 NP-1/WT-S와 유사했다. 42℃에서 10% 수크로오스 중의 동결건조된 NP-1/WT-S의 1주일 보관은 시험관내 단백질 발현을 상당히 감소시켰다. 25℃ 또는 42℃에서 1주일 동안 보관된 10% 수크로오스 내 액체 NP-1/WT-S는 BHK 세포에서 스파이크 단백질을 생성하지 않았다(테이터는 표시되지 않음).

[0291] ELISA에 의한 항-D614G 스파이크 IgG 반응. 혈청 항-D614G 스파이크 IgG 수준을 아래 도 9A 및 9B에서 나타난 바와 같이 각각 주-백신화 후 14일 및 28일에 평가하였다. 마우스 혈청을 1:40(14일) 또는 1:200(28일) 희석에서 항-D614G 스파이크 ELISA로 분석하였다. $\mu\text{g/ml}$ 단위의 혈청 IgG 수준을 마우스 IgG 표준의 공지된 농도에 의해 생성된 4 매개변수 로지스틱 (4PL) 표준 곡선으로부터 보간하였다.

[0292] 주 백신화 후 28일 항-D614G IgG 반응. 25℃에서 1주 후에, 10% 수크로오스 중의 액체 NP-1/WT-S는 새로 제조된 NP-1/WT-S 양성 대조군과 비교하여 항-스�파이크 IgG에서 통계적으로 상당한 감소를 보였다. 25℃에서 1주일 동안 보관된 10% 수크로오스 중의 새로 제조된 NP-1/WT-S 및 동결건조된 NP-1/WT-S 간의 평균 IgG 수준에는 상당한 차이가 없었다.

[0293] 42℃에서 1주 후, 10% 수크로오스 중의 동결건조된 NP-1/WT-S는 100% 혈청전환을 유도하였으나 평균 IgG 수준은 새로 제조된 NP-1/WT-S와 비교하여 상당히 감소하였다. 면역화-후 28일에 요약 평균 +/- 표준 편차 IgG 농도 테이터는 새로 제조된 NP-1/WT-S 양성 대조군과 비교하여 일반적인 일원배치 분산 분석(ANOVA)에 의해 결정된 p -값을 포함하며, 표 18에 표시한다. $P < 0.05$ 는 통계적으로 상당한 차이로 간주한다.

[0294] 표 18. 1:200 혈청 희석에서의 평균 IgG

그룹	제형	RNA	수크로오스 [% w/v]	상태	보관 온도 및 시간	1:200 혈청 희석액에서의 28 일차 평균 IgG [μ g/ml]	SD [μ g/ml]	그룹 1 과 비교한 P-값
1	NP-1	WT-S	10	액체	생(Fresh)	30.38	12.29	해당 없음
2	NP-1	WT-S	10	액체	25C/1 주	0.17	0.23	0.0014
3	NP-1	WT-S	10	액체	42C/1 주	0.02	0.02	0.0013
4	NP-7	WT-S	10	액체	생(Fresh)	25.69	16.45	0.9990
5	NP-7	WT-S	10	액체	25C/1 주	8.47	15.99	0.0385
6	NP-7	WT-S	10	액체	42C/1 주	0.00	0.00	0.0013
7	NP-1	WT-S	10	동결 건조	25C/1 주	27.44	14.68	0.9994
8	NP-1	WT-S	10	동결 건조	42C/1 주	7.34	10.63	0.0257
9	NP-1	WT-S	20	동결 건조	25C/1 주	9.07	6.41	0.0474
10	NP-1	WT-S	20	동결 건조	42C/1 주	10.56	11.25	0.0777
11	NP-7	WT-S	10	동결 건조	25C/1 주	27.53	24.96	0.9994
12	NP-7	WT-S	10	동결 건조	42C/1 주	5.33	2.68	0.0121
13	NP-1	델타-S	10	동결 건조	25C/1 주	25.83	6.66	0.9990
14	NP-1	델타-S	20	동결 건조	25C/1 주	28.25	5.60	0.9996

[0295]

[0296] 새 제형 및 동결건조된 제형 비교. 주 면역화 후 28일에 혈청 내 항-D614G 스파이크 IgG 농도를 도 10에 나타내었다. 평균 IgG 값 간의 통계적 차이는 Dunnett의 다중 비교 시험과 함께 일반적인 일원배치 분산분석(ANOVA)에 의해 결정하였다. 모든 그룹은 10% 수크로오스 중의 새로 제조된 NP-1/RNA와 비교하였다. 25℃에서 7일 동안 보관된 10% 수크로오스 중의 새로 제조된 NP-1/RNA와 동결건조된 NP-1/RNA 사이에 상당한 차이가 나타나지 않았다. 42℃에서, 10% 또는 20% 수크로오스 중의 동결건조된 NP-1/RNA는 새로 제조된 NP-1/RNA에 비해 상당히 낮은 항-스�파이크 IgG를 유도하였다. 25℃ 또는 42℃에서 보관된 20% 수크로오스 중의 동결건조된 NP-1/RNA는 새로 제조된 NP-1/WT-S보다 상당히 낮은 IgG를 유도하였다. 25℃에서 보관된 10% 또는 20% 수크로오스 중의 동결건조된 NP-1/델타-S는 새로 제조된 NP-1/WT-S와 유사한 평균 IgG(통계적으로 유의하지 않음)를 유도하였다.

[0297]

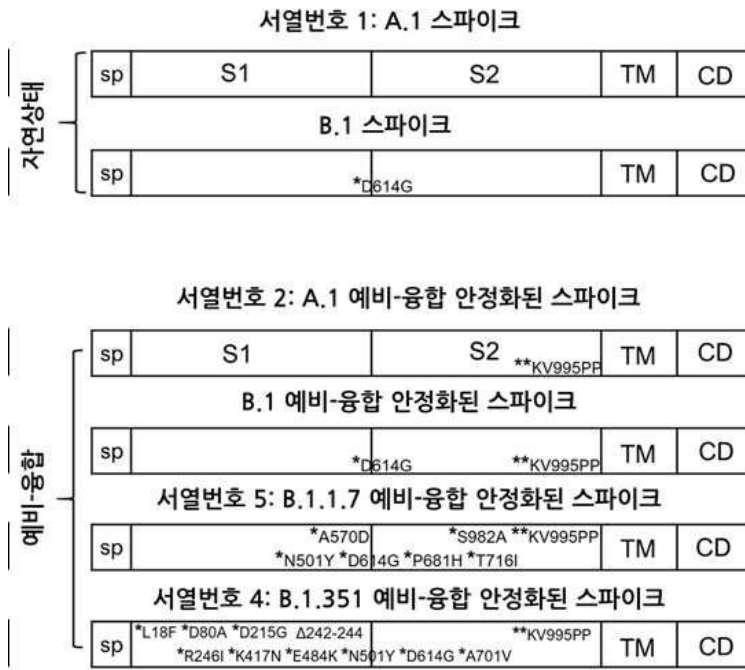
서열목록

[0298]

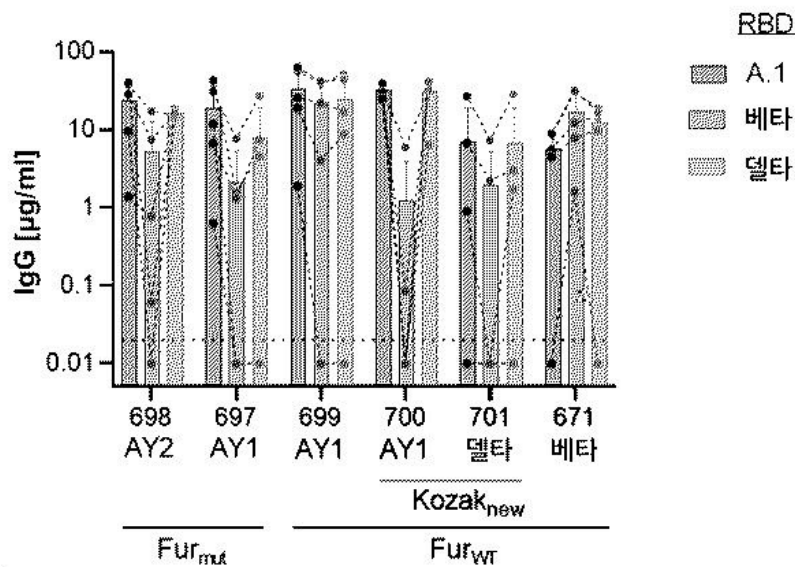
아래 서열(서열번호 24 내지 31)은 다음과 같은 벡터 백본 및 항원 오픈 리딩 프레임을 나타내기 위해 포맷된다: 소문자는 VEEV 레플리콘 백본 서열을 나타내고; 대문자는 스파이크 오픈 리딩 프레임을 나타내고; 굵은 글자는 시작 코돈을 나타내고; 밑줄 글자는 부모 우한 스파이크 서열에 대해 돌연변이된 코돈을 나타낸다.

도면

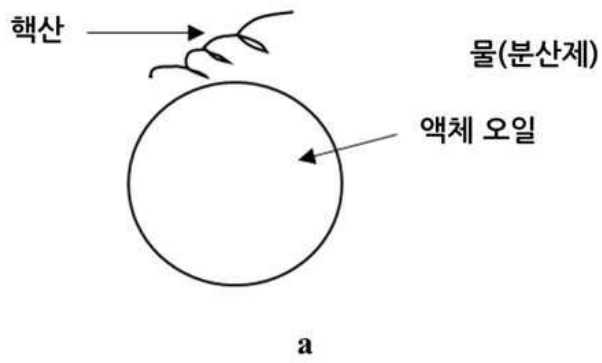
도면1



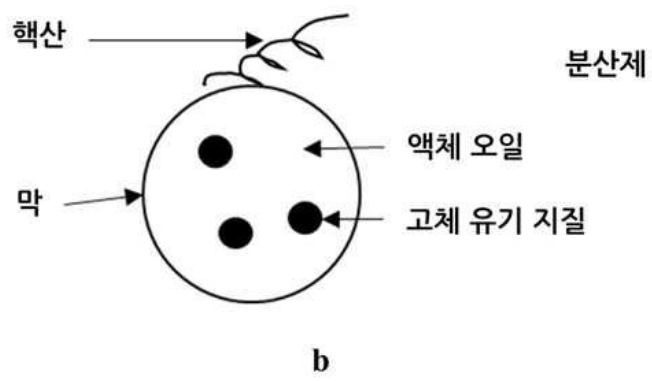
도면2



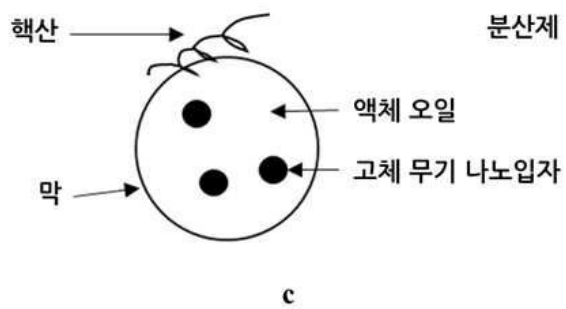
도면3a



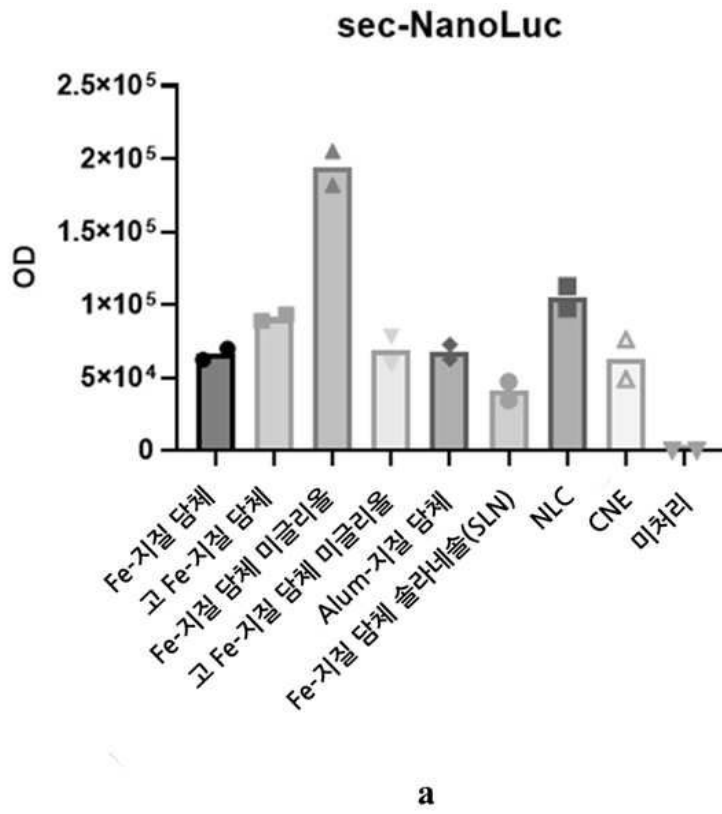
도면3b



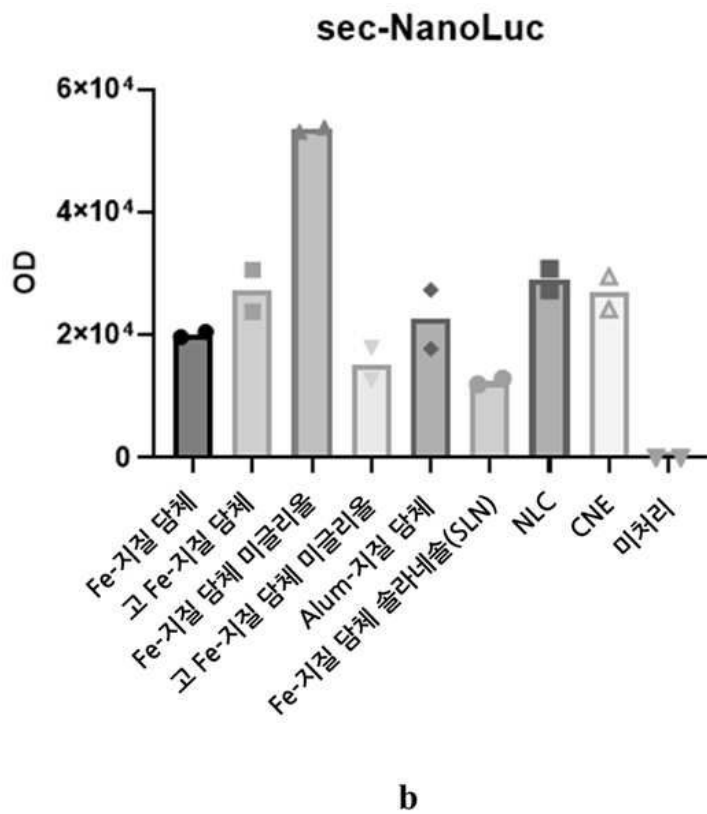
도면3c



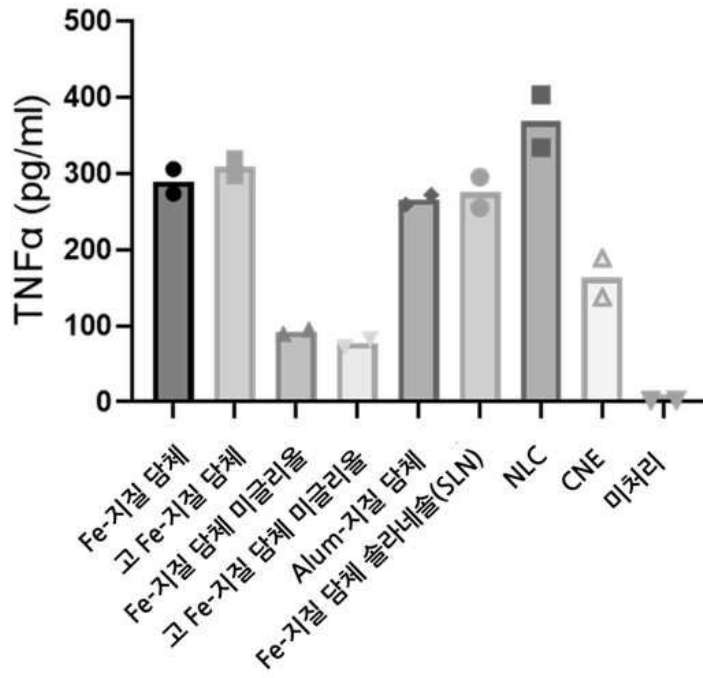
도면4a



도면4b

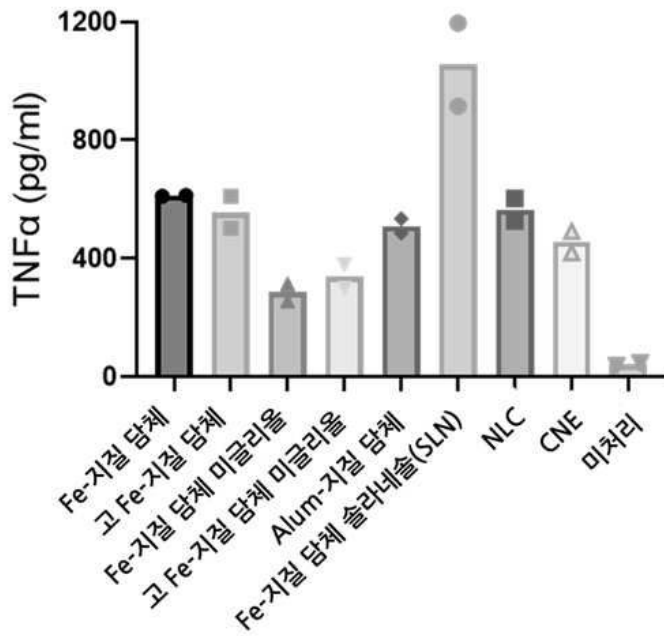


도면5a



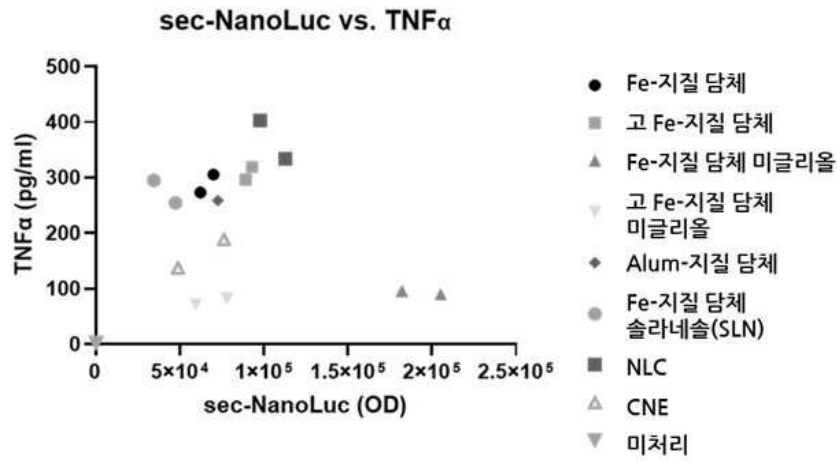
a

도면5b



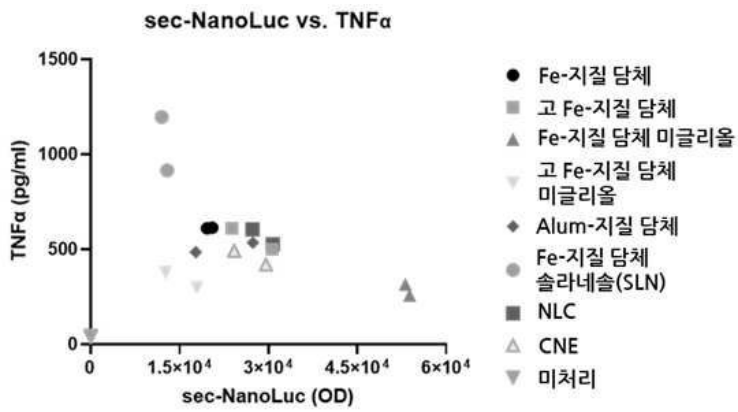
b

도면6a



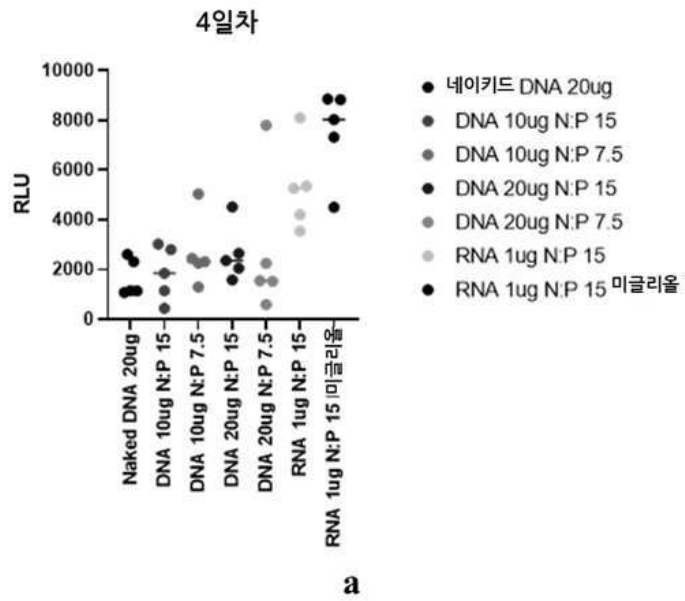
a

도면6b

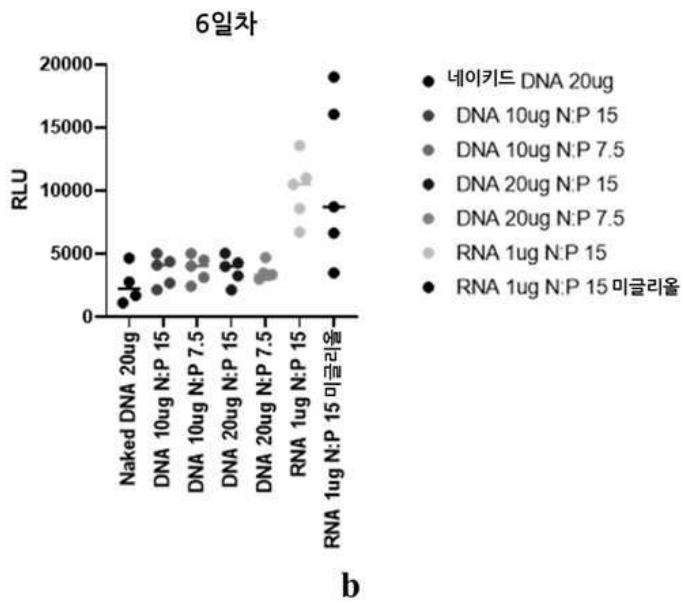


b

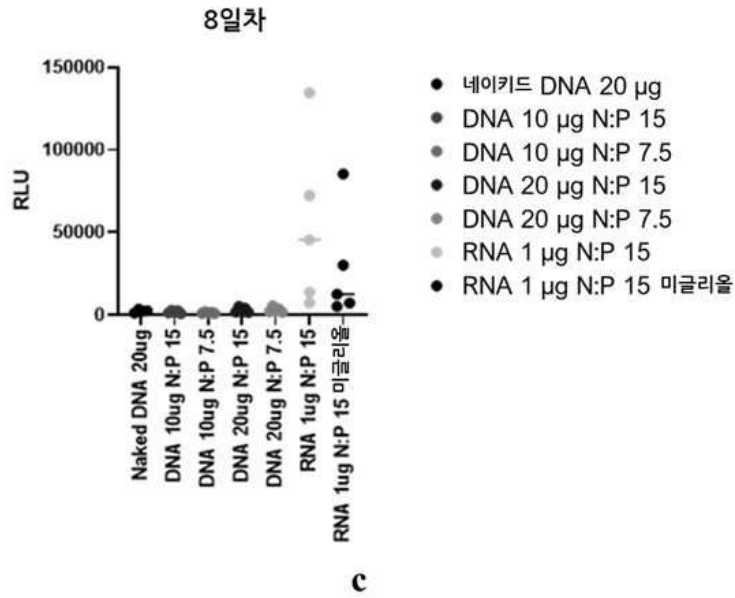
도면7a



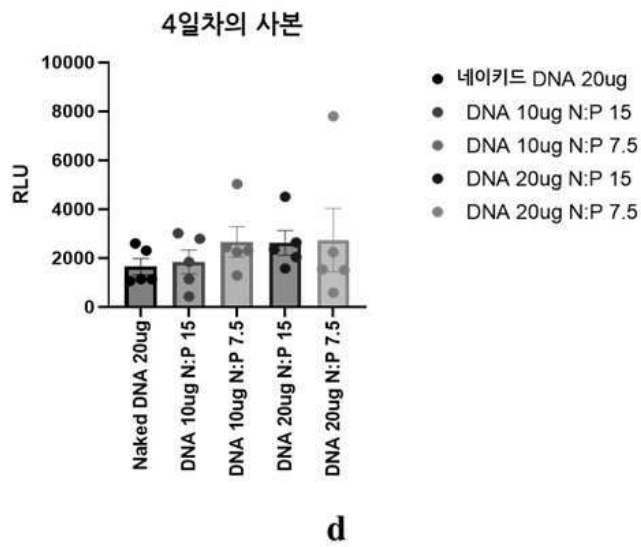
도면7b



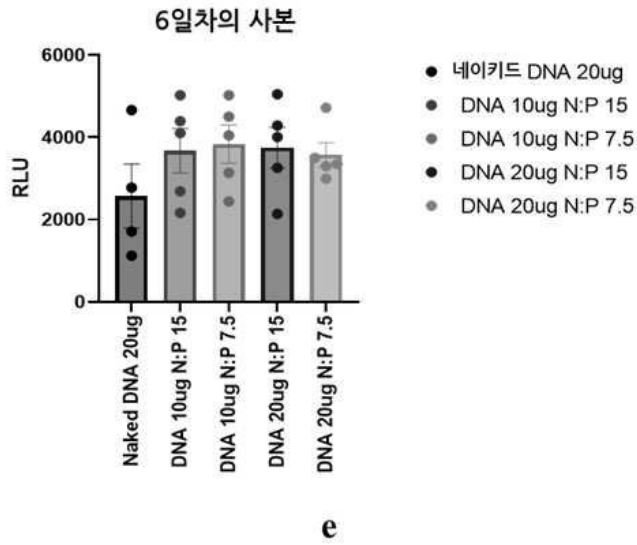
도면7c



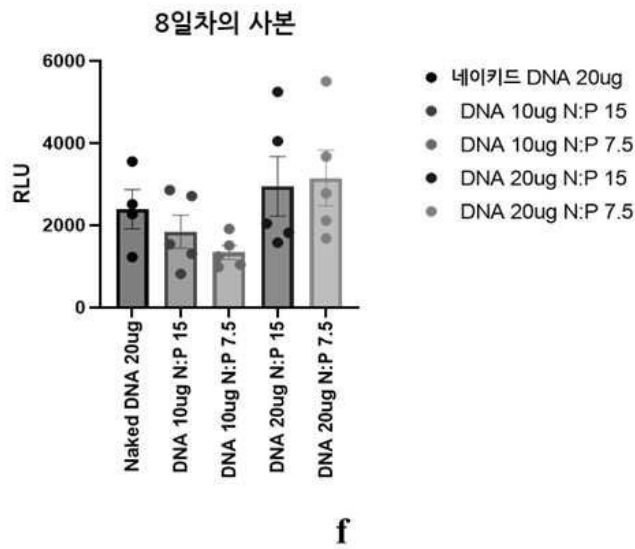
도면7d



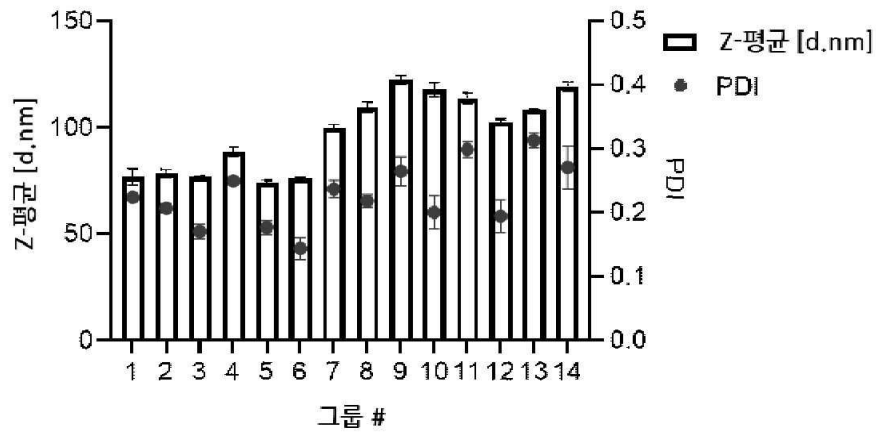
도면7e



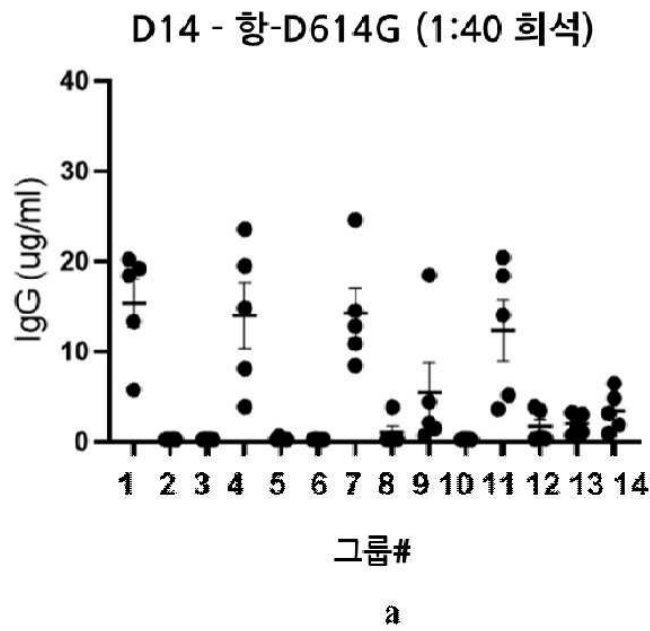
도면7f



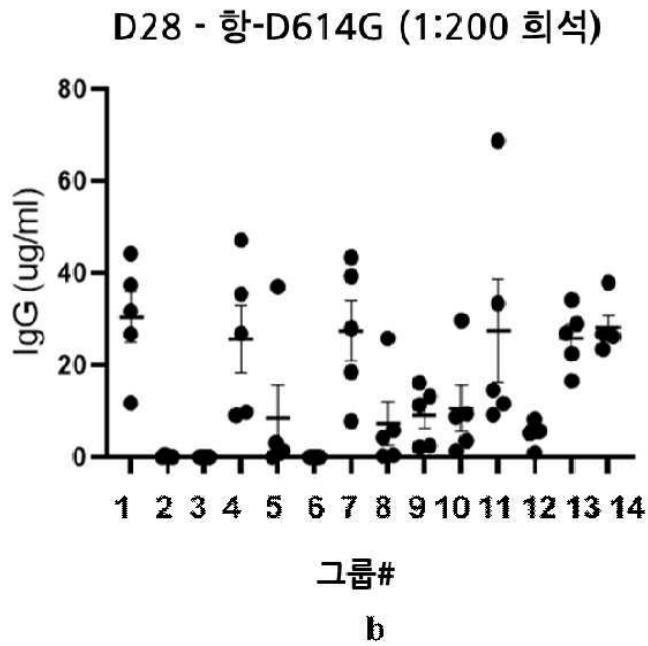
도면8



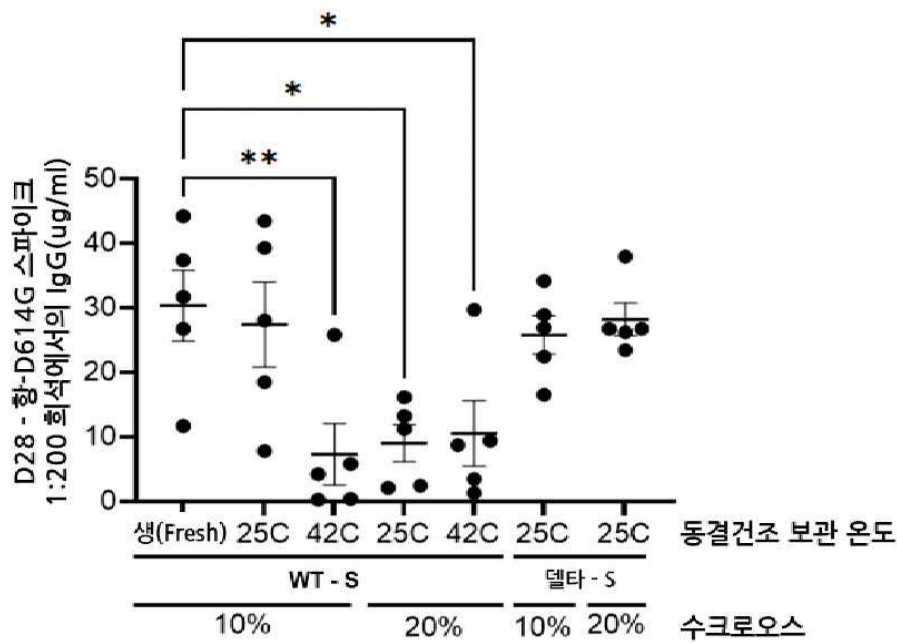
도면9a



도면9b



도면10



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> HDT BIO CORP.

<120> SARS-COV-2 RNA VACCINE COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

<130> 201953-713601

<140><141><150> 63/297,397

<151> 2022-01-07

<150> 63/247,169

<151> 2021-09-22

<160> 39

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3846

<212> RNA

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 1

auguuucugc ucacaaccaa acgcacuaug uuuguuuucc ucgugcugcu cccuuuggua 60

aguucucagu guguaaaccu gacaacacga acccaguugc cuccagcuua uaccaacuca 120

uuuacucgcg gaguauauua ucccgauaag gucuuuagaa guagcguguu gcacucuaca 180

caggauucugu ucuugcccuu cuuuaguaac guuaccuggu uucaugcaau acaugugagc 240

ggaacaaaug gaacaaaaag auuugacaau ccagugcuuc cauuuaauga ugggguuuac 300

uuugccagua ccgaaaaguc aaacauaauc cgggggugga ucuuuggaac cacuuuggac 360

ucuaagacac agucucuccu cauaguaaac aacgccacca auguugucau aaaaguaugc 420

gaauuucagu uuugcaacga ucccuuucuc gggguguaau accauaagaa uaauaaaucc 480

uggauggagu cugaguuccg gguuuauagu agugcuaaua auugcacuuu cgaauacgug 540

ucccaaccau uccucaugga ccuugagggc aaacagggga auuuuaaaaa cuugcgcgaa 600

uuugucuuua agaauaucga cggauacuuu aagaucuaau guaaacacac uccuaucaac 660

cucguucggg aucuuccca aggcuuuuc gcucucgaac ccucguaga cuugccaauu 720

gggauaaaaa ucacucgcuu ucaaacuug cuugccucc acaggagcua ccugacaccc 780

ggcgacucuu cuucugguug gaccgccggc gccgcugccu auuauugug uuaccuucag 840

ccacgaacau ucuugcucaa guauaacgag aauggcacca uuaccgacgc cgucgauugu 900

gcuuuggauc ccuugucuga aacaaaaugu accuugaagu cccuuaccgu agagaaaggc 960

auauaccaga cuuccaacuu ccgaguucag ccuacagaau ccauugugag auuuccaac 1020

aucacaaacc ucugcccuu cggugaagua uuuuaugcua cacgcucgc uucagucuau 1080

gccuggaaua ggaagcgcau aucaaaugc guggccgauu auucaguccu cuauaaauagc 1140

gcauccuua guacuuucaa gugcuacggc guuucccca ccaaacuca ugaucuuugc 1200

uucaccaacg ucuaugcuga caguuuuguc auacgaggcg acgaaguacg ccagauugcc 1260

cccgggcaga cagguaaaau ugcugauuau aauuauaaac ucccagauga cuuuacugga	1320
ugcgucauag ccuggaauuc caacaauuu gauuccaagg uuggugggaa uuauauuac	1380
cuuuauagcag uguucagaaa gaguaacuug aaaccuuug agagagacau auccaccgag	1440
auuuaccagg caggcaguac uccuuguaac ggcguugagg gauuuacug cuuuuuccu	1500
uugcaauccu auggcuuua accaacaac gggguuggcu aucaaccua ucgagugguu	1560
guccugagcu uugaacuuu gcacgcucc gccacagucu gcggaccaa aaagaguaca	1620
aaucuuuca agaauaagug cguaaaauuc aauucaaag gccuuacagg aacaggcgug	1680
cugacugagu caaacaagaa guuccugcca uuucagcagu uugggcggga uauagcagac	1740
acaacugacg cuguacgca uccucagacu uuggagacu uggacauac ucccuguucu	1800
uucggagggg uaucugucan ccccccgga acuaauacau caaauacaggu cgcuguguug	1860
uaccaaugug ucaacugcac agaaguccc guugcuauac acgcagacca gcucacccc	1920
acauggcggg uguacuac uggcucaaac guauuccaga ccagagcugg gugcuugauc	1980
ggugcugaac acguaaaca uagcuauaag ugcgauuuc ccaucggugc cgggaucugc	2040
gcuagcuau agacacagac caauuccccc cggcgagcac gaucuguagc auccagucu	2100
auuuuugccu acacuauugc auugggcgcc gagaauagcg ugcgauuuc aaauauuuc	2160
auugcauac ccaccaauu cacaauucc guaacuacag aaauacuucc aguuccaug	2220
acaaagacau caguggauug uacaauauu auaugcggag auuccacaga augucaaau	2280
uugcucuugc aguacggcuc cuucugcacc cagcucaaca gggcccuac agguauugcu	2340
gucgaacagg acaagaacac acaagaaguc uucgccaag ucaaacagau auacaaaacu	2400
ccuccauaa aggaauuug cggcuuac uuuagucaga uccuccaga cccuuaaaa	2460
ccaucuaaac gaucuuuuu ugaagaucug cuguucaaca agguacucu ugccgaugcu	2520
ggauucauu agcaauacgg ugacugccu ggugauauug cugcccgaga ucugaucugu	2580
gcccagaaau ucaacgggcu cacuguacuc ccuccacugc ucacagacga aaugauugca	2640
caguacaca gugccuguu ggcaggcaca aucacuagcg gcuggaccuu uggcgcaggu	2700
gcagcacucc aaauaccuu ugccaugcag auggccuac gguuuauagg gauaggcgug	2760
acuaaaug uccucuacga aaacaaaag uugauagcua accaaauca uucagcauc	2820
gggaagauac aggaauacu gucuaguacu gcuagugccc uugguaagcu gcaggacguu	2880
gucaaccaga augcuacg ucugaauaca uugguuagc agcucucuag uauuuuuggg	2940
gccaucucu caguacuuu ugauuuuug agccgauug acaaagugga agcugaagua	3000

cagaucgaca ggcugauaac aggccggcuc caaucccucc aaacauacgu gacacaacaa	3060
cucauacgcg cagccgaaau ccgagccagc gcuaaccugg cagcuaccaa gaugucagaa	3120
ugcguucugg gccagaguaa acgcguagau uucugcggga aaggguaacca ccugaugucc	3180
uuuccacaa cuccaccuca cggggucguc uuuuugcaug uaacauaugu acccgacaa	3240
gagaagaauu uuacuaccgc uccugccauc ugucaugacg ggaaagcuca uuuuccucgc	3300
gaaggugugu uuguaucaaa ugguacacau ugguuuguca cacagcggaa uuucuaugaa	3360
ccccagauca uuacaacuga caacacuuuu guuuccggga auugugacgu ggucauagga	3420
aucguaaaua acacuguaua ugaucuccuc caaccagagc uggacucuuu uaaagaagaa	3480
cuggauaaau auuucacaga ccacacaagu cccgacgugg accuugggga cauaaguggu	3540
auuaacgcau cugugguuaa cauucacaaag gaaucgaca gacucaacga gguggccaaa	3600
aaccugaacg aaagcuugau agaucuccag gaguugggca aguaugaaca guacauuaaa	3660
uggccauggu acauauggcu ugguuuuauc gcuggccuua ucgccaucgu aaugguuaca	3720
aucaugcugu gcugcaugac cuccugcugu ucuuguuuga aaggguuguu uucuuugguu	3780
aguuguugca aguuugacga agauauucc gaaccuguuc uuaaaggguu aaagcuucac	3840
uauaca	3846
<210> 2	
<211> 3846	
<212> RNA	
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	
<400> 2	
auguuucgc ucacaaccaa acgcacuaug uuuguuuucc ucgugcugcu cccuuuggua	60
aguucucagu guguaaaccu gacaacacga acccaguucg cuccagcuua uaccaacuca	120
uuuacucgcg gaguaauuuu ucccgaauag gucuuuagaa guagcguguu gcacucuaca	180
caggauucgu ucuugcccuu cuuuaguaac guuaccuggu uucaugcaau acaugugagc	240
ggaacaaaug gaacaaaaag auuugacaau ccagugcuuc cauuaaaga ugggguuuac	300
uuugccagua ccgaaaaguc aaacauaauc cgggggugga ucuuuggaac cacuuuggac	360
ucuaagacac agucucuccu cauaguaaac aacgccacca auguugucuu aaaaguaucg	420
gaauuucagu uuugcaacga ucccuuucuc gggguguaau accauaagaa uauuaaaucc	480
uggauggagu cugaguuccg gguuuauagu agugcuaua auugcacuuu cgaauacgug	540
uccaaccuu uccuauagga ccuugagggc aaacagggga auuuuaaaaa cuugcgcgaa	600
uuugucuuu agaauaucga cggaucuuu aagaucuaa guaaacacac uccuauaac	660

cucguucggg aucuucccca aggcuuuuu gcucucgaac cccucguaga cuugccaaau	720
gggaauaaaua ucacucgcuu ucaaacuug cuugcccucc acaggagcua ccugacaccc	780
ggcgacucuu cuucugguug gaccgccggc gccgcugccu auuauuguug uuaccuucag	840
ccacgaacau ucuugcucaa guauaacgag aauggcacca uuaccgacgc cgucgauugu	900
gcuuuggauc ccuugucuga aaaaaauugu accuugaagu cccuuaccgu agagaaaggc	960
auauaccaga cuuccaacu cccagauucag ccuacagaau ccuugugag auuuccaac	1020
aucacaaacc ucugccuuu cggugaagua uuuauugcua cacgcuucgc uucagucua	1080
gccuggaaua ggaagcgcau aucaaaugc guggccgauu auucaguccu cuauauagc	1140
gcauccuua guacuuucaa gugcuacggc guuucccca ccaaacucaa ugaucuuugc	1200
uucaccaacg ucuaugcuga caguuuugc auacgaggcg acgaaguacg ccagauugcc	1260
cccgggcaga cagguaaaa ugcugauuau aauuauaac ucccagauga cuuuacugga	1320
ugcgucauag ccuggaauuc caacaauuu gauuccaagg uggugggaa uuauauuac	1380
cuuuauagc uguucagaaa gaguaacuug aaaccauuug agagagacau auccaccgag	1440
auuuaccagg caggcaguac uccuuguaac ggcuugagg gauuuacug cuuuuuccu	1500
uugcaauccu auggcuuua accaacaac gggguuggcu aucaaccua ucgagugguu	1560
guccugagcu uugaacuuu gcacgcucc gccacagucu gcggaccaa aaagaguaca	1620
aaucuuuga agaauaagug cguaauuuu aauucaaag gccuacagg aacaggcgug	1680
cugacugagu caaacaaga guuccgcca uuucagcagu uggggcgga uauagcagac	1740
acaacugacg cugacgcga uccucagacu uggagauu uggacauac ucccuguucu	1800
uucggagggg uaucugucac cccccgga acuaauacau caaauaggu cgcuguguug	1860
uaccaaug ucaacugcac agaaguccc guugcuauac acgcagacca gcucacccc	1920
acaugcgagg uguacuac uggcucaa guauuccaga ccagagcugg gugcuugauc	1980
ggugcugaac acguaaaca uagcuauaa ugcgauauu ccaucggugc cgggaucugc	2040
gcuagcuau agacacagac caauccccc cggcgagcac gaucuguagc auccagucu	2100
auuauugccu acacuauugc auugggcgcc gagaauagcg ucgcauauu aaauauuuc	2160
auugcaauac ccaccaacu cacaauucc guaacuacag aaauacuucc aguuuccaug	2220
acaaagacau caguggauug uacaauauu auaugcgag auuccacaga augucaaau	2280
uugcucuugc aguacggcuc cuucgcacc cagcucaaca gggccuuac agguauugcu	2340
gucgaacagg acaagaacac acaagaaguc uucgccaag ucaaacagau auacaaaacu	2400

ccucccauaa aggaauuuugg cggcuucaac uuugucaga uccuccaga ccuucaaaa	2460
ccaucuaaac gaucuuuuau ugaagaucug cuguucaaca agguacacuc ugccgaugcu	2520
ggauucauaa agcaauacgg ugacugccuu ggugauauug cugcccgaga ucugaucugu	2580
gccagaaaa ucaacgggcu cacuguacuc ccuccacugc ucacagacga aaugauugca	2640
caguacacaa guggccuuu ggcaggcaca aucacuagcg gcuggaccuu uggcgcaggu	2700
gcagcacucc aaauaccuuu ugccaugcag auggccuauc gguuuauagg gauaggcgug	2760
acuaaaaug uccucuacga aaacaaaag uugauagcua accaaauca uucagcauc	2820
gggaagauac aggauucacu gucuaguacu gcuagugccc uugguaagcu gcaggacguu	2880
gucaaccaga augcucaagc ucugaauaca uugguuuagc agcucucuag uauuuuuggg	2940
gccaucucuu caguacuuua ugauuuuuug agccgauugg acccaccga agcugaagua	3000
cagaucgaca ggcuauaac aggcggguc caauccucc aaacauacgu gacacaaca	3060
cucuaacgcg cagccgaaau ccgagccagc gcuaccugg cagcuacaa gaugucagaa	3120
ugcguucugg gccagagaa acgcguagau uucugcggga aaggguacca ccugaugucc	3180
uuuccacaau cugcaccuca cggggucguc uuuuugcaug uaacauaugu acccgacaa	3240
gagaagaauu uuacuaccgc uccugccauc ugucaugacg ggaaagcuca uuuuccucgc	3300
gaaggugugu uuguaucau ugguacacau ugguuuuca cacagcggaa uuucuaugaa	3360
ccccagauc uuaacacga caacacuuu guuuccggga auugugacgu ggucuuagga	3420
aucguaaaa acacuguaa ugaucuccuc caaccagagc uggaucuuu uaaagaagaa	3480
cuggauaaa auuucagaa ccacacaagu cccgacugg accuugggga cauaaguggu	3540
auuaacgcau cuguguuua cauucaaaag gaaucgaca gacuaacga gguggccaaa	3600
aaccugaacg aaagcuugau agaucuccag gaguugggca aguaugaaca guacuuuaa	3660
uggccauggu acauauggu ugguuuuau gcuggccuua ucgccaucgu aaugguuaca	3720
aucaugcugu gcugcaugac cuccugcugu ucuuguuuga aaggguug uucuuuggu	3780
aguuguugca aguuugacga agauuuucc gaaccguuc uuaaagggu aaagcuucac	3840
uauaca	3846
<210> 3	
<211> 3846	
<212> RNA	
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	
<400> 3	
auguucugc ucacaacaa acgcacuaug uuuguuuucc ucgugcugcu ccuuuggua	60

aguucucagu guguaaaccu gacaacacga acccaguugc cuccagcuua uaccaacuca	120
uuuacucgcg gaguauauua ucccgauaag gucuuuagaa guagcguguu gcacucuaca	180
caggauucgu ucuugcccuu cuuuaguaac guuaccuggu uucaugcaau acaugugagc	240
ggaacaaaug gaacaaaaag auuugacaau ccagugcuuc cauuaaaga ugggguuuac	300
uuugccagua ccgaaaaguc aaacauaauc cgggggugga ucuuuggaac cacuuuggac	360
ucuaagacac agucucuccu cauaguaaac aacgccacca auguugucan aaaaguaugc	420
gaaauucagu uuugcaacga ucccuuucuc gggguguaau accauaagaa uaauaaaacc	480
uggauggagu cugaguuccg gguuuauagu agugcuaaua auugcacuuu cgaauacgug	540
ucccaaccau uccucaugga ccuugagggc aaacagggga auuuuaaaaa cuugcgcgaa	600
uuugucuuua agaauaucga cggauacuuu aagaucuaa guaaacacac uccuaucaac	660
cucguucggg aucuucccca aggcuuuuu gcucucgaac ccucguaga cuugccaauu	720
gggaauaaau ucacucgcuu ucaaacuuug cuugcccucc acaggagcua ccugacaccc	780
ggcgacucuu cuucugguug gaccgccggc gccgcugccu auuauuguug uuaccuucag	840
ccacgaacau ucuugcucaa guauaacgag aauggcacca uuaccgacgc cgucgauugu	900
gcuuuggauc ccuugucuga aacaaaugu accuugaagu ccuuuaccgu agagaaaggc	960
auauaccaga cuuccaaccu ccgaguucag ccuacagaau ccuuugugag auuucccaac	1020
aucacaaacc ucugcccuu cggugaagua uuuuauugcua cacgcuucgc uucagucua	1080
gccuggaaua ggaagcgau aucaaaugc guggccgauu auucaguccu cuauauuagc	1140
gcauccuua guacuuucaa gugcuacggc guuucccca ccaaacuaa ugaucuuugc	1200
uucaccaacg ucauugcuga caguuuuguc auacgaggcg acgaaguacg ccagauugcc	1260
cccgggcaga cagguaaaa ugcugauaua auuuauaaac ucccagauga cuuuacugga	1320
ugcgucuaug ccuggaauuc caacaaucuu gauuccaagg uuggugggaa uuauauuac	1380
cuuuaucgac uguucagaaa gaguaacuug aaaccauuug agagagacau auccaccgag	1440
auuuaccagg caggcaguac uccuuguaac ggcuugagg gauuuuacug cuuuuuuccu	1500
uugcaauccu auggcuuua accaacaac gggguuggcu aucaaccua ucgagugguu	1560
guccugagcu uugaacuuu gcacgcucc gccacagucu gcggacaaa aaagaguaca	1620
aaucuuuga agaauaagug gguuuuuuuc auuuucaaug gccuuacagg aacaggcgug	1680
cugacugagu caacaagaa guuccugcca uuucagcagu ugggcgggga uauagcagac	1740
acaacugacg cuguacgcga uccucagacu uggagaucu uggacauac ucccuguucu	1800

uucggagggg uaucugucau cacccccga acuaauacau caaauagggu cgcuguguug	1860
uaccaaugaug ucaacugcac agaagucccc guugcuauac acgcaggcca gcucaccccc	1920
acauggcggg uguacucaac uggcucaaac guauuccaga ccagagcugg gugcuugauc	1980
ggugcugaac acguaaacaa uagcuaugaa ugcgauauuc ccaucggugc cgggaucugc	2040
gcuagcuauac agacacagac caauuuuuuu cggcgagcac gaucuguagc aucccagucu	2100
auuauugccu acacuauugc auugggcggc gagaauagcg ucgcgauuuc aaauaaauuc	2160
auugcaauac ccaccaacuu cacaauucc guaacuacag aaauacuucc aguuuccaug	2220
acaaagacau caguggauug uacaauuguau auaugcggag auuccacaga auguucuuuu	2280
uugcucuugc aguacggcuc cuucugcacc cagcucaaca gggccuuuac agguauugcu	2340
gucgaacagg acaagaacac acaagaaguc uucgccaag ucaaacagau auacaaaacu	2400
ccuccauaa aggaauuugg cggcuucaac uuuaugucaga uccuccaga cccuucuuuu	2460
ccaucuaaac gaucauuuuu ugaagaucug cuguucaaca agguacacuc ugccgaugcu	2520
ggauucauuu agcaauacgg ugacugccuu ggugauuuug cugcccagaga ucugaucugu	2580
gcccagaaau uaacgggcu cacuguacuc ccuccacugc ucacagacga aaugauugca	2640
caguacacaa gugcccuguu ggcaggcaca aucacuagcg gcuggaccuu uggcgagggu	2700
gcagcacucc aaauaccuuu ugccaugcag auggccuauc gguuuuauug gauaggcgug	2760
acuuuuuug uccucuacga aaaccuuuug uugauagcua accaaaucaa uucagcauuc	2820
gggaagauac aggaauacu gucuaguacu gcuagugccc uugguaagcu gcaggacguu	2880
gucaaccaga augcucaagc ucugaauaca uugguuuagc agcucucua uuuuuuuggg	2940
gccaucucuu caguacuuu ugaauuuuug agccgauugg acaagugga agcugaagua	3000
cagaugcaca ggcugauaac aggcgggcuc caauccucc aaacauacgu gacacacaa	3060
cucuaacgcg cagccgaaau ccgagccagc gcuaccugg cagcuacaa gaugucagaa	3120
ugcguucugg gccagagua acgcguagau uucugcggga aaggguacca ccugaugucc	3180
uuuccacaa cugcaccuca cgggugcugc uuuuugcaug uaacauaugu acccgacaa	3240
gagaagaauu uuacuaccgc uccugccauc ugucaugacg ggaaagcuca uuuuccucgc	3300
gaaggugugu uuguaucau ugguaacau ugguuuuga cacagcggaa uuucuaugaa	3360
ccccagauca uuacaacuga caacacuuuu guuuuccggga auugugacgu ggucauagga	3420
aucguuuuac acacuguaa ugaucuccuc caaccagagc uggacucuuu uaaagaagaa	3480
cuggauuuuu auuucaagaa ccacacaagu cccgacgugg accuugggga cauaaguggu	3540

auuaacgcau cugugguuaa cauucaaaag gaaaucgaca gacucaacga gguggccaaa 3600
aaccugaacg aaagcuugau agaucuccag gaguugggca aguaugaaca guacauuaaa 3660
uggccauggu acauauggcu ugguuuuau ucgugccuua ucgccaucgu aaugguuaca 3720
aucaugcugu gcugcaugac cuccugcugu ucuuguuuga aaggguuguug uucuuguggu 3780
aguuguugca aguuugacga agaugauucc gaaccuguuc uuaaaggguu aaagcuucac 3840
uauaca 3846

<210> 4

<211> 3837

<212> RNA

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 4

auguuucugc ucacaaccaa acgcacuaug uuuguuuucc ucgugcugcu cccuuuggua 60
aguucucagu guguaaacuu cacaacacga acccaguugc cuccagcuua uaccaacuca 120
uuuacucgcg gaguauauua ucccgaauag gucuuuagaa guagcguguu gcacucuaca 180
caggaucugu ucuugcccuu cuuuaguaac guuaccuggu uucaugcaau acaugugagc 240
ggaacaaaug gaacaaaaag auuugccaau ccagugcuuc cauuuaauga ugaggguuac 300
uuugccagua ccgaaaaguc aaacauaauc cgggggugga ucuuuggaac cacuuuggac 360
ucuaagacac agucucuccu cauaguaaac aacgccacca auguugucan aaaaguauagc 420

gaauuucagu uuugcaacga ucccuuucuc gggguguaau accauaagaa uauuaaauc 480
uggauggagu cugaguuccg gguuuauagu agugcuaaua auugcacuuu cgaauacgug 540
ucccaaccau uccucaugga ccuugagggc aaacagggga auuuuaaaaa cuugcgcgaa 600
uuugucuuua agaauaucga cggauacuuu aagaucuaa guaaacacac uccuaucaac 660
cucguucggg gccuuccca aggcuuuuc gcucucgaac ccucguaga cuugccaauu 720
gggaauaaau ucacucgcuu ucaaacuug cacaucagcu accugacacc cggcgacucu 780
ucuucugguu ggaccgccgg cgccgcugcc uauuauguug guuaccuua gccacgaaca 840

uucuugcuca aguauaacga gaauggcacc auuaccgacg ccgucgauug ugcauuggau 900
cccuugucug aaacaaaaug uaccuugaag uccuuuaccg uagagaaaagg cauauaccag 960
acuuccaacu uccgaguua gccuacagaa uccaauugua gauuucccaa caucacaaac 1020
cucugcccuu ucggugaagu auuuauugcu acacgcuucg cuucagucua ugccuggaau 1080
aggaagcgca uaucaauug cguggccgau uauucagucc ucuauauag cgcauccuuc 1140
aguacuua agugcuacgg cguuuccccc accaaacua augaucuuug cuucaccaac 1200

gucuaugcug acaguuuugu cauacgaggc gacgaaguac gccagauugc ccccgggcag 1260

acagguaaca uugcugauua uaauuaaaaa cucccagaug acuuuacugg augcgucuaa 1320

gccuggaauu ccaacaauuc ugauuccaag guugguggga auuaaauua ccuuuauca 1380

cuguucagaa agaguaacuu gaaaccauuu gagagagaca uauccaccga gauuuaccag 1440

gcaggcguaa cuccuuguaa cggcguaaag ggauuuuacu gcuauuuucc uuugcaaucc 1500

uagggcuuuc aaccaacaua cggggguuggc uaucaaccu aucgaguggu uguccugagc 1560

uuugaacuuu ugcacgcucc cgccacaguc ugcggaccaaaaagaguac aaaucuuguc 1620

aagaauaagu gcguaaaauu cauuuucuuu ggccuuacag gaacaggcgu gcugacugag 1680

ucaaaacaaga aguuccugcc auuucagcag uuugggcggg auauagcaga cacaacugac 1740

gcuguacgcg auccucagac uuuggagauu uuggacauca cucuccuugc uuucggaggg 1800

guauucugua ucacccccgg aacuaauaca ucaaaucagg ugcuguguu guaccaaggc 1860

gucaacugca cagaaguccc cguugcuuaa cagcgagacc agcucacccc cacauggcgg 1920

guguacuaa cuggcucaaa cguauuccag accagagcug ggugcuugau cggugcugaa 1980

cacguaaaca auagcuaga augcgauuuu ccaucggug ccgggaucug gcguagcuau 2040

cagacacaga ccaauucucc cggcgagca cgaucuguag caucccaguc uauuuuugcc 2100

uacacuaugu cauugggcgu ggagaauagc gucgcauuu caaaauuuc uauugcaua 2160

cccaccaacu ucacaaucuc cguaacuaca gaaauacuuc caguuccau gacaaagaca 2220

ucaguggauu guacaagua uauaugcgga gauuccacag aauguucuaa uuugcucuug 2280

caguacggcu ccuucugcac ccagcucaac agggcccuua cagguaauugc ugucgaacag 2340

gacaagaaca cacaagaagu cuucgccccaa gucaaacaga uauacaaaac uccuccaua 2400

aaggauuuug gcggcuucaa cuuugucag auccucccag acccuucuaa accaucuaa 2460

cgaucuuua uugaagauu gcuguuacac aaggucacuc uugccgaugc uggauucauu 2520

aagcaauacg gugacugccu uggugauuuu gcugcccag aucugaucug ugcccagaaa 2580

uuccacgggc ucacuguacu ccuccacug cucacagacg aaugauugc acaguacaca 2640

agugcccugu uggcaggcac aaucacuagc ggucggaccu uggcgaggc ugcagcacuc 2700

caaaauccuu uuuccaugca gauggccuau cgguuuaaug ggauaggcgu gacucuuuu 2760

guccucuacg aaacacaaaa guugauagcu aaccauuua auucagcaau cgggaagaua 2820

caggauucac ugucuaguac ugcuaugucc cuugguaagc ugcaggacgu ugucaaccag 2880

aaugcucaag cucugaauac auugguuuag cagcucucua guauuuuugg ggccaucucu 2940

ucaguacuua augauauuuu gagccgauug gaccacccg aagcugaagu acagaucgac	3000
aggcugauaa caggccggcu ccaaucccuc caaacauacg ugacacaaca acucauacgc	3060
gcagccgaaa uccgagccag cgcuaaccug gcagcuacca agaugucaga augcguucug	3120
ggccagagua aacgcguaga uuucugcggg aaaggguacc accugauguc cuuuccacaa	3180
ucugcaccuc acggggucgu cuuuuugcau guaacaauug uaccgcaca agagaagaau	3240
uuuacuaccg cuccugccau cugucaugac gggaaagcuc auuuuccug cgaaggugug	3300
uuuguauca augguacaca uugguuuguc acacagcgga auuucuauga accccagauc	3360
auuacaacug acaacacuuu uguuuccggg aaugugacg uggucauagg aaucguaaa	3420
aacacugau augaucccu ccaaccagag cuggacucu uaaaagaaga acuggauaaa	3480
uauuuaaga accacacaag ucccgcgug gaccuugggg acuaagugg uauuaacgca	3540
ucugugguu acauucaaaa ggaaaucgac agacucaacg agguggccaa aaaccugaac	3600
gaaagcuuga ugaucucca ggaguugggc aaguaaac aguacauua auggccaugg	3660
uacauauggc uggcuuuau cgcuggccuu aucgccaucg uaaugguuac aaucaugcug	3720
ugcugauga ccucugcug uucuuuuug aaaggguuu guucuugugg uaguuguugc	3780
aaguugacg aagaugauuc cgaaccuguu cuuaaagggg uaaagcuca cuauaca	3837
<210> 5	
<211> 3837	
<212> RNA	
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	
<400> 5	
auguuucgc ucacaacaa acgcacuaug uuuguuuucc ucgugcugcu cccuuuggua	60
aguucucagu guguaaaccu gacaacacga acccaguugc cuccagcuua uaccaacuca	120
uuuacucgcg gaguauauua ucccgaauag gucuuuagaa guagcguguu gcacucuaca	180
caggauucgu ucuugcccu cuuuaguaac guuaccuggu uucaugcaau aagcggaaca	240
aauggaacaa aaagauuuga caauccagug cuuccauua augauggggu uuacuuugcc	300
aguaccgaaa agucaaacau aaucgggggg uggauuuug gaaccacuuu ggacucuaag	360
acacagucuc uccucauagu aaacaacgcc accaauugug ucauaaaagu augcgauuuu	420
caguuuugca acgaucccu ucucggggug uaccuaaaga auaaaaauc cuggauggag	480
ucugaguucc ggguuuauag uagugcuaau aaugcacuu ucgaauacgu gucccaacca	540
uuccuauug accuugaggg caaacagggg aaauuuuuuu acuuugcgga auuugucuuu	600
aagaauaucg acggauacuu uaagaucua aguaaacaca cuccuaucaa ccucguucgg	660

gaucuucccc aaggcuuuuc ugcucucgaa cccucguag acuugccaau ugggauaaaau	720
aucacucgcu uucaaacuuu gcuugcccuc cacaggagcu accugacacc cggcgacucu	780
ucuucugguu ggaccgccgg cgccgcugcc uauuauguug guuaccuua gccacgaaca	840
uucuugcuca aguauaacga gaauggcacc auuaccgacg ccgucgauug ugcauuggau	900
cccuugucug aaacaaaug uaccuugaag uccuuuaccg uagagaaaagg cauauaccag	960
acuuccaacu uccgaguua gccuacagaa uccauuguga gauuuccaa caucacaaac	1020
cucugcccu ucggugaagu auuuauugcu acacgcuucg cuucagucua ugccuggaau	1080
aggaagcgca uaucaaaug cguggccgau uauucagucc ucuauaaug cgcauccuuc	1140
aguacuuca agugcuacgg cguuucccc accaaacuca augaucuuug cuucaccaac	1200
gucuaugcug acaguuuugu cauacgaggc gacgaaguac gccagauugc ccccgggcag	1260
acagguaaaa uugcugauua uauuuauaaa cucccagaug acuuuacugg augcgucuaa	1320
gccuggaau ccaacaauu ugauuccaag guugguggga auuauaaaua ccuuuacga	1380
cuguucagaa agaguaacuu gaaaccuuu gagagagaca uauccaccga gauuuaccag	1440
gcaggcagua cuccuuguaa cggcguugag ggauuuuacu gcuauuuucc uuugcaaucc	1500
uauggcuuuc aaccaacuaa cgggguuggc uaucaacccu aucgaguggu uguccugagc	1560
uuugaacuuu ugcacgcucc cgccacaguc ugccgaccaa aaaagaguac aaauucuguc	1620
aagaauaagu gcguaaaauu caauuucuuu ggccuuacag gaacaggcgu gcugacugag	1680
ucaaacaaga aguuccugcc auuucagcag uuugggcggg auauagacga cacaacugac	1740
gcuguacgcg auccucagac uuuggagauu uuggacauca cucccuuguc uuucggaggg	1800
guaucugua ucacccccgg aacuaauaca ucaaaucagg ucgcuguguu guaccaaggc	1860
gucaacugca cagaagucc cguugcuua cacgcagauc agcucacccc cacauggcgg	1920
guguacuaa cuggcucaaa cguauuccag accagagcug ggugcuugau cggugcugaa	1980
cacguaaaca auagcuaua augcgauuu ccaucggug ccgggaucug gcuaagcuau	2040
cagacacaga ccaauuccca ucggcgagca cgauuguag caucccaguc uauuuuugc	2100
uacacuaugu cauugggcgc cgagaauagc gucgcauuu caaauaauc uauugcaua	2160
cccaucaacu ucacaaucuc cguaacuaca gaaauacuuc caguuuuccau gacaaagaca	2220
ucaguggauu guacaaugua uauaugcgga gauuccacag aauguucaa uuugcucuug	2280
caguacggcu ccuucugcac ccagcucaac agggcccuua cagguauugc ugucgaacag	2340
gacaagaaca cacaagaagu cuucgcccc gucaaacaga uauacaaaac uccuccaua	2400

aaggauuuug gcggcuucaa cuuuagucag auccucccag acccuucaaa accaucuaaa	2460
cgaucuuuuu uugaagauuc gcuguucaac aaggucacuc uugccgaugc uggauucauu	2520
aagcauacg gugacugccu uggugauuuu gcugcccgag aucugaucug ugcccagaaa	2580
uucaacgggc ucacuguacu ccuccacug cucacagacg aaaugauugc acaguacaca	2640
agugcccugu uggcaggcac aaucacuagc ggcuggaccu uggcgcgagg ugcagcacuc	2700
caauuaccuu uugccaugca gauggccuau cgguuuuauug ggauaggcgu gacuaaaaau	2760
guccucuacg aaaacaaaaa guugauagcu aaccauuca auucagcaau cgggaagaua	2820
caggauucac ugucuaguac ugcuaugucc cuugguaagc ugcaggacgu ugucaaccag	2880
aaugcucaag cucugaauac auugguuuag cagcucucua guaaaauugg ggccaucucu	2940
ucaguacuua augauuuuuu ggcccgaug gaccacccg aagcugaagu acagaucgac	3000
aggcugauaa caggccggcu ccaaucccuc caaacauacg ugacacaaca acucauacgc	3060
gcagccgaaa uccgagccag cgcuaaccug gcagcuacca agaugucaga augcguucug	3120
ggccagagua aacgcguaga uuucugcggg aaaggguaacc accugauguc cuuuccacaa	3180
ucugcaccuc acggggugcu cuuuuugcau guaacaauug uaccgcaca agagaagaau	3240
uuuacuaccg cuccugccau cugucaugac gggaaagcuc auuuuccucg cgaaggugug	3300
uuuguauca augguacaca uggguuugc acacagcgga auuucuauga accccagauc	3360
auuacaacuc acaacacuuu uguuuccggg aaugugacg uggucuuagg aaucguuuu	3420
aacacugau augaucccu ccaaccagag cuggacucuu uaaaagaaga acuggauaaa	3480
uauuucaaga accacacaag ucccgacgug gaccuugggg acuuagugg uauuacgca	3540
ucugugguua acuuuuuuu ggaaaucgac agacucaacg agguaggcaa aaaccugaac	3600
gaaagcuuga ugaucucca ggaguugggc aaguaaac aguacuuua auggccaugg	3660
uacauauggc uggcuuuuau cgcuggccuu aucgccaucg uauuguuac aaucaugcug	3720
ugcugcauga ccuccugcug uucuuuuug aaaggguguu guucuuugg uaguuguugc	3780
aaguugacg aagaugauuc cgaaccuguu cuuuuagggg uaaagcuca cuauaca	3837
<210> 6	
<211> 3843	
<212> RNA	
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	
<400> 6	
auguuucguc ucacaaccaa acgcacuaug uuuguuuucc ucgucugcu cccuuuggua	60
aguucucagu guguaaaccu gagaacacga acccaguugc cuccagcuua uaccaacuca	120

uuuacucgcg gaguauauua ucccgaauag gucuuuagaa guagcguguu gcacucuaca	180
caggauucugu ucuugcccuu cuuuaguaac guuaccuggu uucaugcaau acaugugagc	240
ggaacaaaug gaacaaaaag auuugacaau ccagugcuuc cauuaaaga ugggguuuac	300
uuugccagua ucgaaaaguc aaacauaauc cgggggugga ucuuugaac cacuuuggac	360
ucuaagacac agucucuccu cauagaaaac aacgccacca auguugucan aaaaguaugc	420
gaauuucagu uuugcaacga ucccuuucuc gacguguauu accauaagaa uauuaauucc	480
uggauggagu cugggguuua uaguagugcu aauaaugca cuuucgaaua cguguccaa	540
ccauuccuca uggaccuuga gggcaaacag gggaauuuua aaaacuugcg cgaauuuguc	600
uuuaagaaua ucgacggaua cuuuagauc uauaguaaac acacuccuau caaccucguu	660
cgggaucuuu cccaaggcuu uucugcucuc gaaccccucg uagacuugcc aaauuggaua	720
aaauacacuc gcuuuaaac uuugcuugcc cuccacagga gcuaccugac acccgccgac	780
ucuucucug guuugaccgc cggcgccgcu gccuauuaug uggguuaccu ucagccacga	840
acauucucug ucaaguauaa cgagaauagg accauuaccg acgccgucga uuugcauug	900
gaucccuugu cugaaacaaa auguaccuug aaguccuuua ccguagagaa aggcauauac	960
cagacuucca acuuccgagu ucagccuaca gaauccaucg uacgaauucc caacaucaca	1020
aaccucugcc cuuucgguga aguauuuauu gcuacacgcu ucgcuucagu cuaugccugg	1080
aaauaggagc gcuaaucaaa uugcguggcc gauuauucag uccucuauaa uagcgcaucc	1140
uucaguacuu ucaagugcua cggcguuuucc cccaccaaac ucaaugaucu uugcuuacc	1200
aacgucuaug cugacaguuu ugucauacga ggcgacgaag uacgccagau ugccccggg	1260
cagacaggua auauugcuga uuauauuuau aaacucccag augacuuuac uggauugcuc	1320
auagccugga auuccaaca ucuagaaucc aagguuggug ggaauuauaa uuaccguuau	1380
cgacuguuca gaaagagua cuugaaacca uuugagagag acauauccac cgagauuuac	1440
caggcaggca guaagccuug uaacggcggu gagggauuuu acugcuauuu uccuuugcaa	1500
uccuauugcu uucaaccaac aaacgggggu ggcuaucaac ccuaucagau gguuguccuc	1560
agcuuugaac uuuugcacgc ucccgccaca gucugcggac caaaaaagag uacaaucuu	1620
gucaagaaua agugcguaaa uuucauuuuc aauggccuua caggaaacagg cgugcugacu	1680
gagucuaaca agaauuuccu gccauuucag caguuuuggc gggauauagc agacacaacu	1740
gacgcuguac gcgauccuca gacuuggag aucuuggaca ucacucccug uucuuucgga	1800
gggguaucug ucaucacccc cggaacuaau acaucuuuac agguccgugu guuguaccaa	1860

ggugucaacu gcacagaagu ccccgugcu auacacgcag accagcucac cccacauagg	1920
cggguguacu caacuggcuc aaacguauuc cagaccagag cugggugcuu gaucggugcu	1980
gaacacguga acaauagcua ugaauugcga auucccaucg gugccgggau cugcgcuaagc	2040
uauacagacac agaccaauuc ccgcaggcgg gcucgcucug uagcauccca gucuauuuuu	2100
gccuacacua ugucuuuggg cgccgagaau agcgcugcga auucaauuaa uucuauugca	2160
auaccacca acuucacaau cuccguaacu acagaaauac uuccaguuuu caugacaaag	2220
acaucagugg auuguacaau guauauaugc ggagauucca cagaauuguc aaauuugcuc	2280
uugcaguacg gcuccuucug caccagcuc aacagggcac uuacagguau ugcugucgaa	2340
caggacaaga acacacaaga agucuuugcc caagucaaac agauauacaa aacuccuccc	2400
auaaaggauu uuggcggcuu caacuuuagu cagauccucc cagacccuuc aaaaccaucu	2460
aaacgaucau uuauugaaga ucugcuguuc aacaagguca cucuugccga ugcuggauuc	2520
auuaagcaau acggugacug ccuuggugau auugcugccc gagaucugau cugugcccag	2580
aaauucaacg ggcucacugu acuccucca cugcucacag acgaaugau ugcacaguac	2640
acaagugccc uguuggcagg cacaaucacu agcggcugga ccuuuggcgc aggugcagca	2700
cuccaaauac cuuuugccau gcagauggcc uaucgguuua augggauagg cgugacuaa	2760
aauguccucu acgaaaacca aaaguugaua gcuaaccaau ucaauucagc aaucgggaag	2820
auacaggauu cacugucuag uacugcuagu gcccuuggua agcugcagaa cguugucaac	2880
cagaauugcuc aagcucugaa uacauugguu aagcagcucu cuaguaauuu uggggccauc	2940
ucuucaguac uuaaugauau uuugagccga uuggaccac cugaagcuga aguacagauc	3000
gacaggcuga uaacaggccg gcuccaauc cuccaaacau acgugacaca acaacucaua	3060
cgcgagccg aaauccgagc cagcgcuac cuggcagcua ccaagauguc agaauugcuu	3120
cugggccaga guaaacgcu agauuucugc gggaaagggu accaccugau guccuuucca	3180
caaucugcac cucacggggu cgucuuuuug cauguaacau acguaccgc acaagagaag	3240
aaauuuacua ccgcuccugc caucugucua gacgggaaag cucauuuucc ucgcgaaggu	3300
guguuuguau cuaauugguac acauugguu gucacacagc ggaauuucua ugaaccccag	3360
aucauuacaa cugacaacac uuuuguuucc gggaauugug acguggucau aggauucgua	3420
aauaacacug uauaugaucc ccuccaacca gagcuggacu cuuuuaaaga agaacuggau	3480
aaauuuuca agaaccacac aagucccgac guggaccuug gggacauaag ugguauuaac	3540
gcaucugugg uuaacauuca aaaggaauc gacagacuca acgagguggc caaaaaccug	3600
aacgaaagcu ugauagaucu ccaggaguug ggcaaguaug aacaguacau uaaauggcca	3660
ugguacauau ggcuuggcuu uaucgcuggc cuuauccca ucguaauggu uacaauaug	3720

cugugcugca ugaccuccug cuguucuugu uuagaaaggu guuguucuug ugguaguugu	3780
ugcaaguug acgaagauga uuccgaaccu guucuuaagg ggguaaagcu ucacuaauaca	3840
uga	3843
<210> 7	
<211> 3843	
<212> RNA	
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	
<400> 7	
auguucugc ucacaaccaa acgcacuaug uuuguuuucc ucgugcugcu cccuuuggua	60
aguucucagu guguaaaccu gagaacacga acccaguugc cuccagcuua uaccaacuca	120
uuuacucgcg gaguauauua ucccgaauag gucuuuaaga guagcguguu gcacucuaca	180
caggauucgu ucuugcccuu cuuuaguaac guuaccuggu uucaugcaau acaugugagc	240
ggaacaaaug gaacaaaaag auuugacaau ccagugcuuc cauuuaauga ugggguuuac	300
uuugccagua ucgaaaaguc aaacauaac cgggggugga ucuuuggaac cacuuuggac	360
ucuaagacac agucucuccu cauaguaaac aacgccacca auguugucan aaaaguauagc	420
gaauuucagu uuugcaacga ucccuuucuc gacguguauu accauaagaa uaauaaaucc	480
uggauggagu cugggguuuu uaguagugcu aauaaugca cuuucgaaua cgugucccaa	540
ccauuccuca uggaccuuga gggcaaacag gggaauuuua aaaacuugcg cgaauuuguc	600
uuuaagaaua ucgacggaua cuuuagauc uauaguaaac acacuccuau caaccucguu	660
cgggaucuu cccaaggcuu uucugcucuc gaacccucg uagacuugcc aauggggaau	720
aaauacacuc gcuuucacac uuugcuugcc cuccacagga gcuaccugac acccgcgac	780
ucuucucug guuugaccgc cggcgccgcu gccuauuau uugguuaccu ucagccacga	840
acauucuuug ucaaguauaa cgagaauagg accauuaccg acgccgucga uugugcauug	900
gaucccuugu cugaaacaaa auguaccuug aaguccuuua ccguagagaa aggcuaauac	960
cagacuucca acuuccgagu ucagccuaca gaauccaucg uacgaauucc caacauacaa	1020
aaccucugcc cuuucgguga aguauuuauu gcuacacgcu ucgcuucagu cuaugccugg	1080
aaugaggaag gcuaaucaaa uugcguggcc gauuuuucag uccucuauaa uagcgcaucc	1140
uucaguacuu ucaagugcua cggcguuucc cccaccaaac ucaaugaucu uugcuucacc	1200
aacgucuaug cugacaguuu ugucauacga ggcgacgaag uacgccagau ugccccggg	1260
cagacaggua auauugcuga uuauuuuuu aaacucccag augacuuuac uggauccguc	1320
auagccugga auuccaaca ucuagauucc aagguuggug ggaauuaua uuaccguau	1380

cgacuguuca gaaagaguua cuugaaacca uuugagagag acauauccac cgagauuuac	1440
caggcaggca gaaagccuug uaacggcguu gagggauuuu acugcuauuu uccuuugcaa	1500
uccuauggcu uucaaccaac aaacggggguu ggcuaucaac ccuaucgagu gguuguccuc	1560
agcuuugaac uuugcacgc ucccgccaca gucugcggac caaaaaagag uacaaaucuu	1620
gucaagaaua agugcguaaa uuucauuuuc aauggccuua caggaacagg cgugcugacu	1680
gagucaaaca agaauuuccu gccauuucag caguuuugggc gggauauagc agacacaacu	1740
gacgcuguac gcgauccuca gacuuuggag aucuuggaca ucacucccug uucuuucgga	1800
gggguaucug ucaucacccc cggaacuaau acaucaaaucc aggucgcugu guuguaccaa	1860
ggugucaacu gcacagaagu ccccgugcu auacacgcag accagcucac cccacauagg	1920
cggguguacu caacuggcuc aaacguauuc cagaccagag cugggugcuu gaucggugcu	1980
gaacacguga acaauagcua ugaauagcga auucccaucg gugccgggau cugcgcuagc	2040
uauagacac agaccaauuc ccgcaggcgg gcucgcucug uagcauccca gucuauuuuu	2100
gccuacacua ugucuuuggg cgccgagaau agcgcugcga auucuuuuu uucuuuugca	2160
auaccacca acuuacaaau cuccguuacu acagaaauac uuccaguuuu caugacaaag	2220
acaucagugg auuguacaau guauauaugc ggagauucca cagaauuuu aaauuugcuc	2280
uugcaguacg gcuccuucug caccagcuc aacagggcac uuacagguau ugcugucgaa	2340
caggacaaga acacacaaga agucuuugcc caagucuaac agauauucaa aacuccucc	2400
auaaaggauu uugcgguu caacuuuagu cagaucucc cagaccuuc aaaaccauc	2460
aaacgaucuu uuauugaaga ucugcuguuc aacaagguca cucuugccga ugcuggauuc	2520
auuaagcaau acggugacug ccuuggugau auugcugccc gagaucugau cugugcccag	2580
aaauucaacg ggcucacugu acuccucca cugcucacag acgaaugau ugcacaguac	2640
acaagugccc uguuggcagg cacaauacu agcggcugga ccuuugcgc aggugcagca	2700
cuccaaauac cuuugccau gcagauggcc uaucgguuuu augggauagg cgugacuaa	2760
aauguccucu acgaaaacca aaaguugaua gcuuaccaa ucaauucagc aaucgggaag	2820
auacaggauu cacugucuag uacugcuagu gcccuuggua agcugcagaa cguugucaac	2880
cagaauugc aagcucugaa uacauugguu aagcagcucu cuaguuuuu uggggccauc	2940
ucuucaguac uuaauugauu uuugagccga uuggaccac cugaagcuga aguacagau	3000
gacaggcuga uaacaggccg gcuccaaucc cuccaaacau acgugacaca acaacucau	3060
cgcgagccg aaauccgagc cagcgcuuac cuggcagcua ccaagaugc agaauugcuu	3120
cugggccaga guaaacgcgu agauuucugc gggaaagggu accaccugau gucuuuucca	3180
caaucgcac cucacggggu cgucuuuuu cauguaacau acguaccgc acaagagaag	3240

aaauuuacua ccgcuccugc caucugucau gacgggaaag cucauuuucc ucgcgaaggu	3300
guguuuuguau cuauugguac acauugguuu gucacacagc ggaauuucua ugaaccccag	3360
aucauuacaa cugacaacac uuuuguuucc gggaauugug acguggucau aggaaucgua	3420
aaauaacacug uauaugaucc ccuccaacca gagcuggacu cuuuuaaaga agaacuggau	3480
aaauuuuua agaaccacac aagucccgac guggaccuug gggacauaag ugguuuuac	3540
gcaucugugg uuaacauuca aaaggaauc gacagacuca acgagguggc caaaaaccug	3600
aacgaaagcu ugauagaucc ccaggaguug ggcaaguaug aacaguacau uaaauggcca	3660
ugguacauau ggcuuggcuu uaucgcuggc cuuaucgcca ucguaauggu uacaaucaug	3720
cugugcugca ugaccuccug cuguucuugu uugaaagggg guuguucuug ugguaguugu	3780
ugcaaguug acgaagauga uuccgaaccu guucuaaagg ggguaaagcu ucacuauaca	3840
uga	3843
<210> 8	
<211> 3847	
<212> RNA	
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	
<400> 8	
cgccaccaug uuucuguuga cgaccaagcg aacgauguuc guuuucuugg ugcuuuugcc	60
acuugucagu ucccagugcg ucaaucugac gacacgaaca cagcugccuc cugcguaacac	120
uaacaguuuu acgcgaggag uguauuacc ugacaaaguu uuccgcucua guguccucca	180
uagcacacag gacuuguuuc ucccuucuu uucaacguu acgugguucc augugauuag	240
uggaacuaac gguacuaaaa gauucgacaa uccaguauug ccuuucaacg auggggucua	300
uuucgcgucc aucgagaaa caaauaucu ucgcggguugg auuuuuggaa cgacacucga	360
uucaaagacg caauccucc uuauugucaa caacgccacu aacguaguc uuaagguuug	420
ugaguuccag uuuuguaaag auccuuuuu ugaccacaag aaauacaaga gcuggaugga	480
aagcgaguuc agaguguaua gcucugcaaa caacuguacu uuugaauacg ugagucaacc	540
uuuccuuuug gaccuugaag guaaacaggg uaacuuuag aaauugcgcg aaauuguuuu	600
caaaaacauu gaugguuacu uaaaaaucua uaguaagcac acuccuauca uaguaagaga	660
gccggaggac cuuccacagg guuuuagugc gcucgagccc cucguugacc ugcccduugg	720
gaucaacaua acucgauucc aaacauugcu cgcccuuau cgguccuauc ugacucccg	780
ugacuccucu agcggaugga cggcaggugc cgccgcauac uacguggggu accuuaacc	840
ucggacauuu uuguugaaa acaaugagaa uggcacuaa acugacgcgg uugauugcg	900

gcucgaccca uuugccgaaa cuaaguguac uuugaaguca uuuacagugg agaaaggaa	960
auaucagacu agcauuuuuc gguuacagcc cacggagucu aucguacggu uuccuaacau	1020
cacgaaucug ugcccuuuug augaggucuu uaaugcaaca cgguucgccu ccgucuaugc	1080
guggaauaga aagcgcaucu caaaauugugu agcugauuau uccguacuuu acaacuuggc	1140
cccguucuuu acauuuuagu gcuacggugu aagcccuacu aaacugaacg auuuguguuu	1200
caccaacguc uaugcagaua gcuuuguuau ucgaggcgau gagguacgcc agauugcgcc	1260
uggucaaacg gguauauacg ccgacuacaa uuauaaaug ccagacgauu uuacugguug	1320
ugucaucgcu uggaauagua auuaguugga caguaaggua uccggcauuu acaacuauuc	1380
cuaccgauug uuccggaagu cuaaccucaa gccguuugaa agagacauau ccacugagau	1440
auaccaagca ggcaauaaac caugcaacgg aguugcuggu uucaacugcu auuucccg	1500
gcggucuuau uccuucagac cuacuacgg agucggacac caaccuaca gggucgucgu	1560
uuugaguuuu gaauuguugc augcuccagc aaccgugugu ggaccuaaaa aguccacgaa	1620
ucucgugaag aaauagugcg uaaacuucua uuucaacggu cugaaaggga cugguguauu	1680
gacagaaagc aacaagaagu uucugccauu ccagcauuu gguagggaau uagcggauac	1740
aacugaugcc guucgggauc cucaaacuuu ggagauucuug gacacacac cguguucuuu	1800
uggggguguc uccguuauca caccggguac aaauacgagc aaucagguug cgguccuuu	1860
ccaaggcggu aauguuaccg agguuccagu agcaauacac gcggauaac ucacggccac	1920
auggaggguu uacaguacag gcaguaaugu uuuccaaacg agagcgggau gccuacugc	1980
ggcagaauac guaaauuuu cuuacgaug cgacauccu auuggcgag gaauuugcg	2040
aaguuaacaa acccagacca agucucauag gcggcgcgcg ucuguugcaa gccaaucua	2100
aaugcguac acuaugucc ucggcgcgga gaacaguguc gcauuucca acaacucua	2160
ugcgauaccu acuaauuua cuauuagcgu cacaacugag auccuuccg ucaguaugac	2220
caaacgucu gucgacugua cuauguauu uugcgcgac aguaccgaau gcucuaauu	2280
uuuguugcag uauugguuuu uuugcacgca acuuuagaga gcuuugacgg ggauagcugu	2340
ggaacaagau aaaaacacac aggagguaau ugcacaagug aaacagauu aaaaaacucc	2400
accgaucaag uacuuggcg gcuuuuacuu cuccagauu uugcccgacc cgucuaaacc	2460
aaguuaacg aguuuuuag aggaccuuc cuucaauaag guaacauug cagacgccg	2520
cucauuuaa cauacggag auugccuug agacaucgu gcgcgcgacu ugaucugcg	2580
acaaaauuu aaagguuga cgguccucc uccuuugcuc acagacgaga ugauagcaca	2640
auacacuucc gcacugcuug cuggaaccu caccucuggu uggacauuc gucggggagc	2700

ggcuuugcag auuccguuug cgaugcaaaau ggcuuauucgg uuuaacggca uuggaguaac 2760

acagaaugug cucuacgaga aucaaaagcu uauugcgaau caauucaacu cugcgauugg 2820

caaaaaucaa gauucauuga guagcaccgc cagugcucu ggcaagcuuc aggaugucgu 2880

aaaccacaau gcacaagcuc ugaauacacu gguuaaaca uuguccagua aauuuggggc 2940

aaucucuca gugcugaacg acauuuucuc aagauuggau ccaccgaag cggagguaca 3000

gauugaccgc cugauaacgg ggagguugca aagccuucag acuuauugua cacaacaguu 3060

gauucgggca gcagagauaa gagccucagc aaaccucgca gcuacgaaga ugucagagug 3120

uguccuuggg caaucuaagc gguuagauuu cugcggcaaa ggauaucauu ugaugagcuu 3180

uccccaauca gccccacaug gaguaguuuu ucuucauguc acuuacguuc cggcgagga 3240

aaagaacuuc accacagcgc cagccauuug ucaugauggg aaggcgcauu uccaagaga 3300

agguguuuuc gugucuaacg guaccacug guucguuacg cagcggaau ucuacgaacc 3360

acagaucac acuaccgaca acacguuugu cucuggaaau ugugacguug ucauagggau 3420

agugaacaau acaguauaug auccacuca gccugaacuu gacucuuuuu aggaggagcu 3480

ggacaaaau uucaaaaauc auacaagccc ggacgucgau cuuggagaua uuucagguau 3540

caacgcaagu gucguaaaa uucagaagga gaucgaucga uugaacgagg uugcaaaaa 3600

ccuuaaugag agccuuauag aucuuaaga gcuggggaag uaugaacaau auaucaagug 3660

gccuugguac auuuggcucg gguucauugc cggacuuauc gcgaucguua ugguaacaau 3720

caugcucugc uguaugacuu cuugcuguuc augccucaa gguuguugcu ccuguggguc 3780

uugcuguaaa uuugacgagg augauucuga accagugcuu aaaggcguga agcuccacua 3840

uaccuga 3847

<210> 9

<211> 1280

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 9

Met Phe Leu Leu Thr Thr Lys Arg Thr Met Phe Val Phe Leu Val Leu

1 5 10 15

Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn Leu Arg Thr Arg Thr Gln

20 25 30

Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro

35 40 45

Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe
 50 55 60
 Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser

 65 70 75 80
 Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn
 85 90 95
 Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Ile Glu Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly
 100 105 110
 Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile
 115 120 125
 Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe

 130 135 140
 Cys Asn Asp Pro Phe Leu Asp Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser
 145 150 155 160
 Trp Met Glu Ser Gly Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu
 165 170 175
 Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn
 180 185 190
 Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe

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

 260 265 270
 Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu
 275 280 285
 Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser

290 295 300
 Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr
 305 310 315 320
 Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe

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

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

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

 515 520 525
 Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys
 530 535 540

Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr
 545 550 555 560
 Glu Ser Asn Lys Asn Phe Leu Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile
 565 570 575
 Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu

 580 585 590
 Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly
 595 600 605
 Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu Tyr Gln Gly Val Asn Cys
 610 615 620
 Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp
 625 630 635 640
 Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys

 645 650 655
 Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro
 660 665 670
 Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Arg
 675 680 685
 Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met
 690 695 700
 Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala

 705 710 715 720
 Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val
 725 730 735
 Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp
 740 745 750
 Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr
 755 760 765
 Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn

 770 775 780
 Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro

785 790 795 800
Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro
805 810 815
Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys
820 825 830
Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu
835 840 845
Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly
850 855 860
Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr
865 870 875 880
Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly
885 890 895
Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg
900 905 910
Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys
915 920 925
Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser
930 935 940
Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asn Val Val Asn
945 950 955 960
Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn
965 970 975
Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp
980 985 990
Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu
995 1000 1005
Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala
1010 1015 1020
Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu
1025 1030 1035

Cys Val	Leu Gly Gln Ser Lys	Arg Val Asp Phe Cys	Gly Lys Gly
1040	1045	1050	
Tyr His	Leu Met Ser Phe Pro	Gln Ser Ala Pro His	Gly Val Val
1055	1060	1065	
Phe Leu	His Val Thr Tyr Val	Pro Ala Gln Glu Lys	Asn Phe Thr
1070	1075	1080	
Thr Ala	Pro Ala Ile Cys His	Asp Gly Lys Ala His	Phe Pro Arg
1085	1090	1095	
Glu Gly	Val Phe Val Ser Asn	Gly Thr His Trp Phe	Val Thr Gln
1100	1105	1110	
Arg Asn	Phe Tyr Glu Pro Gln	Ile Ile Thr Thr Asp	Asn Thr Phe
1115	1120	1125	
Val Ser	Gly Asn Cys Asp Val	Val Ile Gly Ile Val	Asn Asn Thr
1130	1135	1140	
Val Tyr	Asp Pro Leu Gln Pro	Glu Leu Asp Ser Phe	Lys Glu Glu
1145	1150	1155	
Leu Asp	Lys Tyr Phe Lys Asn	His Thr Ser Pro Asp	Val Asp Leu
1160	1165	1170	
Gly Asp	Ile Ser Gly Ile Asn	Ala Ser Val Val Asn	Ile Gln Lys
1175	1180	1185	
Glu Ile	Asp Arg Leu Asn Glu	Val Ala Lys Asn Leu	Asn Glu Ser
1190	1195	1200	
Leu Ile	Asp Leu Gln Glu Leu	Gly Lys Tyr Glu Gln	Tyr Ile Lys
1205	1210	1215	
Trp Pro	Trp Tyr Ile Trp Leu	Gly Phe Ile Ala Gly	Leu Ile Ala
1220	1225	1230	
Ile Val	Met Val Thr Ile Met	Leu Cys Cys Met Thr	Ser Cys Cys
1235	1240	1245	
Ser Cys	Leu Lys Gly Cys Cys	Ser Cys Gly Ser Cys	Cys Lys Phe
1250	1255	1260	
Asp Glu	Asp Asp Ser Glu Pro	Val Leu Lys Gly Val	Lys Leu His

1265 1270 1275
Tyr Thr
1280
<210> 10
<211> 1280
<212> PRT
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<400> 10
Met Phe Leu Leu Thr Thr Lys Arg Thr Met Phe Val Phe Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn Leu Arg Thr Arg Thr Gln
20 25 30
Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro
35 40 45
Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe
50 55 60
Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser
65 70 75 80
Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn
85 90 95
Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Ile Glu Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly
100 105 110
Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile
115 120 125
Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe
130 135 140
Cys Asn Asp Pro Phe Leu Asp Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser
145 150 155 160
Trp Met Glu Ser Gly Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu
165 170 175
Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn
180 185 190

Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe
 195 200 205
 Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro
 210 215 220
 Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile

 225 230 235 240
 Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu
 245 250 255
 Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Leu Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr
 260 265 270
 Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu
 275 280 285
 Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser

 290 295 300
 Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr
 305 310 315 320
 Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe
 325 330 335
 Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr
 340 345 350
 Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys

 355 360 365
 Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe
 370 375 380
 Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr
 385 390 395 400
 Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln
 405 410 415
 Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Asn Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu

 420 425 430
 Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu

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

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

 545 550 555 560
 Glu Ser Asn Lys Asn Phe Leu Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile
 565 570 575
 Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu
 580 585 590
 Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly
 595 600 605
 Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu Tyr Gln Gly Val Asn Cys

 610 615 620
 Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp
 625 630 635 640
 Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys
 645 650 655
 Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro
 660 665 670
 Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Arg

 675 680 685

Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met
690 695 700

Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala
705 710 715 720

Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val
725 730 735

Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp
740 745 750

Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr
755 760 765

Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn
770 775 780

Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro
785 790 795 800

Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro
805 810 815

Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys
820 825 830

Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu
835 840 845

Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly
850 855 860

Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr
865 870 875 880

Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly
885 890 895

Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg
900 905 910

Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys
915 920 925

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

930 935 940
 Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asn Val Val Asn
 945 950 955 960
 Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn
 965 970 975
 Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp
 980 985 990
 Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu

 995 1000 1005
 Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala
 1010 1015 1020
 Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu
 1025 1030 1035
 Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly
 1040 1045 1050
 Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val

 1055 1060 1065
 Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr
 1070 1075 1080
 Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg
 1085 1090 1095
 Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln
 1100 1105 1110
 Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe

 1115 1120 1125
 Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr
 1130 1135 1140
 Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu
 1145 1150 1155
 Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu
 1160 1165 1170

Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys

1175

1180

1185

Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser

1190

1195

1200

Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys

1205

1210

1215

Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala

1220

1225

1230

Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys

1235

1240

1245

Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe

1250

1255

1260

Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His

1265

1270

1275

Tyr Thr

1280

<210> 11

<211> 1280

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 11

Met Phe Leu Leu Thr Thr Lys Arg Thr Met Phe Val Phe Leu Val Leu

1

5

10

15

Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn Leu Arg Thr Arg Thr Gln

20

25

30

Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro

35

40

45

Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe

50

55

60

Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser

65

70

75

80

Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn
 85 90 95
 Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Ile Glu Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly
 100 105 110
 Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile
 115 120 125
 Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe
 130 135 140
 Cys Asn Asp Pro Phe Leu Asp Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser
 145 150 155 160
 Trp Met Glu Ser Gly Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu
 165 170 175
 Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn
 180 185 190
 Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe
 195 200 205
 Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro
 210 215 220
 Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile
 225 230 235 240
 Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu
 245 250 255
 Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Leu Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr
 260 265 270
 Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu
 275 280 285
 Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser
 290 295 300
 Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr
 305 310 315 320
 Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe

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

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

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

 515 520 525
 Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys
 530 535 540
 Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr
 545 550 555 560
 Glu Ser Asn Lys Asn Phe Leu Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile
 565 570 575

Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu

580 585 590

Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly

595 600 605

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

610 615 620

Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp

625 630 635 640

Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys

645 650 655

Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro

660 665 670

Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Arg

675 680 685

Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met

690 695 700

Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala

705 710 715 720

Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val

725 730 735

Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp

740 745 750

Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr

755 760 765

Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn

770 775 780

Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro

785 790 795 800

Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro

805 810 815

Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys

820 825 830
 Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu

 835 840 845
 Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly
 850 855 860
 Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr
 865 870 875 880
 Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly
 885 890 895
 Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg

 900 905 910
 Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys
 915 920 925
 Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser
 930 935 940
 Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asn Val Val Asn
 945 950 955 960
 Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn

 965 970 975
 Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp
 980 985 990
 Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu
 995 1000 1005
 Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala
 1010 1015 1020
 Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu

 1025 1030 1035
 Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly
 1040 1045 1050
 Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val
 1055 1060 1065

Phe Leu	His Val	Thr Tyr	Val Pro	Ala Gln	Glu Lys	Asn Phe	Thr
1070			1075			1080	
Thr Ala	Pro Ala	Ile Cys	His Asp	Gly Lys	Ala His	Phe Pro	Arg
1085			1090			1095	
Glu Gly	Val Phe	Val Ser	Asn Gly	Thr His	Trp Phe	Val Thr	Gln
1100			1105			1110	
Arg Asn	Phe Tyr	Glu Pro	Gln Ile	Ile Thr	Thr Asp	Asn Thr	Phe
1115			1120			1125	
Val Ser	Gly Asn	Cys Asp	Val Val	Ile Gly	Ile Val	Asn Asn	Thr
1130			1135			1140	
Val Tyr	Asp Pro	Leu Gln	Pro Glu	Leu Asp	Ser Phe	Lys Glu	Glu
1145			1150			1155	
Leu Asp	Lys Tyr	Phe Lys	Asn His	Thr Ser	Pro Asp	Val Asp	Leu
1160			1165			1170	
Gly Asp	Ile Ser	Gly Ile	Asn Ala	Ser Val	Val Asn	Ile Gln	Lys
1175			1180			1185	
Glu Ile	Asp Arg	Leu Asn	Glu Val	Ala Lys	Asn Leu	Asn Glu	Ser
1190			1195			1200	
Leu Ile	Asp Leu	Gln Glu	Leu Gly	Lys Tyr	Glu Gln	Tyr Ile	Lys
1205			1210			1215	
Trp Pro	Trp Tyr	Ile Trp	Leu Gly	Phe Ile	Ala Gly	Leu Ile	Ala
1220			1225			1230	
Ile Val	Met Val	Thr Ile	Met Leu	Cys Cys	Met Thr	Ser Cys	Cys
1235			1240			1245	
Ser Cys	Leu Lys	Gly Cys	Cys Ser	Cys Gly	Ser Cys	Cys Lys	Phe
1250			1255			1260	
Asp Glu	Asp Asp	Ser Glu	Pro Val	Leu Lys	Gly Val	Lys Leu	His
1265			1270			1275	
Tyr Thr							
1280							
<210>	12						

<211> 1279

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 12

```

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

```

Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile

225 230 235 240

Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu His Ile Ser Tyr Leu Thr

245 250 255

Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr

260 265 270

Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn

275 280 285

Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu

290 295 300

Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln

305 310 315 320

Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro

325 330 335

Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg

340 345 350

Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val

355 360 365

Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys

370 375 380

Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn

385 390 395 400

Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile

405 410 415

Ala Pro Gly Gln Thr Gly Asn Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro

420 425 430

Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp

435 440 445

Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys

450 455 460

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

465						470						475						480
Ala	Gly	Ser	Thr	Pro	Cys	Asn	Gly	Val	Lys	Gly	Phe	Asn	Cys	Tyr	Phe			
					485						490						495	
Pro	Leu	Gln	Ser	Tyr	Gly	Phe	Gln	Pro	Thr	Tyr	Gly	Val	Gly	Tyr	Gln			
					500						505						510	
Pro	Tyr	Arg	Val	Val	Val	Leu	Ser	Phe	Glu	Leu	Leu	His	Ala	Pro	Ala			
					515						520						525	
Thr	Val	Cys	Gly	Pro	Lys	Lys	Ser	Thr	Asn	Leu	Val	Lys	Asn	Lys	Cys			
					530						535						540	
Val	Asn	Phe	Asn	Phe	Asn	Gly	Leu	Thr	Gly	Thr	Gly	Val	Leu	Thr	Glu			
					545						550						555	
Ser	Asn	Lys	Lys	Phe	Leu	Pro	Phe	Gln	Gln	Phe	Gly	Arg	Asp	Ile	Ala			
					565						570						575	
Asp	Thr	Thr	Asp	Ala	Val	Arg	Asp	Pro	Gln	Thr	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp			
					580						585						590	
Ile	Thr	Pro	Cys	Ser	Phe	Gly	Gly	Val	Ser	Val	Ile	Thr	Pro	Gly	Thr			
					595						600						605	
Asn	Thr	Ser	Asn	Gln	Val	Ala	Val	Leu	Tyr	Gln	Gly	Val	Asn	Cys	Thr			
					610						615						620	
Glu	Val	Pro	Val	Ala	Ile	His	Ala	Asp	Gln	Leu	Thr	Pro	Thr	Trp	Arg			
					625						630						635	
Val	Tyr	Ser	Thr	Gly	Ser	Asn	Val	Phe	Gln	Thr	Arg	Ala	Gly	Cys	Leu			
					645						650						655	
Ile	Gly	Ala	Glu	His	Val	Asn	Asn	Ser	Tyr	Glu	Cys	Asp	Ile	Pro	Ile			
					660						665						670	
Gly	Ala	Gly	Ile	Cys	Ala	Ser	Tyr	Gln	Thr	Gln	Thr	Asn	Ser	Pro	Arg			
					675						680						685	
Arg	Ala	Arg	Ser	Val	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Ala	Tyr	Thr	Met	Ser			
					690						695						700	
Leu	Gly	Val	Glu	Asn	Ser	Val	Ala	Tyr	Ser	Asn	Asn	Ser	Ile	Ala	Ile			
					705						710						715	
					720						725						730	

Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser
725 730 735

Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser
740 745 750

Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln
755 760 765

Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr
770 775 780

Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile
785 790 795 800

Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser
805 810 815

Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val
820 825 830

Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly
835 840 845

Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu
850 855 860

Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr
865 870 875 880

Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala
885 890 895

Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe
900 905 910

Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu
915 920 925

Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu
930 935 940

Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln
945 950 955 960

Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe

965 970 975
 Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro
 980 985 990
 Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln

995 1000 1005
 Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu
 1010 1015 1020
 Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys
 1025 1030 1035
 Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr
 1040 1045 1050
 His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe

1055 1060 1065
 Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr
 1070 1075 1080
 Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu
 1085 1090 1095
 Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg
 1100 1105 1110
 Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val

1115 1120 1125
 Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val
 1130 1135 1140
 Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu
 1145 1150 1155
 Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly
 1160 1165 1170
 Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu

1175 1180 1185
 Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 1190 1195 1200

Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp
1205 1210 1215

Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile
1220 1225 1230

Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser

1235 1240 1245

Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp
1250 1255 1260

Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr
1265 1270 1275

Thr

<210> 13

<211> 1282

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 13

Met Phe Leu Leu Thr Thr Lys Arg Thr Met Phe Val Phe Leu Val Leu
1 5 10 15

Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln
20 25 30

Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro
35 40 45

Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe
50 55 60

Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser
65 70 75 80

Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn
85 90 95

Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly
100 105 110

Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile

115	120	125	
Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe			
130	135	140	
Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser			
145	150	155	160
Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr			
165	170	175	
Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln			
180	185	190	
Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly			
195	200	205	
Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp			
210	215	220	
Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile			
225	230	235	240
Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser			
245	250	255	
Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala			
260	265	270	
Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr			
275	280	285	
Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro			
290	295	300	
Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly			
305	310	315	320
Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val			
325	330	335	
Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn			
340	345	350	
Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser			
355	360	365	

Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser
 370 375 380
 Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys
 385 390 395 400

 Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val
 405 410 415
 Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr
 420 425 430
 Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn
 435 440 445
 Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu
 450 455 460

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

 Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys
 530 535 540
 Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val
 545 550 555 560
 Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg
 565 570 575
 Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu
 580 585 590

 Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr
 595 600 605
 Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val

610 615 620
 Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Gly Gln Leu Thr Pro
 625 630 635 640
 Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala
 645 650 655

 Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp
 660 665 670
 Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn
 675 680 685
 Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr
 690 695 700
 Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser
 705 710 715 720

 Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu
 725 730 735
 Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys
 740 745 750
 Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe
 755 760 765
 Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp
 770 775 780

 Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr
 785 790 795 800
 Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro
 805 810 815
 Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe
 820 825 830
 Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp
 835 840 845

 Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe
 850 855 860

Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala
 865 870 875 880
 Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr
 885 890 895
 Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala
 900 905 910

Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn
 915 920 925
 Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln
 930 935 940
 Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val
 945 950 955 960
 Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser
 965 970 975

Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg
 980 985 990
 Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly
 995 1000 1005
 Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg
 1010 1015 1020
 Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met
 1025 1030 1035

Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly
 1040 1045 1050
 Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly
 1055 1060 1065
 Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn
 1070 1075 1080
 Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe
 1085 1090 1095

Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val

1100 1105 1110
 Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn
 1115 1120 1125
 Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn
 1130 1135 1140
 Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys
 1145 1150 1155

Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val
 1160 1165 1170
 Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile
 1175 1180 1185
 Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn
 1190 1195 1200
 Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr
 1205 1210 1215

Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu
 1220 1225 1230
 Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser
 1235 1240 1245
 Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys
 1250 1255 1260
 Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys
 1265 1270 1275

Leu His Tyr Thr
 1280

<210> 14

<211> 1282

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 14

Met Phe Leu Leu Thr Thr Lys Arg Thr Met Phe Val Phe Leu Val Leu

1 5 10 15

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

260	265	270
Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr		
275	280	285
Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro		
290	295	300
Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly		
305	310	315
Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val		
325	330	335
Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn		
340	345	350
Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser		
355	360	365
Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser		
370	375	380
Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys		
385	390	395
Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val		
405	410	415
Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr		
420	425	430
Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn		
435	440	445
Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu		
450	455	460
Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu		
465	470	475
Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn		
485	490	495
Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val		
500	505	510

Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His
515 520 525
Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys
530 535 540
Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val
545 550 555 560

Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg
565 570 575
Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu
580 585 590
Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr
595 600 605
Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val
610 615 620

Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro
625 630 635 640
Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala
645 650 655
Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp
660 665 670
Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn
675 680 685

Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr
690 695 700
Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser
705 710 715 720
Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu
725 730 735
Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys
740 745 750

Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe

755 760 765
 Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp
 770 775 780
 Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr
 785 790 795 800
 Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro
 805 810 815

 Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe
 820 825 830
 Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp
 835 840 845
 Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe
 850 855 860
 Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala
 865 870 875 880

 Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr
 885 890 895
 Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala
 900 905 910
 Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn
 915 920 925
 Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln
 930 935 940

 Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val
 945 950 955 960
 Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser
 965 970 975
 Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg
 980 985 990
 Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly
 995 1000 1005

Arg Leu	Gln Ser	Leu Gln	Thr Tyr	Val Thr	Gln Gln	Leu Ile	Arg
1010			1015			1020	
Ala Ala	Glu Ile	Arg Ala	Ser Ala	Asn Leu	Ala Ala	Thr Lys	Met
1025			1030			1035	
Ser Glu	Cys Val	Leu Gly	Gln Ser	Lys Arg	Val Asp	Phe Cys	Gly
1040			1045			1050	
Lys Gly	Tyr His	Leu Met	Ser Phe	Pro Gln	Ser Ala	Pro His	Gly
1055			1060			1065	
Val Val	Phe Leu	His Val	Thr Tyr	Val Pro	Ala Gln	Glu Lys	Asn
1070			1075			1080	
Phe Thr	Thr Ala	Pro Ala	Ile Cys	His Asp	Gly Lys	Ala His	Phe
1085			1090			1095	
Pro Arg	Glu Gly	Val Phe	Val Ser	Asn Gly	Thr His	Trp Phe	Val
1100			1105			1110	
Thr Gln	Arg Asn	Phe Tyr	Glu Pro	Gln Ile	Ile Thr	Thr Asp	Asn
1115			1120			1125	
Thr Phe	Val Ser	Gly Asn	Cys Asp	Val Val	Ile Gly	Ile Val	Asn
1130			1135			1140	
Asn Thr	Val Tyr	Asp Pro	Leu Gln	Pro Glu	Leu Asp	Ser Phe	Lys
1145			1150			1155	
Glu Glu	Leu Asp	Lys Tyr	Phe Lys	Asn His	Thr Ser	Pro Asp	Val
1160			1165			1170	
Asp Leu	Gly Asp	Ile Ser	Gly Ile	Asn Ala	Ser Val	Val Asn	Ile
1175			1180			1185	
Gln Lys	Glu Ile	Asp Arg	Leu Asn	Glu Val	Ala Lys	Asn Leu	Asn
1190			1195			1200	
Glu Ser	Leu Ile	Asp Leu	Gln Glu	Leu Gly	Lys Tyr	Glu Gln	Tyr
1205			1210			1215	
Ile Lys	Trp Pro	Trp Tyr	Ile Trp	Leu Gly	Phe Ile	Ala Gly	Leu
1220			1225			1230	
Ile Ala	Ile Val	Met Val	Thr Ile	Met Leu	Cys Cys	Met Thr	Ser

1235 1240 1245

Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys

1250 1255 1260

Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys

1265 1270 1275

Leu His Tyr Thr

1280

<210> 15

<211> 1260

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 15

Met Phe Leu Leu Thr Thr Lys Arg Thr Met Phe Val Phe Leu Val Leu

1 5 10 15

Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln

20 25 30

Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro

35 40 45

Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe

50 55 60

Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser

65 70 75 80

Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn

85 90 95

Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly

100 105 110

Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile

115 120 125

Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe

130 135 140

Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser

145 150 155 160
 Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr
 165 170 175
 Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln
 180 185 190
 Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly
 195 200 205

 Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp
 210 215 220
 Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile
 225 230 235 240
 Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser
 245 250 255
 Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala
 260 265 270

 Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr
 275 280 285
 Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro
 290 295 300
 Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly
 305 310 315 320
 Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val
 325 330 335

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

Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val
 405 410 415
 Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr
 420 425 430
 Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn
 435 440 445
 Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu
 450 455 460

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

 Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys
 530 535 540
 Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val
 545 550 555 560
 Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg
 565 570 575
 Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu
 580 585 590

 Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr
 595 600 605
 Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val
 610 615 620
 Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro
 625 630 635 640
 Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala

				645				650				655			
Gly	Cys	Leu	Ile	Gly	Ala	Glu	His	Val	Asn	Asn	Ser	Tyr	Glu	Cys	Asp
660				665				670							
Ile	Pro	Ile	Gly	Ala	Gly	Ile	Cys	Ala	Ser	Tyr	Gln	Thr	Gln	Thr	Asn
675				680				685							
Ser	Pro	Arg	Arg	Ala	Arg	Ser	Val	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Ala	Tyr
690				695				700							
Thr	Met	Ser	Leu	Gly	Ala	Glu	Asn	Ser	Val	Ala	Tyr	Ser	Asn	Asn	Ser
705				710				715				720			
Ile	Ala	Ile	Pro	Thr	Asn	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Ile	Leu
725				730				735							
Pro	Val	Ser	Met	Thr	Lys	Thr	Ser	Val	Asp	Cys	Thr	Met	Tyr	Ile	Cys
740				745				750							
Gly	Asp	Ser	Thr	Glu	Cys	Ser	Asn	Leu	Leu	Leu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Phe
755				760				765							
Cys	Thr	Gln	Leu	Asn	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly	Ile	Ala	Val	Glu	Gln	Asp
770				775				780							
Lys	Asn	Thr	Gln	Glu	Val	Phe	Ala	Gln	Val	Lys	Gln	Ile	Tyr	Lys	Thr
785				790				795				800			
Pro	Pro	Ile	Lys	Asp	Phe	Gly	Gly	Phe	Asn	Phe	Ser	Gln	Ile	Leu	Pro
805				810				815							
Asp	Pro	Ser	Lys	Pro	Ser	Lys	Arg	Ser	Phe	Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe
820				825				830							
Asn	Lys	Val	Thr	Leu	Ala	Asp	Ala	Gly	Phe	Ile	Lys	Gln	Tyr	Gly	Asp
835				840				845							
Cys	Leu	Gly	Asp	Ile	Ala	Ala	Arg	Asp	Leu	Ile	Cys	Ala	Gln	Lys	Phe
850				855				860							
Asn	Gly	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Pro	Leu	Leu	Thr	Asp	Glu	Met	Ile	Ala
865				870				875				880			
Gln	Tyr	Thr	Ser	Ala	Leu	Leu	Ala	Gly	Thr	Ile	Thr	Ser	Gly	Trp	Thr
885				890				895							

Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala
 900 905 910

Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn
 915 920 925

Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln
 930 935 940

Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val
 945 950 955 960

Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser
 965 970 975

Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg
 980 985 990

Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly
 995 1000 1005

Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg
 1010 1015 1020

Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met
 1025 1030 1035

Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly
 1040 1045 1050

Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly
 1055 1060 1065

Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn
 1070 1075 1080

Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe
 1085 1090 1095

Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val
 1100 1105 1110

Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn
 1115 1120 1125

Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn

1130 1135 1140
 Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys
 1145 1150 1155

Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val
 1160 1165 1170
 Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile
 1175 1180 1185
 Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn
 1190 1195 1200
 Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr
 1205 1210 1215

Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu
 1220 1225 1230
 Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser
 1235 1240 1245
 Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly
 1250 1255 1260

<210> 16

<211> 1279

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 16

Met Phe Leu Leu Thr Thr Lys Arg Thr Met Phe Val Phe Leu Val Leu

1 5 10 15
 Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln
 20 25 30
 Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro
 35 40 45
 Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe
 50 55 60
 Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe His Val Ile Ser Gly Thr

65	70					75					80					
Asn	Gly	Thr	Lys	Arg	Phe	Asp	Asn	Pro	Val	Leu	Pro	Phe	Asn	Asp	Gly	
85					90					95						
Val	Tyr	Phe	Ala	Ser	Ile	Glu	Lys	Ser	Asn	Ile	Ile	Arg	Gly	Trp	Ile	
100					105					110						
Phe	Gly	Thr	Thr	Leu	Asp	Ser	Lys	Thr	Gln	Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Asn	
115					120					125						
Asn	Ala	Thr	Asn	Val	Val	Ile	Lys	Val	Cys	Glu	Phe	Gln	Phe	Cys	Asn	
130					135					140						
Asp	Pro	Phe	Phe	Asp	His	Lys	Asn	Asn	Lys	Ser	Trp	Met	Glu	Ser	Glu	
145					150					155					160	
Phe	Arg	Val	Tyr	Ser	Ser	Ala	Asn	Asn	Cys	Thr	Phe	Glu	Tyr	Val	Ser	
165					170					175						
Gln	Pro	Phe	Leu	Met	Asp	Leu	Glu	Gly	Lys	Gln	Gly	Asn	Phe	Lys	Asn	
180					185					190						
Leu	Arg	Glu	Phe	Val	Phe	Lys	Asn	Ile	Asp	Gly	Tyr	Phe	Lys	Ile	Tyr	
195					200					205						
Ser	Lys	His	Thr	Pro	Ile	Ile	Val	Arg	Glu	Pro	Glu	Asp	Leu	Pro	Gln	
210					215					220						
Gly	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Pro	Ile	Gly	Ile	Asn	
225					230					235					240	
Ile	Thr	Arg	Phe	Gln	Thr	Leu	Leu	Ala	Leu	His	Arg	Ser	Tyr	Leu	Thr	
245					250					255						
Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly	Trp	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	
260					265					270						
Val	Gly	Tyr	Leu	Gln	Pro	Arg	Thr	Phe	Leu	Leu	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	
275					280					285						
Gly	Thr	Ile	Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Cys	Ala	Leu	Asp	Pro	Leu	Ser	Glu	
290					295					300						
Thr	Lys	Cys	Thr	Leu	Lys	Ser	Phe	Thr	Val	Glu	Lys	Gly	Ile	Tyr	Gln	
305					310					315					320	

Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro

325 330 335

Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Asp Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg

340 345 350

Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val

355 360 365

Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Leu Ala Pro Phe Phe Thr Phe Lys

370 375 380

Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn

385 390 395 400

Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile

405 410 415

Ala Pro Gly Gln Thr Gly Asn Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro

420 425 430

Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Lys Leu Asp

435 440 445

Ser Lys Val Ser Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Gly Asn Lys Pro Cys Asn Gly Val Ala Gly Phe Asn Cys Tyr Phe

485 490 495

Pro Leu Arg Ser Tyr Ser Phe Arg Pro Thr Tyr Gly Val Gly His Gln

500 505 510

Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala

515 520 525

Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys

530 535 540

Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Lys Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu

545 550 555 560

Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala

565 570 575
Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp

580 585 590
Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr

595 600 605
Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu Tyr Gln Gly Val Asn Cys Thr

610 615 620
Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg

625 630 635 640
Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu

645 650 655
Ile Gly Ala Glu Tyr Val Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile

660 665 670
Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Lys Ser His Arg

675 680 685
Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser

690 695 700
Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile

705 710 715 720
Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser

725 730 735
Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser

740 745 750
Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln

755 760 765
Leu Lys Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr

770 775 780
Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile

785 790 795 800
Lys Tyr Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser

805 810 815

Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val

820

825

830

Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly

835

840

845

Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Lys Gly Leu

850

855

860

Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr

865

870

875

880

Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala

885

890

895

Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe

900

905

910

Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu

915

920

925

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

930

935

940

Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn His

945

950

955

960

Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Lys Phe

965

970

975

Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Phe Ser Arg Leu Asp Pro

980

985

990

Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln

995

1000

1005

Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu

1010

1015

1020

Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys

1025

1030

1035

Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr

1040

1045

1050

His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe

1055 1060 1065
 Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr
 1070 1075 1080
 Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu

1085 1090 1095
 Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg
 1100 1105 1110
 Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val
 1115 1120 1125
 Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val
 1130 1135 1140
 Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu

1145 1150 1155
 Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly
 1160 1165 1170
 Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu
 1175 1180 1185
 Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 1190 1195 1200
 Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp

1205 1210 1215
 Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile
 1220 1225 1230
 Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser
 1235 1240 1245
 Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp
 1250 1255 1260
 Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr

1265 1270 1275
 Thr

<210> 17

<211> 1273

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 17

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

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

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
 485 490 495
 Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
 500 505 510
 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

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

 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960

Thr	Leu	Val	Lys	Gln	Leu	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Ala	Ile	Ser	Ser	Val
				965					970					975	
Leu	Asn	Asp	Ile	Leu	Ser	Arg	Leu	Asp	Lys	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Gln
				980					985					990	
Ile	Asp	Arg	Leu	Ile	Thr	Gly	Arg	Leu	Gln	Ser	Leu	Gln	Thr	Tyr	Val
				995					1000					1005	
Thr	Gln	Gln	Leu	Ile	Arg	Ala	Ala	Glu	Ile	Arg	Ala	Ser	Ala	Asn	
				1010					1015					1020	
Leu	Ala	Ala	Thr	Lys	Met	Ser	Glu	Cys	Val	Leu	Gly	Gln	Ser	Lys	
				1025					1030					1035	
Arg	Val	Asp	Phe	Cys	Gly	Lys	Gly	Tyr	His	Leu	Met	Ser	Phe	Pro	
				1040					1045					1050	
Gln	Ser	Ala	Pro	His	Gly	Val	Val	Phe	Leu	His	Val	Thr	Tyr	Val	
				1055					1060					1065	
Pro	Ala	Gln	Glu	Lys	Asn	Phe	Thr	Thr	Ala	Pro	Ala	Ile	Cys	His	
				1070					1075					1080	
Asp	Gly	Lys	Ala	His	Phe	Pro	Arg	Glu	Gly	Val	Phe	Val	Ser	Asn	
				1085					1090					1095	
Gly	Thr	His	Trp	Phe	Val	Thr	Gln	Arg	Asn	Phe	Tyr	Glu	Pro	Gln	
				1100					1105					1110	
Ile	Ile	Thr	Thr	Asp	Asn	Thr	Phe	Val	Ser	Gly	Asn	Cys	Asp	Val	
				1115					1120					1125	
Val	Ile	Gly	Ile	Val	Asn	Asn	Thr	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Gln	Pro	
				1130					1135					1140	
Glu	Leu	Asp	Ser	Phe	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr	Phe	Lys	Asn	
				1145					1150					1155	
His	Thr	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	Leu	Gly	Asp	Ile	Ser	Gly	Ile	Asn	
				1160					1165					1170	
Ala	Ser	Val	Val	Asn	Ile	Gln	Lys	Glu	Ile	Asp	Arg	Leu	Asn	Glu	
				1175					1180					1185	
Val	Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu	Ser	Leu	Ile	Asp	Leu	Gln	Glu	Leu	

1190 1195 1200
 Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
 1205 1210 1215
 Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
 1220 1225 1230
 Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

 1235 1240 1245
 Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
 1250 1255 1260
 Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
 1265 1270
 <210> 18
 <211> 302
 <212> PRT
 <213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
 <400> 18
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 1 5 10 15

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

 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 85 90 95
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu
 100 105 110
 Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 115 120 125

Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala
130 135 140

Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu
145 150 155 160

Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His
165 170 175

Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val
180 185 190

Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr
195 200 205

Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr
210 215 220

Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu
225 230 235 240

Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp
245 250 255

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
260 265 270

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu
275 280 285

Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp
290 295 300

<210> 19

<211> 302

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 19

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
1 5 10 15

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

20

25

30

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

275	280	285	
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr	Glu Gln Tyr Ile Lys Trp	Pro Trp	
290	295	300	
<210> 20			
<211> 7561			
<212> RNA			
<213> Venezuelan equine encephalitis virus			
<400> 20			
auaggcggcg caugagagaa gcccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg		60	
uugacaucga ggaagacagc ccuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug		120	
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc		180	
uggcuucaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa		240	
gugcgcccg cgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucugu ccgaugagau		300	
gugcggaaga uccggacaga uuguuaaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg		360	
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc		420	
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc		480	
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag		540	
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccaccccu uuuauuuua		600	
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa		660	
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu		720	
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaugu ucuauucucu guuggcucga		780	
ccaucuacca cgagaagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu		840	
uacguggcaa gcaaaauuac acaugcggg guagagacuau aguuaguugc gacggguacg		900	
ucguuaaaag aaugcuauc aguccaggcc uguauuggga gccuucaggc uaugcugcua		960	
cgaugcaccg cgagggaauu uugucugca aagugacaga cacauugaac ggggagagg		1020	
ucucuuuucc cgugucacg uaugugccag cuacauugug ugaccaaau acuggcauac		1080	
uggcaacaga ugucagucg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua		1140	
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccauaccu gaaaaauuac cuuuugccc		1200	
uagugccca ggcauuugcu agguugggca aggaauuaa ggaagauca gaagaugaa		1260	
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc		1320	
acaagauaac aucuuuuuau aagcggccgg auacccaaac caucauaaa gugaacagcg		1380	
auuuccacuc auucgucguc cccaggauag gcaguaacac auuggagau gggcugagaa		1440	

caagaaucag gaaaauguua gaggagcaca aggagccguc accucucauu accgccgagg	1500
acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgcagc ucuaccaccu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuaa cgcugugcuu ucuccgcagg	1740
cuguacuaa gagugaaaaa uuaucuugca uccaccucuc cgcugaacaa gucauaguga	1800
uaacacacuc uggccgaaaa gggcguuauug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccuuauugcc acacauggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuaca aaacugucua gcccagcgag cagcagggcg	2040
aauaccugua cgacaucgag aggaacagag gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gaucucccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cagcaccagc cgcuccuuac caaguacaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauacg	2220
gcaagucugg cauauuaa agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaaua uuaagggagc ucaagaaau gaaagggcug gacgucaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaug gaugcaaaca ccccgugag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauaagac	2460
cuaaaaggc agugcucgc ggggaucua aacagugcgg uuuuuuaac augaugugcc	2520
ugaaagugca uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucugcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggugcucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugagc gcagcugccu cucaagggu gaccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggu caagguuau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg ugugaaaaac acuagccggc gaccuagga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccuugga auuucacugc cagauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccauaug aggcacauu ugagagagacc ggaccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggaauuuu ugaacggac aaagcucacu	3180

cagcagagau aguauugaac caacuaugcg ugagguucuu uggacucgau cuggacucgg	3240
gucuaauuuu ugcacccacu guuccguuau ccauuaggaa uauacacugg gauaacuccc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuauga caugaacacu gguacacugc	3420
gcaauuauga uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuag	3480
uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuc auucgucagc aauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugguc ggggaaaagu uguccguccc aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaaua uuuguuaaug ugaggacccc auauaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuauuguaa cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcaucauugg ugcuaauagcg cggcaguua aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccgucgc	3960
acaauccuaa caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaauugcucu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgga agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaaagg ugcagcuaaa cauaucuuuc augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuuga guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguc guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccca ucauugaacc auuugcugac agcuuagac accacugaug	4440
cagauuagc cauauacugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcucagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacca guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga aaauaaugcc auguggcccg uugcaacgga ggccaugag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag aacaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaauacac ggugugcaga agauccaag cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcguau auucauccaa ggaaguaucu cguggaaaca ccaccguag	5040

acgagacucc ggagccaucg gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaaac cgaggauagag accaggacua gaacgccuga gccgaucauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacggggccg ccucucuguau cuagcucauc cugguccauu ccucaugcau	5280
ccgacuuga uuggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggaggcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauaggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccuga acaguaauca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcaggggccu gcuagagaac cagccuaguu uccaccccg	5520
caggcgugaa uagggugauc acuagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaauaggguga	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca aaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuagca agaaauuaca guuaaaucac acaccugcua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcua uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuugua ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggugc	6060
caguggaagc cuguaacgc auguugaaag agaacuucc gacuguggcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccuga aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaauugc aaugucacgc aaauagagaa auugcccgua uggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaauugc uucaagaaau augcguguaa uauugaauau uggaagacgu	6420
uuuaagaaaa cccaucagg cuuacugaag aaacguggu aaauuacauu accaaauuaa	6480
aaggacaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaauccgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuga cgcuauuuaa gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguuggac gcagagcugu	6900

ugacgcugau ugaggcggcu uucggcgaaa uuucaucaau acauuugccc acuaaaacua 6960

aaauuaaaau cggagccaug augaaaucug gaauguuccu cacacuguuu gugaacacag 7020

ucauuuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug 7080

cagcauucau uggagaugac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag 7140

acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuuu agaugcugug gugggcgaga 7200

aagcgccuua uuucugugga ggguuuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc 7260

guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuuu agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug 7320

aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg 7380

guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaaggua ugaaacgua ggaacuucca 7440

ucauaguuau ggccaugacu acucuagcua gcaguguuaa aucauucagc uaccugagag 7500

gggccccuau aacucucuac ggcuaaccug aaggacuac gacauagucu aguccgcaa 7560

g 7561

<210> 21

<211> 51

<212> PRT

<213> Venezuelan equine encephalitis virus

<400> 21

Arg Glu Leu Pro Val Leu Asp Ser Ala Ala Phe Asn Val Glu Cys Phe

1 5 10 15

Lys Lys Tyr Ala Cys Asn Asn Glu Tyr Trp Glu Thr Phe Lys Glu Asn

20 25 30

Pro Ile Arg Leu Thr Glu Glu Asn Val Val Asn Tyr Ile Thr Lys Leu

35 40 45

Lys Gly Pro

50

<210> 22

<211> 41

<212> PRT

<213> Venezuelan equine encephalitis virus

<400> 22

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

1 5 10 15

Glu Cys Phe Lys Lys Tyr Ala Cys Asn Asn Glu Tyr Trp Glu Thr Phe

20 25 30

Lys Glu Asn Pro Ile Arg Leu Thr Glu

35 40

<210> 23

<211> 536

<212> PRT

<213> Venezuelan equine encephalitis virus

<400> 23

Met Lys Ala Ile Thr Ala Arg Arg Ile Leu Gln Gly Leu Gly His Tyr

1 5 10 15

Leu Lys Ala Glu Gly Lys Val Glu Cys Tyr Arg Thr Leu His Pro Val

20 25 30

Pro Leu Tyr Ser Ser Ser Val Asn Arg Ala Phe Ser Ser Pro Lys Val

35 40 45

Ala Val Glu Ala Cys Asn Ala Met Leu Lys Glu Asn Phe Pro Thr Val

50 55 60

Ala Ser Tyr Cys Ile Ile Pro Glu Tyr Asp Ala Tyr Leu Asp Met Ile

65 70 75 80

Asp Gly Ala Ser Cys Cys Leu Asp Thr Ala Ser Phe Cys Pro Ala Lys

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ala Val Pro Ser Ala Ile Gln Asn Thr Leu Gln Asn Val Leu Ala

115 120 125

Ala Ala Thr Lys Arg Asn Cys Asn Val Thr Gln Met Arg Glu Leu Pro

130 135 140

Val Leu Asp Ser Ala Ala Phe Asn Val Glu Cys Phe Lys Lys Tyr Ala

145 150 155 160

Cys Asn Asn Glu Tyr Trp Lys Thr Phe Lys Glu Asn Pro Ile Arg Leu

165	170	175
Thr Glu Glu Asn Val Ile Asn Tyr Ile Thr Lys Leu Lys Gly Pro Lys		
180	185	190
Ala Ala Ala Leu Tyr Ala Lys Thr His Asn Leu Asn Met Leu Gln Asp		
195	200	205
Ile Pro Met Asp Arg Phe Val Met Asp Leu Lys Arg Asp Val Lys Val		
210	215	220
Thr Pro Gly Thr Lys His Thr Glu Glu Arg Pro Lys Val Gln Val Ile		
225	230	235
Gln Ala Ala Asp Pro Leu Ala Thr Ala Tyr Leu Cys Gly Ile His Arg		
245	250	255
Glu Leu Val Arg Arg Leu Asn Ala Val Leu Leu Pro Asn Ile His Thr		
260	265	270
Leu Phe Asp Met Ser Ala Glu Asp Phe Asp Ala Ile Ile Ala Glu His		
275	280	285
Phe Gln Pro Gly Asp Cys Val Leu Glu Thr Asp Ile Ala Ser Phe Asp		
290	295	300
Lys Ser Glu Asp Asp Ala Met Ala Leu Thr Ala Met Met Ile Leu Glu		
305	310	315
Asp Leu Gly Val Asp Ala Glu Leu Leu Thr Leu Ile Glu Ala Ala Phe		
325	330	335
Gly Glu Ile Ser Ser Ile His Leu Pro Thr Lys Thr Lys Phe Lys Phe		
340	345	350
Gly Ala Met Met Lys Ser Gly Met Phe Leu Thr Leu Phe Val Asn Thr		
355	360	365
Val Ile Asn Ile Val Ile Ala Ser Arg Val Leu Arg Glu Arg Leu Thr		
370	375	380
Gly Ser Pro Cys Ala Ala Phe Ile Gly Asp Asp Asn Ile Val Lys Gly		
385	390	395
Val Lys Ser Asp Lys Leu Met Ala Asp Arg Cys Ala Thr Trp Leu Asn		
405	410	415

Met Glu Val Lys Ile Ile Asp Ala Val Val Gly Glu Lys Ala Pro Tyr
420 425 430
Phe Cys Gly Gly Phe Ile Leu Cys Asp Ser Val Thr Gly Thr Ala Cys
435 440 445
Arg Val Ala Asp Pro Leu Lys Arg Leu Phe Lys Leu Gly Lys Pro Leu
450 455 460
Ala Ala Asp Asp Glu His Asp Asp Asp Arg Arg Arg Ala Leu His Glu
465 470 475 480

Glu Ser Thr Arg Trp Asn Arg Val Gly Ile Leu Pro Glu Leu Cys Lys
485 490 495
Ala Val Glu Ser Arg Tyr Glu Thr Val Gly Thr Ser Val Ile Val Met
500 505 510
Ala Met Ala Thr Leu Ala Ser Ser Val Lys Ser Phe Ser Tyr Leu Arg
515 520 525
Gly Ala Pro Ile Thr Leu Tyr Gly
530 535

<210> 24

<211> 11707

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 24

auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuucaaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgccgc cgcagaaug uauucuaagc acaagauca uuguauucgu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540

ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccaccccu uuuauguuuu	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaauu ucuauucucu guuggcucga	780
ccaucuacca cgagaagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaauuac acaugucggu gugagacuau aguuauguugc gacggguacg	900
ucguuaaaag aauagcuau aguccaggcc uguauaggaa gccuucaggc uaugcugcua	960
cgaugcaccg cgagggaauu uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagagg	1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugaccaaau acuggcacac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uaguggccca ggcauuugcu aggggggcaa aggaauuaa ggaagauca gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuaagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccg auacccaaac caucauaaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagau gggcugagaa	1440
caagaauacg gaaaauuuu gaggagcaca aggagccguc accucucuu accgccgagg	1500
acguacaaga agcuagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgagc ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggcg gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gaguaaaaa uuauucugca uccaccucu cgcugaaca gucauaguga	1800
uaacacacuc ugcccgaaua gggcguaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguuaaca gguaccugca ccuauuugc acacauggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacuguaa gcccagcgag cacgacggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gauccuccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuuac caaguacaa ccuauagggu guauggcgug ccaggauacg	2220
gcaagucugg caucauuuu agcgaguc ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaaaa auaggggacg ucaagaaaaa gaaaggcgug gacgucaaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaau gaugcaaca cccguagag acccuguaua	2400

uugacgaagc uuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauaagac 2460

 cuaaaaaggc agugcucugc ggggauccca aacagugcgg uuuuuuaac augaugugcc 2520
 ugaaagugca uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucucgcc 2580
 guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa 2640
 cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc 2700
 aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca 2760
 aaggcaacga aaauaugacg gcagcugccu cucaagggcu gaccgguaaa gguguguaug 2820
 ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg 2880

 uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gacccaugga 2940
 uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag 3000
 cagagcauga ugccaucaug aggcaucacu ugagagagacc ggacccuacc gacgucuucc 3060
 agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca 3120
 uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggaauuuuu ugaaacggac aaagcucacu 3180
 cagcagagau aguauuugaac caacuaugcg ugagguucuu uggaucugau cuggacucgg 3240
 gucuuuuuuc ugcacccacu guuccguuau ccuuuaggaa uauacacugg gauaacuccc 3300

 cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc 3360
 cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuauga caugaacacu gguacacugc 3420
 gcauuuuga uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuuag 3480
 uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuc auucgucagc aaauugaagg 3540
 gcagaacugu ccuggugugc ggggaaaagu uguccgucgc aggcaaaug guugacuggu 3600
 ugucagaccg gccugagguu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug 3660
 ugcccaaaua ugacauaaua uuuguuaaug ugaggacccc auauaaaauac caucacuauc 3720

 agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc 3780
 ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuauuguua cgcugacagg gccagcgaaa 3840
 gcaucauugg ugcuaauagc cggcaguuca aguuuuuccg gguaugcaaa ccgaaauccu 3900
 cacuugaaga gacggaaguu cuguuuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccguacgc 3960
 acaauccuaa caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg 4020
 aagccggaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag 4080
 gagugauuau aaauugcucu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc 4140

uguauaagaa auucccgga agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaaagg ugcagcuaaa cauaucauuc augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuuga guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguca guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga	4380
acaaagaucg acuaacccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuuagac accacugaug	4440
cagauguagc cauauacugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcuaacagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga aauuaugcc auguggcccg uugcaacgga ggccaaugag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag aacaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaaucacu ggugugcaga agauccaug cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcgauu auucauccaa ggaaguaucu cguggaaaca ccaccguag	5040
acgagacucc ggagccaucg gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaac cgaggauag accaggacua gaacgccuga gccgauauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg cccucuguau cuagcucauc cugguccauu ccuauugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggaggcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccucga acaguaauca ggaaccucc acauccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccacccgc	5520
caggcgugaa uaggguagc acuaagagg agcucgaggc gcuuacccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaaggguga	5640
uuacaagaga ggaguugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca aaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacgca agaaauuaca guaaaaucc acaccugcua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcgu uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc	6000

ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggugc	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacuguggcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaauugc aaugucacgc aaaugagaga auugcccgua uuggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uaaugaauau ugaggaaacgu	6420
uuuaagaaaa ccccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaauuaa	6480
aaggacaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaugcgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuauuaa gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguguggac gcagagcugu	6900
ugacgcugau ugaggcggcu uucggcgaaa uuucaucau acauuugccc acuaaaacua	6960
aauiuaaaau cggagccaug augaaaucug gaauguuccu cacacuguuu gugaacacag	7020
ucauuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucau uggagaugac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuau agaugcugug gugggcgaga	7200
aagcgccuaa uuucugugga ggguuuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuua agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug	7320
aacauauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca	7440
ucauaguau ggccaugacu acucuagcua gcaguguuaa aucauucagc uaccugagag	7500
gggccccuau aacucucuac ggcuaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcaa	7560
gauguuucug cucacaacca aacgcacuau guuuguuuuc cucgugcugc uccuuuuggu	7620
aaguucucag uguguaaacc ugacaacacg aaccaguuug ccuccagcuu auaccaacuc	7680
auuuacucgc ggaguauuu aucccgauaa ggucuuuaga aguagcgugu ugcacucuac	7740
acaggaucug uucugcccu ucuuuaguaa cguuaccugg uuucaugcaa uacaugugag	7800
cggaacaaa ggaacaaaa gauuugacaa uccagugcuu ccauuuaug augggguuaa	7860

cuuugccagu accgaaaagu caaacauaau ccgggggugg aucuuuggaa ccacuuugga	7920
cucuaagaca cagucucucc ucauaguaaa caacgccacc aauguuguca uaaaaguaug	7980
cgaauuucag uuuugcaacg aucccuuucu cgggguguau uaccuaaga auaauaauc	8040
cuggauggag ucugaguucc ggguuuauag uagugcuau aauugcacuu ucgaauacgu	8100
gucccaacca uuccucaugg accuugaggg caaacagggg aauuuuaaaa acuugcgca	8160
auuugucuuu aagaauaucg acggauacuu uaagaucuau aguaaacaca cuccuaucaa	8220
ccucguucgg gaucuucccc aaggcuuuc ugcucucgaa cccucguag acuugccaau	8280
ugggauaaaau aucacucguu uucaaacuuu gcuugcccuc cacaggagcu accugacacc	8340
cggcgacucu ucuucugguu ggaccgccgg cgccgcugcc uauuauguug guuaccuua	8400
gccacgaaca ucuugcuca aguauaacga gaauggcacc auuaccgacg ccgucgauug	8460
ugcauuggau cccuugucug aaacaaaauug uaccuugaag uccuuuaccg uagagaaagg	8520
cauauaccag acuuccaacu uccgaguca gccuacagaa uccauuguga gauuuccaa	8580
caucacaaac cucugccuu ucggugaagu auuuuauugc acacgcuucg cuucagucua	8640
ugccuggaau aggaagcgca uaucaauuug cguggccgau uauucagucc ucuauauag	8700
cgcauccuuc aguacuuaa agugcuacgg cguuucccc accaaacuca augaucuuug	8760
cuucaccaac gucuauugcug acaguuuugu cauacgaggc gacgaaguac gccagauugc	8820
ccccgggcag acagguaaaa uugcugauua uauuuauaaa cucccagaug acuuuacugg	8880
augcgucaua gccuggaauu ccaacaacu ugauuccaag guugguggga auuauauua	8940
ccuuuauca cuguucagaa agaguaacu gaaaccuuu gagagagaca uauccaccga	9000
gauuuaccag gcaggcagua cuccuuguua cggcguugag ggauuuacu gcuauuuucc	9060
uuugcaaucc uauggcuuuc aaccaacaaa cgggguuggc uaucaaccu aucgaguggu	9120
uguccugagc uuugaacuu ugcacgcucc cgccacaguc ugcggaccaa aaaagaguac	9180
aaaucuuguc aagaauaagu gcguaaaau caauuucuu ggccuuacag gaacaggcgu	9240
gcugacugag ucaaacaaga aguuccugcc auuucagcag uuugggcggg auauagcaga	9300
cacaacugac gcuguacgag auccucagac uuuggagau uuggacauca cucccuuuc	9360
uuucggaggg guaucugua ucacccccgg aacuaauaca ucaauacagg ucgcuguguu	9420
guaccaagau gucaacugca cagaagucc cguugcuaua cacgcagacc agcucacccc	9480
cacauggcgg gugacucaa cuggcucaaa cguaauccag accagagcug ggugcuugau	9540
cggugcugaa caguaaaca auagcuaua augcgauuu ccaucggug ccgggaucug	9600

cgcuagcuau cagacacaga ccaauucccc ccggcgagca cgaucuguag caucccaguc	9660
uauuauugcc uacacuaugu cauugggcgc cgagaauagc gucgcauuu caaauaaauuc	9720
uauugcaaua cccaccaacu ucacaaucuc cguaacuaca gaaauacuuc caguuuccau	9780
gacaaagaca ucaguggauu guacaaugua uauaugcgga gauuccacag aauguucaaa	9840
uuugcucuug caguacggcu ccuucugcac ccagcucaac agggcccuua cagguauugc	9900
ugucgaacag gacaagaaca cacaagaagu cuucgccccaa gucaaacaga uauacaaaac	9960
uccucccaua aaggauuuug gcggcuucaa cuuuagucag auccucccag acccuucaaa	10020
accaucuaaa cgaucauuua uugaagaucu gcuguucaac aaggucacuc uugccgaugc	10080
uggauucauu aagcaauacg gugacugccu uggugauuuu gcugcccag auctgaucug	10140
ugcccagaaa uucaacgggc ucacuguacu ccucccacug cucacagacg aaugauugc	10200
acaguacaca agugcccugu uggcaggcac aaucacuagc ggcuaggaccu uuggcgagc	10260
ugcagcacuc caaaauccuu uugccaugca gauggccuau cgguuuuauug ggauaggcgu	10320
gacucaaaau guccucuacg aaaacaaaa guugauagcu aaccauuca auucagcaau	10380
cgggaagaua caggauucac ugucuaguac ugcuaugucc cuugguaagc ugcaggacgu	10440
ugucaaccag aaugcucaag cucugaauac auugguuuag cagcucucua guauuuuugg	10500
ggccaucucu ucaguacuua augauuuuuu gagccgauug gacaaagugg aagcugaagu	10560
acagaucgac aggcugauaa caggccggcu ccaauccuc caaacauacg ugacacaaca	10620
acucauacgc gcagccgaaa uccgagccag cgcuaaccug gcagcuacca agaugucaga	10680
augcguucug ggccagagua aacgcguaga uuucugcggg aaaggguacc accugaugc	10740
cuuuccacaa ucugcaccuc acggggucgu cuuuuugcau guaacaauug uacccgcaca	10800
agagaagaau uuuaucaccg cuccugccau cugucaugac gggaaagcuc auuuuccucg	10860
cgaaggugug uuuguaucau augguacaca uugguuuguc acacagcgga auuucuauga	10920
accccagauc auuacaacug acaacacuuu uguuuccggg aaugugacg uggucuuagg	10980
aaucguaaa uacacuguau augaucccu ccaaccagag cuggacucuu uuaaagaaga	11040
acuggauaaa uauuucaaga accacacaag ucccagcug gaccuugggg acauaagugg	11100
uauuaacgca ucugugguua acauucaaaa ggaaaucgac agacucaacg agguggccaa	11160
aaaccugaac gaaagcuuga uagaucucca ggaguugggc aaguaugaac aguacauuaa	11220
auggccauug uacauauggc uuggcuuuau cgcuggccuu aucgccaugc uaaugguuac	11280
aaucaugcug ugcugcauga ccuccugcug uucuuuuug aaaggguuu guucuuuggg	11340
uaguuguugc aaguugacg aagaugauuc cgaaccuguu cuuaaagggg uaaagcuuca	11400
cuauacauga uaaccgcggg gucaaaaacc gcguggacgu gguuaaacuc ccugcuggga	11460

ggaucagccg uauuuuuuuu auuuggcug ggcuggcua cuauugggc cauguacgug	11520
cugaccaacc agaacaaua uugaauacag cagcaauugg caagcugcuu acauagaacu	11580
cgcggcgauu ggcaugccgc cuuaaaaauu uuauuuuuuu uuucuuuuu uuuccgaau	11640
cggauuuugu uuuaauuuu ucaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	11700
aaaaaaaa	11707
<210> 25	
<211> 11707	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 25	
auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuucgcauc	180
uggcuucaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgccgc cgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucgu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguuaaguc gccuacugga uaggcuuuga caccacccu uuuauguuuu	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaauu ucuaauucuc guuggcucga	780
ccaucuacca cgagaagg gacuucuga ggagcuggca ccugccguc guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaaauac acaugcggg gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguuuuag aaugcuauac aguccaggcc uguauuggga gccuucaggc uaucgucua	960
cgaugcaccg cgagggaauu uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucuuuuuucc cgugucacg uaugugccag cuacauugug ugacaaaug acuggcauac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140

uagucgucaa cggucgcacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uaguggccca ggcauuugcu agguugggcaa aggaauuaa ggaagauca gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccgg auacccaaac caucaucaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagau gggcugagaa	1440
caagaauacg gaaaauuuu gaggagcaca aggagccguc accucuaau accgccgagg	1500
acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgagc ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcuu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaaa uuauucugca uccaccucuc cgcugaacaa gucauaguga	1800
uaacacacuc ugGCCGAAAA gggcguaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccuauuugcc acacauggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccgagcag cagcagggcg	2040
aaauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gaucucccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuuac caaguacaa ccuaggggu guaugggcug ccaggauacg	2220
gcaagucugg caucauuuua agcgaguca ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaauu auaagggagc ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaau gaugcaaaca ccccguaag acccuuaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauaagac	2460
cuaaaaggc agugcucugc ggggauccka aacagugcgg uuuuuuuaac augaugucc	2520
ugaaagugca uuuuaaccag gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucucgcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgauc cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugacg gcagcugccu cucaagggu gaccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gaccuagga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cagauagag gagugcaag	3000

cagagcauga ugccaucaug aggcacaucau uggagagacc ggacccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggauuuuuu ugaaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuaugcg ugagguucuu uggacucgau cuggacuccg	3240
gucuauuuuc ugcacccacu guuccguuau ccauuaggaa uaaucacugg gaaacucucc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuauga caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuuga uccgcgcaua aaccuaguac cuguuaacag aagacugccu caugcuuuag	3480
uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuc auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggguguc ggggaaaagu uguccguccc aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaaua uuuguuaug uaggagcccc auauaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcaucauugg ugcuaauagcg cggcaguua aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccguacgc	3960
acaauccuua caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaauugcucu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgga agcuucgau uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaaagg ugcagcuuaa cauaucuuuc augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuuga guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguca guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccua ucauugaacc auuugcugac agcuuuagac accacugaug	4440
cagauguagc cauauacugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcuaagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauuuugg aaggaccaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga aauuaugcc auguggcccg uugcaacgga ggccaauag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800

aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag aacaaaauac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaaucau ggugugcaga agauccaaug cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcguau auucauccaa ggaaguauc cguggaaaca ccaccgguag	5040
acgagacucc ggagccaugc gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaac cgaggauag accaggacua gaacgccuga gccgaucauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucucguau cuagcucauc cugguccauu ccuauugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggagcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccuca acaguaauca ggaaccucc acauccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccacccgc	5520
caggcgugaa uaggguaguc acuagagagg agcucgaggc gcuuacccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaaggguaga	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca aaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacgca agaaaauaca guuaauccc acaccugua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcau uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucugug ugaaccgug cuuuucaag cccaaggugc	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacugggcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uggccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccggcag	6300
cugccacaaa aagaaauugc aaugucacgc aaaugagaga auugcccgua uggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uaaugaauau ugaggaaacgu	6420
uuaaagaaaa cccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacau accaaauuaa	6480
aaggacaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug uugcaggaca	6540

uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaaugcgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuauuaua gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgug uuaaugauuc uggaagacu agguguggac gcagagcugu	6900
ugacgcugau ugaggcggcu uucggcgaau uucaucaau acuuugccc acuaaaacua	6960
aauiuaauu cgagaccaug augaaucug gaauguuccu cacacuguuu gugaacacag	7020
ucauuacau uguauucga agcagagugu ugagagaacg gcuaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucag uggagaugac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuu agaugcugug gugggcgaga	7200
aagcgccuaa uuucugugga ggguuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuua agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug	7320
aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca	7440
ucauaguuau ggccaugacu acucuagcua gcaguguuaa aucauucagc uaccugagag	7500
gggccccuau aacucucuaa ggcuaccug aaggacuaa gacauagucu aguccccaa	7560
gauguuucug cucacaacca aacgcacuau guuuguuuuc cucgugcugc uccuuuggu	7620
aaguucucag uguguuaacc ugacaacacg aaccaguuug ccuccagcuu auaccaacuc	7680
auuuacucgc ggaguauuu aucccgauaa ggcuuuuaga aguagcgugu ugcacucuaa	7740
acaggaucug uuucugcccu ucuuuaguu cguuaccugg uucaugcaa ucaugugag	7800
cggaacaaau ggaacaaaa gauuugacaa uccagugcuu ccuuuuuug augggguuuu	7860
cuuugccagu accgaaaagu caaacuaau ccgggggugg aucuuuggaa ccacuuugga	7920
cucuaagaca cagucucucc ucauaguuua caacgccacc aauguugua uaaaaguau	7980
cgaauuucag uuugcaacg auccuuuuc cgggguguau uaccuaaga auauuuuuc	8040
cuggauggag ucugaguucc ggguuuuuag uagugcuau aaugcacuu ucgaauacgu	8100
gucccaacca uuucuaugg accuugaggg caaacagggg aauiuuuuu acuugcgca	8160
auuugucuuu aagaauaucg acggauacu uaaagacuau aguaaacaca cuccuaucaa	8220
ccucguucgg gaucuucccc aaggcuuuuc ugcucucgaa cccucguag acugccaau	8280
ugggauuuu aucaucgcu uucaaaauu gcuugccuc cacaggagcu accugacacc	8340
cggcgacucu ucuucugguu ggaccgccgg cgccgcugcc uauuuguug guuaccuua	8400

gccacgaaca uucuugcuca aguauaacga gaauggcacc auuaccgacg ccgucgauug	8460
ugcauuggau cccuugucug aaacaaaug uaccuugaag uccuuuaccg uagagaaagg	8520
cauauaccag acuuccaacu uccgaguuca gccuacagaa uccauuguga gauuucccaa	8580
caucacaaac cucugcccuu ucggugaagu auuuauugcu acacgcuucg cuucagucua	8640
ugccuggaau aggaagcgca uaucaaaug cguggccgau uauucagucc ucuauaaug	8700
cgcauccuuc aguacuuuca agugcuacgg cguuuccccc accaaacuca augaucuuug	8760
cuucaccaac gucuaugcug acaguuuugu cauacgaggc gacgaaguac gccagauugc	8820
ccccgggcag acagguaaaa uugcugauua uauuuauaaa cucccagaug acuuuacugg	8880
augcgucuaa gccuggaauu ccaacaauu ugaauccaag guugguggga auuauauua	8940
ccuuuauca cuguucagaa agaguaacuu gaaaccuuu gagagagaca uaccaccga	9000
gauuuaccag gcaggcagua cuccuuguaa cggcguugag ggauuuuacu gcuauuuucc	9060
uuugcaaucc uauggcuuuc aaccaacaaa cgggguuggc uaucaaccu aucgaguggu	9120
uguccugagc uuugaacuuu ugcacgcucc cgccacaguc ugcggaccaaaaagaguac	9180
aaaucuguc aagaauaagu gcguaaaauu caauuucuuu ggccuuacag gaacaggcgu	9240
gcugacugag ucaaacaaga aguuccugcc auuucagcag uuugggcggg auauagcaga	9300
cacaacugac gcuguacgcg auccucagac uuuggagauu uggacauca cuccuguuu	9360
uuucggaggg guaucugua ucacccccgg aacuaauaca ucaaaucagg ucgcuguguu	9420
guaccaagau gucaacugca cagaagucc cguugcuaua cacgcagacc agcucacccc	9480
cacauggcgg guguacucaa cuggcucaaa cguaauccag accagagcug ggugcuugau	9540
cggugcugaa cagguaaaca auagcuuga augcgauuu cccaucggug ccgggaucug	9600
cgcuagcuau cagacacaga ccaauuccc cggcgagca cgaucuguag cauccaguc	9660
uauuuuugcc uacacuaugu cauugggcgc cgagaauagc gucgcauuu caaauaauc	9720
uauugcaua cccaccaacu ucacaaucuc cguaacuaca gaaauacuuc caguuuccau	9780
gacaaagaca ucaguggauu guacaugua uauaugcgga gauuccacag aauguucaa	9840
uuugcucuug caguacggcu ccuucgcac ccagcucaac agggcccuu cagguauugc	9900
ugucgaacag gacaagaaca cacaagaagu cuucgccccaa gucaaacaga uauacaaaac	9960
uccuccaua aaggauuuu gcggcuucaa cuuuagucag auccuccag acccuucaa	10020
accaucuaaa cgaucuuuu uugaagauu gcuguucaac aaggucacuc uugccgaugc	10080
uggauucauu aagcauacg gugacugccu uggugauuu gcugcccag aucugaucug	10140
ugcccagaaa uucaacgggc ucacuguacu ccuccacug cucacagacg aaugauugc	10200
acaguacaca agugcccugu uggcaggcac aaucacuagc ggcuaggaccu uggcgagg	10260

ugcagcacuc caaaauaccuu uugccaugca gauggccuau cgguuuuaug ggauaggcgu	10320
gacucaaaau guccucuacg aaaacaaaa guugauagcu aaccaauuca auucagcaau	10380
cggaagaua caggauucac ugucuaguac ugcuaugcc cuugguaagc ugcaggacgu	10440
ugucaaccag aaugcucaag cucugaauac auugguuaag cagcucucua guauuuuugg	10500
ggccaucucu ucaguacuua augauuuuu gagccgauug gaccacccg aagcugaagu	10560
acagaucgac aggcugauaa caggccggcu ccaauccuc caaacauacg ugacacaaca	10620
acucauacgc gcagccgaaa uccgagccag cgcuaaccug gcagcuacca agaugucaga	10680
augcguucug ggccagagua aacgcguaga uuucugcggg aaagguuacc accugauguc	10740
cuuuccacaa ucugcaccuc acggggucgu cuuuuugcau guaacauaug uacccgcaca	10800
agagaagaau uuuaucaccg cuccugccau cugucaugac gggaaagcuc auuuuccucg	10860
cgaaggugug uuuguauca augguacaca uugguuuguc acacagcgga auuucuauga	10920
accccagauc auuacaacug acaacacuuu uguuuccggg aaugugacg uggucuaagg	10980
aaucguaaa aacacuguau augaucccu ccaaccagag cuggacucuu uuaaagaaga	11040
acuggauaaa uauuucaaga accacacaag ucccgacgug gaccuugggg acauaagugg	11100
uauuaacgca ucugugguua acauucaaaa ggaaaucgac agacucaacg agguggccaa	11160
aaaccugaac gaaagcuuga uagaucucca ggaguugggc aaguaugaac aguacauuaa	11220
auggccauug uacauauggc uuggcuuuau cgcuggccuu aucgccaucg uaaugguuac	11280
aaucaugcug ugcugcauga ccuccugcug uuucuuuuug aaaggguuu guucuuuggg	11340
uaguuguugc aaguugacg aagaugauuc cgaaccuguu cuuaaagggg uaaagcuuca	11400
cuauacauga uaaccgcggu gucaaaaacc gcugggacgu gguuaacauc ccugcuggga	11460
ggauagccg uauuuuuuu auuuggcug ggcuggcua cuuuuggc cauguacgug	11520
cugaccaacc agaaacaua ugaauacag cagcaauug caagcugcuu acauagaacu	11580
cgcggcgauu ggcaugccgc cuuaaaaauu uuauuuuuuu uuucuuuuu uuuccgaau	11640
cggauuuugu uuuuauuuu ucaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	11700
aaaaaaa	11707
<210> 26	
<211> 11707	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	

<400> 26

auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug	120
agguaagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuuacaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgcccg cgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucgu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccggcguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccaccccu uuuauuuua	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuauugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaugu ucuauucucu guuggcucga	780
ccaucuaacca cgagaagg gacuucuga ggagcuggca ccugccgucu guuuuacacu	840
uacguggcaa gcaaaaauac acaugucggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguuaaaag aaugcuauac aguccaggcc uguaugggaa gccuucaggc uaugcugua	960
cgaugcaccg cgagggauuc uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugaccaaau acuggcauac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauac cuuuugcccg	1200
uaguggccca ggcauuugcu agguaggcaa aggaauuaa ggaagaucaa gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccgg auacccaaac caucauaaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagau cggcugagaa	1440
caagaauacg gaaaauuuu gaggagcaca aggagccguc accucucauu accgccgagg	1500
acguacaaga agcuagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgacg ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuuuauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua gcgugugcu ucuccgcagg	1740

cuguacucuaa gagugaaaaa uuauucugca uccacccucu cgcugaacaa gucauaguga	1800
uaacacacuc uggccgaaaa gggcguuauug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccuuauugcc acacauggag	1980
gagcgcugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccagcgag cacgacggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaacacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gauccucccu uccaugaauu cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuuac caaguaccaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauacg	2220
gcaagucugg caucauuaaa agcgcaguca ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaaau auuagggagc ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaauug gaugcaaaaca ccccguagag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggauccca aacagugcgg uuuuuuuac augaugugcc	2520
ugaaagugca uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucugcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacuaac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugagc gcagcugccu cucaagggcu gaccgguaaa gguguguaug	2820
ccguucgguu caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gaccuagga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucaug aggcacauuc ugagagagacc ggacccuacc gacgucucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggaauuuu ugaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuauugc ugagguucuu uggaucgag cuggacuccg	3240
gucuuuuuc ugcacccacu guuccguuau ccuuuaggaa uauacacugg gauaacuccc	3300
cguccgcuua cauguacggg cugaauaaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuauga caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuuga uccgcgcaua aaccuaguac cuguuaaacag aagacugccu caugcuuuag	3480

uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuucuuu auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugugc ggggaaaagu uguccguccc aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaaua uuuguuaauug ugaggacccc auauaaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg ggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcacauuugg ugcuaugcgc cggcaguua aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gccguacgc	3960
acaauccuua caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcacccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauua aaauugcugu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgga agcuucgau uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaagg ugcagcuua cauaucuuu augccguagg accaaacuuc acaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuga guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguc guagcgauu cacuguuguc caccggcauc uuuccggga	4380
acaaagaucg acuaacccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuuagac accacugaug	4440
cagauguagc cauauacugc agggacaaga aaugggaaau gacucuag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcuaacgca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga auuuauugc auguggcccg uugcaacgga ggccaugag cagguaugca	4740
uguauauccu cgagaaaagc augagcagua uuaggucgaa augcccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag aacaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaauacu ggugugcaga agauccaaug cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcuau auucauccaa ggaaguauc cguggaaaca ccaccgguag	5040
acgagacucc ggagccauc gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaac cgaggauag accaggacua gaacgccuga gccgauauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccc ccucuguau cuagcucauc cugguccau ccuacugcau	5280
ccgacuuga uguggacagu uuauccauac uugacaccu ggaggagcu agcgugacca	5340

gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccugca acaguaauca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccaccccg	5520
caggcgugaa uagggugauc acuagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaauagguga	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca aaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacgca agaaauuaca guaaaaucc acaccugua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcau uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggugc	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacugugcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaaugc aaugucacgc aaugagaga auugcccgua uuggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uauugaauau ugaggaaacgu	6420
uuaaagaaaa ccccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaaauaa	6480
aaggacaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuuuga auggacuuua agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaaugcgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuauuuaa gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguuu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguugggac gcagagcugu	6900
ugacgcgau ugaggcgguu uucggcgaaa uuucaucaau acuuuugccc acuaaaacua	6960
aaauuaauu cgagccaug augaaaucug gaauuguuccu cacacuguuu gugaacacag	7020
ucauuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucau uggagaugac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuau agaucgugug gugggcgaga	7200

aagcgccuua uuucugugga ggguuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuuu agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug	7320
aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca	7440
ucauaguauu ggccaugacu acucuagcua gcaguguuuu aucauucagc uaccugagag	7500
gggccccuau aacucucuac ggcuuaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcca	7560
gauguuucug cucacaacca aacgcacuau guuuguuuuc cucgugcugc ucccuuuggu	7620
aaguucucag uguguaaacc ugacaacacg aaccagauug ccuccagcuu auaccaacuc	7680
auuuacucgc ggaguauuu aucccgauaa ggucuuuaga aguagcgugu ugcacucuac	7740
acaggauucg uucugcccu ucuuuaguuu cguuaccugg uuucaugcaa uacauugag	7800
cggacaacuu ggaacaaaa gaaugacaa uccagugcuu ccuuuuuag augggguuuu	7860
cuuugccagu accgaaaagu caaacauauu cggggggugg aucuuuggaa ccacuugga	7920
cucuaagaca cagucucucc ucauaguuu caacgccacc aauguugca uaaaaguaug	7980
cgaauuucag uuuugcaacg aucccuuuu cgggguguau uaccuaaga auauuuuuc	8040
cuggauggag ucugaguucc ggguuuuuag uagugcuauu aaugcacuu ucgaauacgu	8100
guccaacca uuccuauug accuugaggg caaacagggg aauuuuuuu acuugcgca	8160
auuugucuuu aagaauaucg acggauacu uaaagauauu aguuuacaca cuccuauca	8220
ccucguucgg gauuucucc aagcguuuu ugcucucgaa cccucguag acugccauu	8280
ugggaaaau aucacucguu uucaaacuuu gcuugcccuc cacaggagcu accugacacc	8340
cggcgacucu uucuguguu ggaccgccgg cggcgugcc uauuauugug guuaccuua	8400
gccacgaaca uucugcuca aguuuacga gaauugcacc auuaccgacg ccgucgauug	8460
ugcauuggau cccuugucug aaacaaaau uaccuugaag uccuuuaccg uagagaaagg	8520
cauauaccag acuucaacu uccgaguua gccuacagaa uccauuguga gauuuccca	8580
caucacaaac cucugcccuu uccgugaagu auuuuauug acacgcuucg cuucagucua	8640
ugccuggaau aggaagcgca uaucaauuug cguggccgau uauucagucc ucuauauag	8700
cgauccuuc aguacuuua agugcuacgg cguuuccccc accaaacua augaucuuug	8760
cuuaccaaac gucuauugc acaguuuuu cauacaggc gacgaaguac gccagauugc	8820
ccccgggcag acagguaaaa uugcugauua uauuuuuuu cuccagauug acuuuacugg	8880
augcgucau gccuggaauu ccaacaauu ugauuccaag guugguggga auuuuuuuu	8940

ccuuuaucca	cuguucagaa	agaguaacuu	gaaaccuuu	gagagagaca	uauccaccga	9000
gauuuaccag	gcaggcagua	cuccuuguaa	cggcguugag	ggauuuuacu	gcuauuuucc	9060
uuugcaaucc	uauggcuuuc	aaccaacaaa	cgggguuggc	uaucaaccu	aucgaguggu	9120
uguccugagc	uuugaacuuu	ugcacgcucc	cgccacaguc	ugcggaccaa	aaaagaguac	9180
aaaucuuguc	aagaauaagu	gcguaaaauu	caauuucaau	ggccuuacag	gaacaggcgu	9240
gcugacugag	ucaaaacaaga	aguuccugcc	auuucagcag	uuugggcggg	auauagcaga	9300
cacaacugac	gcuguacgcg	auccucagac	uuuggagauc	ugggacauca	cucccuguuc	9360
uuucggaggg	guaucuguca	ucacccccgg	aacuaauaca	ucaaaucagg	ucgcuguguu	9420
guaccaagau	gucaacugca	cagaaguccc	cguugcuaua	cacgcaggcc	agcucacccc	9480
cacauggcgg	guguacucua	cuggcucaaa	cguauuccag	accagagcug	ggugcuugau	9540
cggugcugaa	cacguaaaca	auagcuanga	augcgauuu	cccacggug	ccgggaucug	9600
cgcuagcuau	cagacacaga	ccaauucccc	ccggcgagca	cgauucuguag	caucccaguc	9660
uauuauugcc	uacacuaugu	cauugggcgc	cgagaauagc	gucgcuaauu	caaaauauuc	9720
uauugcaaua	cccaccaacu	ucacaaucuc	cguaacuaca	gaaauacuuc	caguuuccau	9780
gacaaagaca	ucaguggauu	guacaugua	uauaugcgga	gauuccacag	aauguuacaa	9840
uuugcucuug	caguacggcu	ccuucugcac	ccagcucaac	agggcccuua	cagguauugc	9900
ugucgaacag	gacaagaaca	cacaagaagu	cuucgcccc	gucaaacaga	uauacaaaac	9960
uccucccaua	aaggauuuug	gcggcuucaa	cuuugucag	auccucccag	accuucaaa	10020
accaucuaaa	cgaucauuua	uugaagaucu	gcuguucaac	aaggucacuc	uugccgaugc	10080
uggauucauu	aagcaauacg	gugacugccu	uggugauuuu	gcugcccag	aucugaucug	10140
ugcccagaaa	uucacgggc	ucacuguacu	ccuccacug	cucacagacg	aaugauugc	10200
acaguacaca	agugcccugu	uggcaggcac	aaucacuagc	ggcuggaccu	uuggcgcagg	10260
ugcagcacuc	caauuaccuu	uugccaugca	gauggccuau	cgguuuaaug	ggauaggcgu	10320
gacuaaaaa	guccucuacg	aaaacaaaa	guugauagcu	aaccaauuca	auucagcaau	10380
cgggaagaua	caggauucac	ugucuaguac	ugcuagugcc	cuugguaagc	ugcaggacgu	10440
ugucaaccag	aaugcucaag	cucugaauac	auugguuuag	cagcucucua	guaauuuugg	10500
ggccaucucu	ucaguacuuu	augauuuuuu	gagccgauug	gacaaagugg	aagcugaagu	10560
acagaucgac	aggcugauaa	caggccggcu	ccaauccuc	caaacauacg	ugacacaaca	10620
acucauacgc	gcagccgaaa	uccgagccag	cgcuuaccug	gcagcuacca	agaugucaga	10680
augcguucug	ggccagagua	aacgcguaga	uuucugcggg	aaagguuacc	accugauguc	10740
cuuuccacaa	ucugcaccuc	acggggucgu	cuuuuugcau	guaacauaug	uacccgcaca	10800

agagaagaau uuuaacuaccg cuccugccau cugucaugac gggaaagcuc auuuuccucg	10860
cgaaggugug uuuguaucau augguacaca uugguuuguc acacagcgga auuucuauga	10920
accccagauc auuacaacug acaacacuuu uguuuccggg aaugugacg uggucauagg	10980
aaucguaaa aacacugauu augaucccu ccaaccagag cuggacucu uaaaagaaga	11040
acuggauaaa uuuuuaaga accacacaag ucccgacgug gaccuugggg acauaagugg	11100
uaauaacgca ucugugguu acauucaaaa ggaaaucgac agacucaacg agguggccaa	11160
aaaccugaac gaaagcuuga uagaucucca ggaguugggc aaguaugaac aguacauuaa	11220
auggccaugg uacauauggc uuggcuuuau cgcuggccuu aucgccaucg uaaugguuac	11280
aaucaugcug ugcugcauga ccuccugcug uucuuuuug aaaggguuu guucuugugg	11340
uaguuguugc aaguugacg aagaugauuc cgaaccuguu cuuaaagggg uaaagcuuca	11400
cuauacauag uaaccgcggu gucaaaaacc gcguggacgu gguuaacauc ccugcuggga	11460
ggaucagccg uaauuuuuu auuuggcug gugcuggcua cuauuguggc cauguacgug	11520
cugaccaacc agaaacauaa uugaauacag cagcaauugg caagcugcuu acauagaacu	11580
cgcggcgauu ggcaugccgc cuuaaaauuu uuauuuuuu uuuucuuuuc uuuuccgaau	11640
cggauuuugu uuuaauuuu ucaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	11700
aaaaaaaa	11707
<210> 27	
<211> 11698	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 27	
auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuucaaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgccgc ccgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucgu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaaug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgcccugc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480

aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag 540
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccaccccu uuuauguuuu 600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa 660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu 720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaaccau ccaacaangu ucuauucucu guuggcucga 780
ccaucuaacca cgagaaggagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu 840

uacguggcaa gcaaaauuac acaugucggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg 900
ucguuaaaag aaauagcuauc aguccaggcc uguaugggaa gccuucaggc uaucgucua 960
cgaugcaccg cgagggauuc uugucgugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg 1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugacaaaug acuggcuauc 1080
uggcaacaga ugucagucg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua 1140
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccaauaccau gaaaaauuac cuuuugcccg 1200
uaguggcccc ggcauuugcu aggugggcaa aggaauuaa ggaagaucaa gaagaugaaa 1260

ggccacuagg acuacgagau agacaguuaug ucauggggug uuguugggcu uuuaagaaggc 1320
acaagauaac aucuaauuuu aagcgcccgg auacccaaac caucaucaa gugaacagcg 1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagauc gggcugagaa 1440
caagaauag gaaaauuuu gaggagcaca aggagccguc accucuaau accgccgagg 1500
acguacaaga agcuagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu 1560
ugcgcgacg ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gccacucug gaggcagacg 1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa 1680

agguuaccag cuacgaugc gaggacaaga ucggcucuua cgugugcuu ucuccgcagg 1740
cuguacucaa gagugaaaa uuaucuugca uccaccucu cgcuagaaca gucauaguga 1800
uaacacacuc ugccgaaaa gggcguuaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg 1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca 1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccuuauugcc acacauggag 1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccgagcag cagcagggcg 2040
aauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag 2100

ggcucacagg cgagcuggug gauccuccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa 2160
cacgaccagc cgucuccuac caaguaccaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauag 2220
gcaagucugg caucauuuuu agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga 2280
aagaaaacug ugcagaaaau auaggggacg ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaaug 2340

ccagaacugu ggacucagug cucuugaauug gaugcaaaca ccccguaagag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuaaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggauccea aacagugcgg uuuuuuaac augaugugcc	2520
ugaaagugca uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucucgcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacuaac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga auaaagacg gcagcugccu cucaagggcu gaccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gacccaugga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cagcauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucag aggcacaucu ugagagagacc ggaccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugaggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggaauuuuu ugaaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuaugcg ugagguucuu uggaucgcu cuggacuccg	3240
gucuaauuuc ugcaccacu guuccguuau ccuuuaggaa uauucacugg gaaacuccc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuauga caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuuga uccgcgcaua aaccuaguac cuguuaacag aagacugccu caugcuuag	3480
uccuccacca uaugaacac ccacagagug acuuuucuu auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugugc ggggaaaagu uguccguccc aggcaaaag guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaaua ugacauaaua uuuguuaug ugaggacccc auauaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcga	3840
gcaucauugg ugcuaugcg cggcaguua aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccguaagc	3960
acaauccua caagcuuca ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccgaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaauugcuu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140

uguauaagaa auucccgga agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaaagg ugcagcuaaa cauaucauuc augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuuga guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguca guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccca ucauugaacc auuugcugac agcuuugac accacugaug	4440
cagauguagc cauauacugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcucacga	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaccaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga aauuaugcc auguggcccg uugcaacgga ggccaaugag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag aacaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaaucacu ggugugcaga agauccaaug cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcgauu auucauccaa ggaaguaucu cguggaaaca ccaccguag	5040
acgagacucc ggagccaucg gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaac cgaggauag accaggacua gaacgccuga gccgauauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucugua cuagcucauc cugguccauu ccuauugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggagcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccugc acaguaauca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccacccgc	5520
caggcgugaa uaggguagc acuaagagg agcucgaggc gcuuacccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aauaggguga	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca acaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacga agaaauuaca guaaaaucc acaccugcua	5880

acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcau uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaaccc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggucg	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaaag agaacuucc gacuguggcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaauugc aaugucacgc aaaugagaga auugcccgua uuggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaugc uucaagaaau augcguguaa uaaugaauau ugaggaaacgu	6420
uuaaagaaaa ccccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaauuaa	6480
aaggacaaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug uugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaugcgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuaauuaa gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguguggac gcagagcugu	6900
ugacgcgau ugaggcgguu uucggcgaaa uuucaucau acuuuugccc acuaaaacua	6960
aaauuaauu cgagaccaug augaaaucug gaauuguuccu cacacuguuu gugaacacag	7020
ucauuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucan uggagaugac aaauucguga aaggagucan aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuau agaugcugug gugggcgaga	7200
aagcgccuua uuucugugga ggguuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuua agcuuggcaa accucugca gcagacgaug	7320
aacauauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guauucuuu agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca	7440
ucauaguuu ggccaugacu acucuagcua gcaguguuua aucuuacgc uaccugagag	7500
gggccccuau aacucucuac ggcuaaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcaa	7560
gauguuucug cucacaacca aacgcacuau guuuguuuu cucgugcugc uccuuuuggu	7620
aaguucucag uguguaaauc ucacaacacg aaccaguuu ccuccagcu auaccaacuc	7680
auuuacucgc ggaguauuu aucccgauaa ggucuuuaga aguagcgugu ugcacucuac	7740

acaggauug uucuugcccu ucuuuaguaa cguuaccugg uuucaugcaa uacaugugag	7800
cggacaacaa ggaacaaaa gauuugccaa uccagugcuu ccauuuaug augggguuaa	7860
cuuugccagu accgaaaagu caaacauaau ccgggggugg aucuuuggaa ccacuuugga	7920
cucuaagaca cagucucucc ucauaguaaa caacgccacc aauguuguca uaaaaguaug	7980
cgaauuucag uuuugcaacg aucccuuucu cgggguguau uaccuaaaga auaauaauc	8040
cuggauggag ucugaguucc ggguuuauag uagugcuau aauugcacuu ucgaauacgu	8100
gucccaacca uuccucaugg accuugaggg caaacagggg aauuuuaaa acuugcgca	8160
auuugucuuu aagaauaucg acggauacuu uaagaucuau aguaaacaca cuccuaucaa	8220
ccucguucgg ggccuucucc aaggcuuuc ugcucucgaa cccucguag acugccaau	8280
ugggauaaa aucacucgu uucaacuua gcacaucagc uaccugacac ccggcgacuc	8340
uucuucuggu uggaccgccg gcgccgcugc cuuuuauuu gguuaccuuc agccacgaac	8400
auucuugcuc aaguauaacg agaauggcac cauuaccgac gccgucgau gugcauugga	8460
ucccuugucu gaaacaaaau guaccuugaa guccuuuacc guagagaaag gcuaauacca	8520
gacuuccaac uuccgaguuc agccuacaga auccauugug agauuucca acaucacaaa	8580
ccucugcccu uucggugaag uauuuauuc uacacgcuuc gcuucagucu augccugaa	8640
uaggaagcgc auaucaaaau gcguggccga uuauucaguc cucuaauaa gcgcauccuu	8700
caguacuuc aagugcuacg gcguuucucc caccaaacuc aaugaucuuu gcuucacca	8760
cgucuaugcu gacaguuuug ucauacgagg cgacgaagua cgccagauug cccccgggca	8820
gacagguaac auugcugauu auaauuaaa acucccagau gacuuuacug gaugcgucau	8880
agccuggaau uccaacauc uugauuccaa gguugggugg aauuaauuu accuuuauucg	8940
acuguucaga aagaguaacu ugaaaccuu ugagagagac auauccaccg agauuuacca	9000
ggcaggcagu acuccuugua acggcguaaa gggauuuuac ugcuauuuuc cuuugcauuc	9060
cuauggcuuu caaccaacau acggggguug cuaucaacc uaucgagugg uuguccugag	9120
cuuugaacuu uugcacgcuc ccgccacagu cugcggacca aaaaagagua caaaucuugu	9180
caagaauaag ugcguaaaa ucauuucaa uggccuaca ggaacaggcg ugcugacuga	9240
gucaacaag aaguuccugc cauuucagca guuugggcgg gauauagcag acacaacuga	9300
cgcuuacgc gaucuccaga cuuuggagau cuuggacauc acuccuguu cuuucggagg	9360
gguaucuguc aucaccccc gaacaaauac aucaaaucag gucgugugu uguaccaagg	9420
cguaacugc acagaagucc ccguugcuau acacgcagac cagcucaccc ccacauggcg	9480
gguguacua acuggcuaa acguauucca gaccagagcu gggugcuuga ucggugcuga	9540
acacguaaac aaugcuauug aaugcgauu ucccaucggu gccgggauc gcgcuaagcua	9600

ucagacacag accaaauccc cccggcgagc acgaucugua gcaucccagu cuauuuuugc	9660
cuacacuaug ucuuugggcg uggagaauag cgucgcgauu ucaaaauauu cuauugcaau	9720
accaccaac uucacaaucu ccguaacuac agaaauacuu ccaguuucca ugacaaaagac	9780
aucaguggau uguacaauug auauaugcgg agauuccaca gaauugucaa auuugcucuu	9840
gcaguacggc uccuucugca cccagcucaa caggggccuu acagguauug cugucgaaca	9900
ggacaagaac acacaagaag ucuucgcccc agucaaacag auauacaaaa cuccucccau	9960
aaaggauuuu ggcgguuca acuuuaguca gauccuccca gaccuucaa aaccaucuaa	10020
acgaucuuu auugaagauc ugcuguucaa caaggucacu cuugccgaug cuggauucau	10080
uaagcaauac ggugacugcc uuggugauau ugcugcccga gaucugaucu gugcccagaa	10140
auucaacggg cucacuguac ucccuccacu gcucacagac gaaugauug cacaguacac	10200
aagugcccug uuggcaggca caaucacuag cggcuggacc uuuggcgag gugcagcacu	10260
ccaaauaccu uuugccaugc agauggccua ucgguuuauu gggauaggcg ugacuaaaa	10320
uguccucua gaaaacaaa aguugauagc uaaccaauuc aaucagcaa ucgggaagau	10380
acaggauuca cugucuagua cugcuagugc ccuugguaag cugcaggacg uuguacaaca	10440
gaaugcucaa gcucugaaua cauugguuaa gcagcucucu aguaauuuug ggcccaucuc	10500
uucaguacuu aaugauauuu ugagccgauu ggaccacccc gaagcugaag uacagaucga	10560
caggcugaua acaggccggc uccaaucccu ccaaacauac gugacacaac aacucauacg	10620
cgcagccgaa auccgagcca gcgcuaaccu ggcagcuacc aagaugucag aaugcguucu	10680
gggccagagu aaacgcguag auuucugcgg gaaaggguac caccugaugu ccuuuccaca	10740
aucugcaccu cacggggugc ucuuuuugca uguaacauau guacccgcac aagagaagaa	10800
uuuuacuacc gcuccugcca ucugucauga cgggaaagcu cauuuuccuc gcgaaggugu	10860
guuuguaucu aaugguacac auugguuuu cacacagcgg aauuucuaug aaccccagau	10920
cauuaacaac gacaacacuu uuguuuccgg gaauugugac guggucauag gaaucguaaa	10980
uaacacugua uaugaucccc uccaaccaga gcuggacucu uuuuagaag aacuggauaa	11040
auauuuaag aaccacaca gucccgacgu ggaccuuggg gacauaagug guauuaacgc	11100
aucugugguu aacauucaaa aggaaucga cagacuaac gagguggcca aaaaccugaa	11160
cgaagcuug auagaucucc aggaguuggg caaguaagaa caguacauua aaugccaug	11220
guacauaug cuuggcuuaa ucgcuggccu uaucgcauc guaauuguua caauaugcu	11280
gugcugcaug accuccugcu guucuuguuu gaaaggguu uguucuugug guaguuguug	11340

caaguugac gaagaugauu ccgaaccugu ucuuaaaggg guaaagcuuc acuaauacaug	11400
auaaccgcgg ugucaaaaac cgcguggacg ugguuaacau cccugcuggg aggaucagcc	11460
guauuuuuu uauuugcguu ggugcuggcu acuaauuggg ccauguacgu gcugaccaac	11520
cagaaacaua auugaauaca gcagcaauug gcaagcugcu uacauagaac ucgcggcgau	11580
uggcaugccg ccuaaaaau uuuuuuuuau uuuuucuuuu cuuuuccgaa ucggauuuug	11640
uuuuuuauu uucaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa	11698

<210> 28

<211> 11698

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 28

auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc cgcaguuug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuucaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgccgc cgcagaaug uauucuaagc acaaguauc uuguauugcu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360

aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccacccu uuuauuuua	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaugu ucuauucucu guuggcucga	780

ccaucuacca cgagaagagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaaauac acaugcggg gugagacuau aguuauguug gacggguacg	900
ucguuaaaag aaugcuauac aguccaggcc uguauaggaa gccuucaggc uaugcugcua	960
cgaugcaccg cgagggaauu uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugacaaaug acuggcauac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140

uagucgucaa cggucgcacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uaguggccca ggcauuugcu agguugggcaa aggaauuaa ggaagauca gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguuag ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccgg auacccaaac caucaucaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auugggaguc gggcugagaa	1440
caagaauacg gaaaauuuu gagggagaca agggagccguc accucucau accgccgagg	1500
acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgagc ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccc gcucagugga gacaccucgu ggcuuugaua	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcuu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaa uuaucuugca uccaccucu cgcugaacaa gucauaguga	1800
uaacacacuc ugcccgaata gggcguaaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguuaaca gguaccugca ccuuuuugcc acacauaggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccagcgag cagcagggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gauccucccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuuac caaguacaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauacg	2220
gcaagucugg caucauuuaa agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaaua auaagggacg ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacug ggcucagug cucuuuugaug gaugcaaaaca ccccuagag acccuuaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggauccea aacagugcgg uuuuuuuac augaugugcc	2520
ugaaaugca uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucucgcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagaauugua uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgauc cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugacg gcagcugccu cucaagggcu gaccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880

uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gacccaugga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucaug aggcacauuc ugagagagacc ggacccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugaggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggaauuuuu ugaaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuaugcg ugagguucuu uggaucugau cuggacuccg	3240
gucuauuuuc ugcacccacu guuccguuau ccauuaggaa uauucacugg gauaacuccc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aaguggucg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuaua caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuaua uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuuag	3480
uccuccacca uauagaacac ccacagagug acuuuuucuc auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugugc ggggaaaagu uguccguccc aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaaua uuuguuaaug ugaggacccc auauaaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcaucauugg ugcuaauagc cggcaguuca aguuuuuccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccgucgc	3960
acaauccuua caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcacccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaauugcgu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgga agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaagg ugcagcuaaa cauaucuuu augccguagg accaaacuuc acaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuaua guccaucgu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguc guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuuagac accacugaug	4440
cagauguagc cauaucugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcuaacagca	4620
caagcgauug caaaacuuc ucauauuugg aagggaacaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga aaauaaucc augugcccg uugcaacgga ggccaugag cagguaugca	4740

uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag aacaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaaucacu ggugugcaga agauccaaug cucccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcgauu auucauccaa ggaaguauuc cguggaaaca ccaccgguag	5040
acgagacucc ggagccaugc gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuaaac cgaggauagc accaggacua gaacgccuga gccgauauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauagc uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccc gccucuguau cuagcuauuc cugguccauu ccuauugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggggagcu agcugagcca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccucga acaguauuca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcaccc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccaccccg	5520
caggcgugaa uagggugauc acuagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaagggguga	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuucccgac accggucaag ggcauuuaca acaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacgca agaaauuaca guaaaaucc acaccugcua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuaggcgau uauuuagaag cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuugau ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggucg	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacuguggcu ucuuacgua	6120
uuauuccaga guacgaugc uauuuggaca ugguugacgg agcuuauugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaauugc aaugucacgc aaugagaga auugcccgua uuggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaauugc uucaagaaau augcguguaa uauugaauau ugggaacgu	6420
uuuaagaaaa cccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaauuaa	6480
aaggacaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuuuga auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600

aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaaugcgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuauuua gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu aggugggac gcagagcugu	6900
ugacgcugau ugaggcgguu uucggcgaau uuucaucau acuuugccc acuaaaacua	6960
aaauuaauu cgagccaug augaaucug gaauuguu cacacuguu gugaacacag	7020
ucauuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucac uggagaugac aaauucguga aaggagucac aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuu agaugcugug gugggcgaga	7200
aagcgccuuu uuucugugga ggguuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuuu agcuuggcaa accucggca gcagacgaug	7320
aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guauuuuuu agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca	7440
ucauaguuuu ggccaugacu acucuagcua gcaguguuuu aucauucagc uaccugagag	7500
gggccccuau aacucucuac ggcuaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcaa	7560
gauguuucug cucacaacca aacgcacuau guuuguuuu cucgugcugc uccuuuggu	7620
aaguucucag uguguaaacc ugacaacacg aaccaguug ccuccagcu auaccaacuc	7680
auuuacucgc ggaguauuu aucccgauaa ggucuuuaga aguagcgugu ugcacucuac	7740
acaggauucg uucugcccu ucuuuaguu cguuaccugg uuucaugca uaagcggaac	7800
aauggaaca aaagauuuu acaauccagu gcuuccauu aaugaugggg uuucuuugc	7860
caguaccgaa aagucacaa uauccgggg guggaucuu ggaaccacuu uggacucuaa	7920
gacacagucu cuccuauag uaaacaacgc caccaauuu gucauaaaag uaugcgauu	7980
ucaguuuugc aacgaucuu uucucgggu guaccuuaag aaauuaaa ccuggaugga	8040
gucugaguuc cggguuuua guagucuaa uaaugcacu uucgaauacg uguccaacc	8100
auuccuacg gaccuagg gcaaacagg gaauuuuuu aacuugcgcg aaauugucuu	8160
uaagaauac gacggauacu uuaagauca uaguuacac acuccuaua accucguucg	8220
ggauuuucc caaggcuuu cugcucugc acccucgua gacuugcaa uugggaaaa	8280
uauacucgc uuucacuuu ugcuuuccu ccacaggagc uaccugacac ccggcgacuc	8340

uucuucuggu uggaccgccg gcgccgcugc cuauuauguu gguuaccuuc agccacgaac	8400
auucuugcuc aaguauaacg agaauaggcac cauuaaccgac gccgucgauu gugcauugga	8460
ucccuugucu gaaacaaaau guaccuugaa guccuuuacc guagagaaag gcgauuacca	8520
gacuuccaac uuccgaguuc agccuacaga auccauugug agauuuccca acaucacaaa	8580
ccucugcccu uucggugaag uauuuuauuc uacacgcuuc gcuucagucu augccuggaa	8640
uaggaagcgc auaucaaaau gcguggccga uuauucaguc cucuaaaua gcgcauccuu	8700
caguacuuuc aagugcuacg gcguuucucc caccaaacuc aaugaucuuu gcuucaccaa	8760
cgucuauvcu gacaguuuug ucauacgagg cgacgaagua cgccagauug cccccgggca	8820
gacagguaaa auugcugauu auaauuauaa acucccagau gacuuuacug gaugcgucau	8880
agccuggaa uccaacaauc uugauuccaa gguuggugggg aauuauauu accuuuauvc	8940
acuguucaga aagaguaacu ugaaaccuuu ugagagagac auauccaccg agauuuacca	9000
ggcaggcagu acuccuugua acggcguuga gggauuuuac ugcuauuuuc cuuugcauvc	9060
cuauggcuuu caaccaacau acggggguug cuaucaacc uaucgagugg uuguccgag	9120
cuuugaacuu uugcacgcuc ccgccacagu cugcggacca aaaaagagua caaaucuuu	9180
caagaauaag ugcguaaaau ucauuuuaa uggccuuaca ggaacaggcg ugcugacuga	9240
gucaacaag aaguuccgc cauucagca guuugggcgg gauauagacg acacaacuga	9300
cgcuuacgc gaucucaga cuuuggagau cuuggacauc acucccuguu cuuucggagg	9360
gguaucuguc aucacccccg gaacuaauac aucaauacag gucgcugugu uguaccaagg	9420
cguaacugc acagaagucc ccguugcuau acacgcagau cagcucaccc ccacauaggc	9480
gguguacuca acuggcuaa acguauucca gaccagagcu gggugcuuga ucggugcuga	9540
acacguaaac aaugcuauug aaugcgauau ucccaucggu gccgggaucu gcgcuagcua	9600
ucagacacag accaaauccc aucggcgagc acgaucugua gcaucccagu cuauuuauvc	9660
cuacacuaug ucauugggcg ccgagaauag cgucgcauau ucaauuuuu cuauugcaau	9720
acccaauaac uucacaauc ccguaacuac agaaauacuu ccaguucca ugacaaagac	9780
aucaguggau uguacaauu auauaugcgg agauuccaca gaauuucaa auuugcucu	9840
gcaguacggc uccuucugca cccagcucaa caggggccuu acagguaauug cugucgaaca	9900
ggacaagaac acacaagaag ucuucgcca agucacacag auauacaaaa cuccuccau	9960
aaaggauuuu ggcggcuuca acuuuaguca gaucuccca gaccuucaa aaccaucuaa	10020
acgaucuuu auugaagau ugcuguucaa caaggucacu cuugccgaug cuggauucau	10080
uaagcauac ggugacugc uggugauau ugcugcccga gaucugaucu gugcccagaa	10140
auucaacggg cucacuguac ucccuccacu gcucacagac gaaugauug cacaguacac	10200

aagugcccug uuggcaggca caaucacuag cggcuggacc uuuggcgcag gugcagcacu	10260
ccaaauaccu uuugccaugc agauggccua ucgguuuaau gggauaggcg ugacucaaaa	10320
uguccucuac gaaaaccaa aguugauagc uaaccaauuc aaucagcaa ucgggaagau	10380
acaggauuca cugucuagua cugcuagugc ccuugguaag cugcaggacg uugucaacca	10440
gaaugcucaa gcucugaaua cauugguuaa gcagcucucu aguaauuuug gggccaucuc	10500
uucaguacuu aaugauauuu uggtccgaa ggacccaccc gaagcugaag uacagaucga	10560
caggcugaua acaggccggc uccaaucccu ccaaacauac gugacacaac aacucaucg	10620
cgcagccgaa auccgagcca gcgcuaaccu ggcagcuacc aagaugucag aaugcuucu	10680
gggccagagu aaacgcguag auuucugcgg gaaagggua caccugaugu ccuuuccaca	10740
aucugcaccu cacggggucg ucuuuuugca uguaacauau guacccgcac aagagaagaa	10800
uuuuacuacc gcuccugcca ucugucauga cgggaaagcu cauuuuccuc gcgaaggugu	10860
guuuguaucu aaugguacac auugguuugu cacacagcgg aaauucuaug aaccccagau	10920
cauuacaacu cacaacacuu uuguuuccgg gaauugugac guggucauag gaauuguaaa	10980
uaacacugua uaugaucccc uccaaccaga gcuggacucu uuuaaagaag aacuggauaa	11040
auauuuaag aaccacaca gucccgacgu ggaccuuggg gacauaagug guauaacgc	11100
aucugugguu aacauucaa aggaaaucga cagacucaac gaggugcca aaaaccugaa	11160
cgaagcuug auagaucucc aggaguuggg caaguaugaa caguacaua aauggccaug	11220
guacauaugg cuuggcuuaa ugcugggccu uaucgccauc gaaugguua caauaugcu	11280
gugcugcaug accuccugcu guucuuguuu gaaagggugu uguucuugug guaguuguug	11340
caaguugac gaagaugau ccgaaccugu ucuuaaagg gaaagcuuc acuaucaug	11400
auaacgcgg ugucaaaaa cgcguggacg ugguuaacau ccugcuggg aggaucagcc	11460
guauuuaua uauuugcgu ggugcuggcu acuaauugg ccauguacgu gcugaccaac	11520
cagaacaua auugaaua gcagcaauug gcaagcugcu uacauagaac ucgcggcgau	11580
uggcaugccg cuuuuuuuu uuuuuuuu uuuuuuuu cuuuuccgaa ucggauuuug	11640
uuuuuuauu uucaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaa	11698

<210> 29

<211> 11701

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguuug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuucaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgccgc ccgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucgu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucguugcgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccacccu uuuauuuua	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaangu ucuauucucu guuggcucga	780
ccaucuaacca cgagaagagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaaauac acaugucggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguuaaaag aauagcuauc aguccaggcc uguaugggaa gccuucaggc uaugcugcua	960
cgaugcaccg cgagggauc uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugaccaaau acuggcuauc	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauac cuuuugcccg	1200
uagugggcca ggcauuugcu agguaggcaa aggaauuaa ggaagaucaa gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccgg auacccaaac caucaucaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagauc gggcugagaa	1440
caagaauacg gaaaauuuu gaggagcaca aggagccguc accucuaau accgccgagg	1500
acguacaaga agcuagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgacg ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcuu ucuccgagg	1740
cuguacucaa gagugaaaaa uuaucuugca uccaccucu cgcugaacaa gucauaguga	1800

uaacacacuc uggccgaaaa gggcguaaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccatauugcc acacauggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuaca aaacugucua gcccagcgag cacgacggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gauccuccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuac caaguacaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauacg	2220
gcaagucugg caucauuuaa agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaauu auaagggagc ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaug gaugcaaaca ccccgugag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuuaagac	2460
cuaaaaggc agugcucugc ggggauccea aacagugcgg uuuuuuaac augaugugcc	2520
ugaaagugca uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucugcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauugua uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugagc gcagcugccu cucaagggcu gaccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gaccuagga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccugggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccauaug aggcacaucu ugagagagacc ggaccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggauuuuu ugaaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuauagc ugagguucuu uggacucgau cuggacuccg	3240
gucuauuuuc ugcacccacu guuccguuau ccuuuaggaa uauacacugg gaaacucucc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuuga caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuuga uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuag	3480
uccuccacca uauugaacac ccacagagug acuuuuucuc auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugguc ggggaaaagu uguccgucucc aggcaaaug guugacuggu	3600

ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaaaua ugacauaaaua uuuguuaaauug ugaggacccc auauaaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcacauuagg ugcuaauagcg cggcaguua aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccguaagc	3960
acaauccuaa caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaauugcugu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgga agcuucgaa uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaagg ugcagcuaaa cauaucauuc augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuaga guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguc guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccca ucauugaacc auuugcugac agcuuagac accacugaug	4440
cagauagc cauauacugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuggc uggaaggaag ggcuaacagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacca guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga auuuauugc auguggcccg uugcaacgga ggccaauag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc agcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagc ucacguccag aacaaauac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaauacu ggugugcaga agauccaug cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcguau auucauccaa ggaaguauu cguggaaaca ccaccgguag	5040
acgagacucc ggagccaucg gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuaaac cgaggauag accaggacua gaacgccuga gccgaucauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauag uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucugua cuagcucauc cugguccauu ccuagcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacaccu ggaggagcu agcgugacca	5340

gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccugca acaguaauca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccaccccg	5520
caggcgugaa uagggugauc acuagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aauaggguga	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacaucuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca acaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacgca agaaaauaca guaaaaucc acaccugcua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuaggcgau uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggucg	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacuguggcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaaaugc aaugucacgc aaauagagaga auugcccgua uuggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uauugaauau ugaggaaacgu	6420
uuuaagaaaa ccccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaaauaa	6480
aaggacaaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaaugcgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuauuuaa gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguguggac gcagagcugu	6900
ugacgcgau ugaggcggu uucggcgaaa uuucaucaau acuuuugccc acuaaaacua	6960
aauuuuuuu cggagccaug augaaaucug gaauguuccu cacacuguuu gugaacacag	7020
ucauuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucan uggagaugac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuau agaucgugug gugggcgaga	7200

aagcgccuua uuucugugga ggguuuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuua agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug	7320
aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca	7440
ucauaguauu ggccaugacu acucuagcua gcaguguuaa aucauucagc uaccugagag	7500
gggccccuau aacucucuac ggcuaaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcaa	7560
gauguuucug cucacaacca aacgcacuau guuuguuuuc cucgugcugc ucccuuuggu	7620
aaguucucag uguguaaac ugagaacacg aaccaguuug ccuccagcuu auaccaacuc	7680
auuuacucgc ggaguauuu aucccgauaa ggucuuuaga aguagcgugu ugcacucuac	7740
acaggauucg uucugcccu ucuuuaguaa cguuaccugg uuucaugcaa uacaugugag	7800
cggacaacuu ggaacaaaaa gauuugacaa uccagugcuu ccuuuuuauug augggguuuu	7860
cuuugccagu aucgaaaagu caaacauauu cggggggugg aucuuuggaa ccacuuugga	7920
cucuaagaca cagucucucc ucauaguaaa caacgccacc aauguugua uaaaaguaug	7980
cgaauuucag uuuugcaacg aucccuuuu cgcaguguau uaccuaaaga auauuuuuc	8040
cuggauggag ucugggguuu auaguaguc uauuuuugc acuuucgaau acguguccca	8100
accuuuccuc auggaccuug agggcaaaca ggggaauuuu aaaaacuugc gcgaauuuu	8160
cuuuuagaa aucgacggau acuuuagau cuauaguaaa cacacuccua ucaaccucgu	8220
ucggggaucuu cccaaggcu uuucugcucu cgaaccccuc guagacuugc caauugggau	8280
aaauaucacu cgcuuucaa cuuugcuugc ccuccacagg agcuaccuga caccggcgga	8340
cucuucuuu gguuugaccg ccggcgccgc ugccuauuu guugguuacc uucagccacg	8400
aacauucug cucaaguua acgagaugg caccuuuacc gacgccgucg auugucgau	8460
ggaucccuug ucugaaaca aauguaccuu gaaguccuu accguagaga aaggcauua	8520
ccagacuucc aacuuccgag uucagccuac agaauccauc guacgauuuc ccaacaucac	8580
aaaccucugc ccuuucggug aaguauuuu ugcucacgc uucguucag ucuauccug	8640
gaauaggaag cgcauauca auugcguggc cgauuuuua guccucuua auagcgau	8700
cuucaguacu uucaagugcu acggcguuu cccacacaaa cucaaugauc uuugcuucac	8760
caacgucuau gcugacagu uugucauacg aggcgacgaa guacgccaga uugccccgg	8820
gcagacaggu aaauuugcug auuauuuuu uaaacuccca gaugacuua cuggaugcgu	8880
cauagccug aaauccaaca aucuagauuc caagguuggu gggaauuuu auuaccguu	8940
ucgacuguuc agaaagagua acuuuagacc auuugagaga gacauaucca ccgagauuu	9000
ccaggcaggc aguaagccuu guaaccggcu ugagggaauu aacugcuau uuccuuugca	9060

auccuauggc uuuaaccaa caaacggggu uggcuaucaa ccuauucgag ugguuguccu	9120
cagcuuugaa cuuuugcacg cucccgccac agucugcgga ccaaaaaaga guacaaaucu	9180
ugucaagaau aagugcguaa auuucuuuu caauggccuu acaggaacag gcgugcugac	9240
ugagucaaac aagaauuucc ugccauuua gcaguuuggg cgggauauag cagacacaac	9300
ugacgcugua cgcgauccuc agacuuugga gaudiuggac aucacuccu guuuuucgg	9360
agggguaucu gucaucacc ccggaacuaa uacaucaau caggucgcug uguuguacca	9420
aggugucaac ugcacagaag uccccguuc uauacacga gaccagcuca cccccacug	9480
gcggguguac ucaacuggc caaacguuu ccagaccaga gcugggugcu ugaucggugc	9540
ugaacacgug aacaauagcu augaauugcga uauuccauc ggugccggga ucugcguag	9600
cuaucagaca cagaccauu cccgcaggcg ggcucgcucu guagcaucc agucuuuuu	9660
ugccuacacu augucauugg gcgccgagaa uagcugcga uauucaaua auucuauugc	9720
aauaccacc aacuucaca ucuccguaac uacagaaau cuuccaguu ccaugacaaa	9780
gacaucagug gauuguacaa uguauauaug cgagauucc acagaauuu caaaauugcu	9840
cuugcaguac ggcuccuuc gcaccagcu caacaggga cuuacaggua uugcugcga	9900
acaggacaag aacacacaag aagucuucgc ccaagucaaa cagauauaca aaacuccucc	9960
cauaaaggau uuuggcggu ucaacuuuag ucagaucuc ccagaccuu caaaaccauc	10020
uaaacgauc uuuauugaag aucugcuguu caacaagguc acucuugccg augcuggauu	10080
cauaaagca uacggugacu gccuugguga uauugcugcc cgagaucuga ucugugcca	10140
gaaauucaac gggcucacug uacuccucc acugcucaca gacgaauga uugcacagua	10200
cacaagugcc cuguuggcag gcacaaucac uagcggcugg accuuuggcg caggugcagc	10260
acuccaaaau cccuuugcca ugcagaugc cuaucgguu aaugggauag gcgugacua	10320
aaauguccuc uacgaaaacc aaaaguugau agcuaacca uucaauucag caaucgggaa	10380
gauacaggau ucacugucua guacugcuag ugcccuuggu aagcugcaga acguugucua	10440
ccagaauucu caagcucuga auacauuggu uaagcagcuc ucuaguuuu uuggggccau	10500
cucuucagua cuuaaugua uuuugagccg auuggacca ccugaagcug aaguacagau	10560
cgacaggcug auaacaggcc ggcuccauc ccuccaaaca uacgugacac aacaacucau	10620
acgcgcagcc gaaauccgag ccagcgcuu ccuggcagcu accaagaugu cagaauugcu	10680
ucugggccag aguaaacgcg uagauuucug cgggaaaggg uaccaccuga uguccuuucc	10740
acaauucga ccucacgggg ucgucuuuuu gcauguaaca uacguaccg cacaagagaa	10800

gaauuuuacu accgcuccug ccaucuguca ugacgggaaa gcucauuuuc cucgcgaagg	10860
uguguuuugua ucuaauggua cacauugguu ugucacacag cggaauuuu augaacccca	10920
gaucuuuaca acugacaaca cuuuuguuuc cgggaauugu gacgugguca uaggaaucgu	10980
aaauaacacu guauaugauc ccuccaacc agagcuggac uuuuuuaag aagaacugga	11040
uaauuuuuu aagaaccaca caagucccg cguggaccuu ggggacauaa gugguauuaa	11100
cgcaucugug guuaacauuc aaaaggaaau cgacagacuc aacgaggugg caaaaaccu	11160
gaacgaaagc uugauagauc uccaggaguu gggcaaguau gaacaguaca uaaauggcc	11220
augguacaua ugguuugguu uuauugcugg ccuuauugcc aucguuagg uuacaaucau	11280
gcugugcugc augaccuccu gcuguucuuu uuugaaaggg uguuguucuu gugguaguug	11340
uugcaaguuu gacgaagau auuccgaacc uguucuaag gggguuagc uucacuauc	11400
augauaacgc cgguucaaa aaccgcugg acguguuua cauccugcu gggaggauca	11460
gccguuuua uuuaauugg cuuggugcug gcuacuauug ugcccaugua cgugcugacc	11520
aaccagaaac auuuuugaau acagcagca uugcaagcu gcuuacauag aacucgcgc	11580
gauuggcaug ccgccuuuaa uuuuuuuuu uuuuuuuu uuuuuuuu gaaucggauu	11640
uuguuuuuua uuuuuaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa	11700
a	11701
<210> 30	
<211> 11703	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 30	
auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
ugguuuaaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgccgc ccgcagaau uauucuaagc acaaguauc uuguauucgu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgcccugc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugcgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uauaccaag	540

ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccaccccu uuuauguuuu	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccaauucuag aaagaaguau uugaaaccau ccaacaauu ucuauucucu guuggcucga	780
ccaucuaacca cgagaagagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaaauac acaugucggu gugagacuau aguuauguug gacggguacg	900
ucguuaaaag aauagcuac aguccaggcc uguauaggaa gccuucaggc uaugcugcua	960
cgaugcaccg cgagggaauu uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugaccaaau acuggcauac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccaauaccau gaaaaauuac cuuuugcccc	1200
uagugcccca ggcauuugcu aggggggcaa aggaauuaa ggaagauca gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuaagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccg auacccaaac caucauaaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagau gggcugagaa	1440
caagaauacg gaaaanguua gaggagcaca aggagccguc accucucau accgccgagg	1500
acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgacg ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccc gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaa uuaucuugca uccaccucu cgcugaaca gucauaguga	1800
uaacacacuc ugcccgaaua gggcguaaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguuaaca gguaccugca ccuauuugcc acacauaggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccagcgag cacgacggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gauccuccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuuac caaguacaa ccuauagggu guauggcgug ccaggauacg	2220
gcaagucugg caucauuuuu agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280

aagaaaacug ugcagaaaau auaagggacg ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaaug gaugcaaaaca ccccuagag acccuuaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggaucCCA aacagugcgg uuuuuuaac augaugugcc	2520
ugaaagugca uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucugcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacuaac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugacg gcagcugccu cucaagggcu gaccCGuaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gaccCaugga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucaug aggcaacu uggagagacc ggaccCuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggauuuuuu ugaaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuaugcg ugagguucuu uggacucgau cuggacuccg	3240
gucuauuuuc ugcaccacac guuccguuau ccuuaggaa uauacacugg gaaacucucc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuaua caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuaua uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuag	3480
uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuu auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugguc ggggaaaagu uguccgucCC aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaaua uuuguuaaag ugaggacccc auauaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcaucauugg ugcuaauagc cggcaguua aguuuuuccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccguacgc	3960
acaauccuaa caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggauug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaauugcugu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140

uguauaagaa auucccgga agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaagg ugcagcuaaa cauaucauuc augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuuga guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguca guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga	4380
acaaagaucg acuaacccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuuagac accacugaug	4440
cagauguagc cauauacugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcucagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga aauuaugcc auguggcccg uugcaacgga ggccaugag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag aacaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaaucau ggugugcaga agauccaag cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcguau auucauccaa ggaaguauc cugggaaaca ccaccgguag	5040
acgagacucc ggagccaugc gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaac cgaggauag accaggacua gaacgcuga gccgauauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucugua uagcucauc cugguccau ccucaugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggagcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccuga acaguaauca ggaaccucc acauccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccacccgc	5520
caggcgugaa uaggguagc acuagagagg agcucgaggc gcuuacccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua auaggguaga	5640
uuacaagaga ggaguugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca aaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacga agaaauuaca guaaaaucc acaccugcua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggc auuuugaagg cagaaggaaa aguggaguc uaccgaacc	6000

ugcaucuguu ccuuuguauu caucuagugu gaaccgugcc uuuucaagcc ccaaggucgc	6060
aguggaagcc uguaacgcca uguugaaaga gaacuuuccg acuguggcuu cuuacuguau	6120
uauuccagag uacgaugccu auuuggacau gguugacgga gcuucaugcu gcuuagacac	6180
ugccaguuuu ugcccugcaa agcugcgcag cuuuccaaag aaacacuccu auuuggaacc	6240
cacaauacga ucggcagugc cuucagcgau ccagaacacg cuccagaacg uccuggcagc	6300
ugccacaaaa agaaaauugca augucacgca aaugagagaa uugcccguau uggauucggc	6360
ggccuuuuau guggaaugcu ucaagaaaua ugcguguaau aaugaauuu gggaacguu	6420
uaaagaaaac cccaucaggc uuacugaaga aaacguggua aauuacauua ccaauuuuuu	6480
aggacaaaa gcugcugcuc uuuuugcgaa gacacauau uugaauaugu ugcaggacau	6540
accaauggac agguuuguaa uggacuuaaa gagagacgug aaagugacuc caggaacaaa	6600
acauacugaa gaacggccca agguacaggu gauccaggcu gccgauccgc uagcaacagc	6660
guaucugugc ggaauccacc gagagcuggu uaggagauua aaugcggucc ugcuuccgaa	6720
cauucauaca cuguuuguaa ugucggcuga agacuuugac gcuauuuuag ccgagcacuu	6780
ccagccuggg gauuguguuc uggaacuga caucgcgucg uuugauaaaa gugaggacga	6840
cgccauggcu cugaccgcu uaaugauucu ggaagacuua gguguggacg cagagcuguu	6900
gagcgugauu gaggcggcuu ucggcgaaa uucaucaua cauuugccca cuaaaacuaa	6960
auuuuuuuu ggagccauga ugaaucugg aauguuccuc acacuguuug ugaacacagu	7020
cauuuacauu guaaucgcaa gcagaguguu gagagaacgg cuaaccggau caccaugugc	7080
agcauucuu ggagauacaa auaucgugaa aggagucaaa ucggacaaa uaauggcaga	7140
caggugcgcc accugguuga auauggaagu caagauuua gaugcugugg uggcgagaa	7200
agcgccuuu uucuguggag gguuuuuuu gugugacucc gugaccggca cagcgugccg	7260
uguggcagac ccccuuuuuu ggcuguuuua gcuuggcaaa ccucuggcag cagacgauga	7320
acaugaugau gacaggagaa gggcauugca ugaagaguca acacgcugga accgaguggg	7380
uauucuuuca gagcugugca aggcaguaga aucaagguau gaaaccguag gaacuuccau	7440
cauaguuaug gccaugacua cucuagcuag caguguuaaa ucauucagcu accugagagg	7500
ggcccuuaa acucucuacg gcuuaccuga auggacuacg acauagucua guccgccgcc	7560
accauguuu ucucacaaac caaacgcacu auguuuuuu uccucugucg gcuccuuug	7620
guaaguucuc aguguguuaa ccugagaaca cgaaccagau ugccuccagc uuauaccaac	7680
ucauuuacuc gcggaguuaa uuaucccga aaggucuuua gaaguagcgu guugcacucu	7740

acacaggauc uguucuugcc cuucuuuagu aacguuaccu gguuucaugc aaaucaugug	7800
agcggaaaca auggaacaaa aagauuugac aauccagugc uuccauuuua ugaugggguu	7860
uacuuugcca guaucgaaaa gucaaacaua auccgggggu ggaucuuugg aaccacuuug	7920
gacucuaaga cacagucucu ccucauagua aacaacgcca ccaauguugu cauaaaagua	7980
ugcgaauuuc aguuuugcaa cgaucccuu cucgacgugu auuaccauaa gaauaauaaa	8040
uccuggaugg agucuggggu uuauaguagu gcuauuuuu gcacuuucga auacgugucc	8100
caaccauucc ucauggaccu ugagggcaaa cagggggaau uuaaaaacuu gcgcgaauuu	8160
gucuuuaaga auaucgacgg auacuuuaag aucuauagua aacacacucc uaucaaccuc	8220
guucgggauc uucccaagg cuuuucugcu cucgaacccc ucguagacuu gccaauggg	8280
auaaauauca cucgcuuua aacuuugcuu gccuccaca ggagcuaccu gacaccggc	8340
gacucuuuuu cugguuugac cgccggcgcc gcugccuauu auguugguua ccuucagcca	8400
cgaacauucu ugcucaagua uaacgagaau ggcaccauaa ccgacgccgu cgauugugca	8460
uuggaucccu ugucugaaac aaaauguacc uugaaguccu uuaccguaga gaaaggcaua	8520
uaccagacuu ccaacuuccg aguucagccu acagaaucca ucguacgauu uccaacauc	8580
acaaaccucu gcccuuucgg ugaaguauuu aaugcuacac gcuucgcuuc agucuaugcc	8640
uggaauagga agcgcauauc aaauugcgug gccgauuuu caguccucua uaauagcgca	8700
uccuucagua cuuucagug cuacggcggu uccccacca aacucaauga ucuuugcuuc	8760
accaacgucu augcugacag uuuuugcaua cgaggcgacg aaguacgcca gauugcccc	8820
gggcagacag guaaauuugc ugauuauau uauaaacucc cagaugacuu uacuggaugc	8880
gucauagccu ggaaauccaa caaucuagau uccaagguug gugggaauua uaaauaccgu	8940
uaucgacugu ucagaaagag uaacuugaaa ccauuugaga gagacauauc caccgagauu	9000
uaccaggcag gcaguaagcc uuguacggc guugagggau uuaacugcua uuuccuuug	9060
caauccuauug gcuuuaacc aacaacggg guuggcuauc aaccuauug agugguuguc	9120
cucagcuuug aacuuuugca cgcucccgcc acagucugcg gacaaaaaa gaguacaaau	9180
cuugucaaga auaagugcgu aaauuucaau uucaauggcc uuacaggaac aggcgugcug	9240
acugagucaa acaagaauuu ccugccauuu cagcaguug ggcgggauau agcagacaca	9300
acugacgcu uacgcaucc ucagacuuug gagaucugg acaucacucc cuguucuuuc	9360
ggaggguau cugucaucac ccccggaacu aaucacuaa aucaggucgc uguguuguac	9420
caagguguca acugcacaga agucccgguu gcuauacacg cagaccagcu cacccccaca	9480
uggcgggugu acucaacugg cucaaagua uuccagacca gagcugggug cuugaucggu	9540
gcugaacacg ugaacaauag cuaugaugc gauauucca ucggugccgg gaucugcgcu	9600

agcuauacaga cacagaccaa uucccgagagg cgggcucgcu cuguagcauc ccagucuaau	9660
auugccuaca cuaugucauu gggcgccgag aaugagcugc cauuuacaa uauuucuaau	9720
gcaauaccca ccaacuucac aaucuccgua acucagaaa uacuuccagu uuccaugaca	9780
aagacaucag uggauuguac aauguauuaa ugcggagauu ccacagaauu uucaauuuug	9840
cucuugcagu acggcuccuu cugcaccag cucaacaggg cacuuacagg uauugcuguc	9900
gaacaggaca agaacacaca agaagucuuc gccaaguca aacagauuaa caaacuccu	9960
cccaaaaagg auuuuggcgg cuucaacuuu agucagaucc ucccagacc uucaaaacca	10020
ucuaaacgau cauuuauuga agaucugcug uucaacaagg ucacucuugc cgaugcugga	10080
uucuuuagc aaucaggua cugccuuggu gauuuugcug cccgagauu gaucugugcc	10140
cagaaauca acgggcucac uguacuccu ccacugcuca cagacgaaau gauugcacag	10200
uacacaagug ccuguuggc aggcacaauc acuagcggcu ggaccuuugg cgcaggugca	10260
gcacuccaaa uaccuuuugc caugcagaug gccuauagg uuaauaggau aggcgugacu	10320
caaaauugc ucuacgaaa ccaaaaguug auagcuaacc aaucuaauu agcaauagg	10380
aagauacagg auucacugc uaguacugcu agugccuug guaagcugca gaacguugc	10440
aaccagaau cucaagcucu gaauacauug guuaagcagc ucucuagaa uuuuggggcc	10500
aucucuucag uacuuuaua uuuuuugagc cgauuggacc caccugaagc ugaaguacag	10560
aucgacaggc ugauaacagg ccggcuccaa ucccuccaaa cauacugac acaacauc	10620
auacgcgcag ccgaaauccg agccagcgc cuaccagag cuaccaagau gucagaauug	10680
guucuggggc agaguaaacg cguagauuuc ugcgggaaag gguaccaccu gauguccuuu	10740
ccacaauug caccucagg ggucgucuuu uugcauguaa cauacguacc cgcacaagag	10800
aagaauuuu cuaccgcucc ugccaucugu caugacggga aagcuaauu uccucgcga	10860
gguguguuug uaucuaagg uacacauug uuugucacac agcggaaau cuaugaaccc	10920
cagaucauu caacugaca caccuuuuu uccgggaaau gugacguggu cauaggauc	10980
guaaaaaaca cuguauauga ucccuccaa ccagagcugg acucuuuuu agaagaucg	11040
gauaaaauu ucaagaacca cacaaguucc gacguggacc ugggggacau aagugguauu	11100
aacgcaucug ugguuaacau ucaaaaggaa aucgacagac ucaacgaggu ggccaaaaac	11160
cugaacgaaa gcuugauaga ucuccaggag ugggcaagu augaacagua cauuuuuug	11220
ccaugguaca uauggcuugg cuuuauugc ggccuuuucg ccaucguauu gguuacaauc	11280
augcugugcu gcaugaccuc cugcuguucu uguuuuagag gguguuguuc uugugguagu	11340
uguugcaagu uugacgaaga ugauuccgaa ccuguucuua aggggguaaa gcuucacua	11400
acaugauaac cgcggugua aaaaaccgcu ggacgugguu aacaucuccug cugggaggau	11460

cagccguaau uauuuaauu ggcuuggugc ugguacuau uguggccaug uacgugcuga	11520
ccaaccagaa acauaaauuga auacagcagc aauggcaag cugcuuacau agaacucgcg	11580
gcgauuggca ugccgccuua aaauuuuuu uuuuuuuuu cuuuucuuu ccgaaucgga	11640
uuuuguuuuu aaauuuuca aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa	11700
aaa	11703
<210> 31	
<211> 11701	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
<400> 31	
auaggcggcg caugagagaa gcccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuauccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguuug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuucaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgcccg ccgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucgu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguuaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgcccgc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguagaguc gccuacugga uaggcuuga caccacccu uuuauuuu	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaagu ucuaucucu guuggcucga	780
ccaucuaaca cgagaagg gacuucuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaauuac acaugcggg gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguuaaaag aaugcuau aguccaggcc uguauaggaa gccuucaggc uaugcugcua	960
cgaugcaccg cgagggaauu uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugucacg uaugugccag cuacauugug ugacaaaug acuggcauac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140

uagucgucaa cggucgcacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uaguggccca ggcauuugcu agguugggcaa aggaauuaa ggaagauca gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccgg auacccaaac caucaucaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auugggaguc gggcugagaa	1440
caagaauacg gaaaauuuu gagggagaca aggagccguc accucucau accgccgagg	1500
acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgagc ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcuu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaaa uuaucuugca uccaccucu cgcugaacaa gucauaguga	1800
uaacacacuc uggccgaaaa gggcguaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccuuuuugcc acacauaggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccgagcag cagcagggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gaucuccccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuuac caaguaccaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauag	2220
gcaagucugg caucauuuua agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaauu auaggggagc ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacug ggcacugug cucuugaau auggcaacaa ccccuagag acccuuaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggauccea aacagugcgg uuuuuuuuac augaugugcc	2520
ugaaagugca uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucucgcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagaauugua uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgauc cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugacg gcagcugccu cucaagggu gaccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggu caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg ugugaaaaac acuagccggc gaccuagga	2940

uaaaacacu gacugccaag uaccugggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucaug aggcacacuc uggagagacc ggaccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggauuuuu ugaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuauugc ugagguucuu uggacucgau cuggacuccg	3240
gucuauuuuc ugcaccacu guuccguuau ccuuaggaa uauacacugg gaaacuccc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuauga caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuuga uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuag	3480
uccuccacca uauagaacac ccacagagug acuuuucuu auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugguc ggggaaaagu ugucgucucc aggcaaaag guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaaua ugacauaaua uuuguuaug ugaggacccc auauaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcga	3840
gcaucauugg ugcuaugcg cggcaguua aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccgucgc	3960
acaaucuuu caagcuuua ucaaccuuga ccaacauuu uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuu aaauugcucu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgaa agcuucgau uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaagg ugcagcuaaa cauaucauuc augccguagg accaaacuuc acaaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuga guccaucgu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguc guagcgauuc cacuguugc caccggcauc uuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuagac accacugaug	4440
cagauguagc cauauacugc agggacaaga aaugggaa uacucuag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuggc uggaaggaag ggcucagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauuuugg aaggaccaa guuucaccag gcggccaagg	4680

auauagcaga aaauaaugcc auguggcccg uugcaacgga ggccaaugag cagguaugca	4740
uguauauccu cgagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag acaaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaaucau ggugugcaga agauccaaug cucccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcgau auucauccaa ggaaguaucu cguggaaaca ccaccgguag	5040
acgagacucc ggagccaucg gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaaac cgaggaugag accaggacua gaacgccuga gccgaucauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaggu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucugua cuagcucauc cugguccauu ccuauugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggggagcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccugca acaguaauca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccaccccg	5520
caggcgugaa uagggugauc acuagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaauagguga	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca aaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacgca agaaaauaca guuaaaucc acaccugua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcau uauuugaagg cagaaggaaa aguggaguc uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccguc cuuuucaagc cccaaggucg	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuuucc gacugugcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuugaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaaugc aaugucacgc aaugagaga auugcccgua uggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uauugaauu ugaggaaacgu	6420
uuaaagaaaa ccccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacau accaaaauaa	6480
aaggacaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca	6540

uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaaugcgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuauuua gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguuggac gcagagcugu	6900
ugacgcugau ugaggcgguu uucggcgaaa uuucaucau acuuugccc acuaaaacua	6960
aaaaaaauu cgagccaug augaaaucug gaauuuuccu cacacuguuu gugaacacag	7020
ucauuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucan uggagaugac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuu agaugcugug gugggcgaga	7200
aagcgccuua uuucugugga ggguuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuua agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug	7320
aacauauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca	7440
ucauaguuau ggccaugacu acucuagcua gcaguguuaa aucauucagc uaccugagag	7500
gggccccuau aacucucua ggcuaaccug aauggacuac gacauagucu aguccgccgc	7560
caccauguuu cuguugacga ccaagcgaac gauguucguu uucuuugguc uuugccacu	7620
ugucaguucc cagugcgua aucugacgac acgaacacag cugccuccug cuacacuaa	7680
caguuuuacg cgaggagugu auuaccuga caaaguuuuc cgcucuagug uccuccauag	7740
cacacaggac uuguuuccc ccuucuuuuc caacguuacg ugguuccaug uguuagugg	7800
aacuaacggu acuaaaagau ucgacaaucc aguauugccu uucaacgaug gggucuuuu	7860
cgcguccauc gagaaaucua auaucauucg cgguuggauu uuuggaacga cacucgauuc	7920
aaagacgcaa uccuccuua uugucaaca cgccacuaac guagucuuu agguuuguga	7980
guuccaguuu uguauaugac ccuuuuuuga ccacaagaau aacaagagcu ggauggaaag	8040
cgaguucaga gugauagcu cugcaaaca cuguacuuuu gaauacguga gucaaccuuu	8100
ccuauggac cuugaaggua aacaggguua cuuuagaau uugcgcaau uguuuucaa	8160
aaacauugau gguuacuuu aaaucauag uaagcacacu ccuaucauug uaagagagcc	8220
ggaggaccuu ccacaggguu uuagugcgcu cgagccccuc guugaccugc ccuuugggau	8280
caacauaacu cgauuccaaa cauugcugc ccuucaucgg uccuauuga cccccgguga	8340
cuccucua gcggaugcagg caggugccgc cgcauacuac guggguuacc uucaaccucg	8400

gacauuuuug uugaaauaca augagaauagg cacuaauacu gacgcgguug auugcgcgcu	8460
cgaccgauug uccgaaacua aguguacuuu gaagucuuu acaguggaga aaggaauaua	8520
ucagacuagc aauuuucggg uacagcccac ggagucuauc guacgguuuc cuaacaucac	8580
gaaucugugc ccuuuugaug aggucuuuaa ugcaacacgg uucgccucg ucuaugcgug	8640
gaaauagaaag cgcaucuaa auuguguagc ugaauauucc guacuuuaca acuuggcccc	8700
guucucaca uuuuagugcu acgguguaag ccuacuaaa cugaacgauu uguguuucac	8760
caacgucua gacagauagc uuguuuuucg aggcgaugag guacgccaga uugcgccugg	8820
ucaaacgggu aauaucgccg acuacaauua uaaaauugcca gacgauuuua cugguugugu	8880
caucgcuugg aauaguaaua aguuggacag uaagguauc ggcauuuaca acuaucucua	8940
ccgauuguuc cggaagucua accucaagcc guuugaaga gacauacca cugagauaua	9000
ccaagcaggc auaaaccu gcaacggagu ugcugguuuc aacugcuau ucccguugcg	9060
gucuuauucc uucagaccua cuuacggagu cggacaccaa ccuacaggg ucgucguuu	9120
gaguuuugaa uuguugcaug cuccagcaac cgugugugga ccuaaaaagu ccacgaauu	9180
cgugaagaau aagugcguaa acuucuuuu caacggucug aaagggacug guguauugac	9240
agaaagcaac aagaaguuu ucgauucca gcauuuuggu agggauauag cggauacaac	9300
ugaugccguu cgggauccuc aaacauugga gaudiuggac aucacaccgu guucuuuug	9360
gggugucucc guuauacac cggguacaaa uacagagcau cagguugcgg uccuuuacca	9420
aggcguaau uguaccgagg uuccaguagc aaucacgcg gaucaacua cgcacacaug	9480
gaggguuuac aguacaggca guaauguuuu ccaaacgaga gcgggaugcc ucaucggggc	9540
agaauacgua auaauuucuu acgaauugcga cauccuauu ggcgagagaa uuugcgcaag	9600
uuaccaaacc cagaccaagu cucauaggcg ggcgcgguu guugcaagcc aaucuaauu	9660
agcguaacu augucccug gcgcggagaa cagugucgca uauuccaaca acucuauugc	9720
gauaccuacu aauuucacua uuagcgucac aacugagau cuuccguca guaagaccaa	9780
aacgucugc gacuguacua uguauuuuug cggcgacagu accgaugcu cuaauuuu	9840
guugcaguau gguucuuuu gcacgcaacu uaagagagcu uugacgggga uagcugugga	9900
acaagauaaa aacacacagg agguuuuugc acaagugaaa cagaucuaa aaacuccacc	9960
gaucaaguac uuugcgguu uuaacuucuc ccagaucuu cccgacccgu cuaaaccaag	10020
uaaacggagu uuuauagagg accuucucu caauaaggua acauugcgag acgccggcuu	10080
cauuuacaa uacggagauu gccuuggaga caucgcugcg cgcgacuuga ucugcgaca	10140

aaaauuuaaa ggcuugacgg uccuccucc uuugcucaca gacgagauga uagcacaaua	10200
cacuuccgca cugcuugcug gaaccaucac cucugguugg acauucggug cgggagcggc	10260
uuugcagauu ccguuugcga ugcaaauggc uuauucgguu aacggcauug gaguaacaca	10320
gaaugugcuc uacgagaaua aaaagcuuau ugcgaaucaa uucaacucug cgauuggcaa	10380
aaaucaagau ucauugagua gcaccgccag ugcucuuggc aagcuucagg augucguaaa	10440
ccacaaugca caagcucuga auacacuggu uaaacaauug uccaguaaa uuggggcaau	10500
cucuucagug cugaacgaca uuucucaag auuggaucca cccgaagcgg agguacagau	10560
ugaccgccug auaaccggga gguugcaaag ccuucagacu uauguuacac aacaguugau	10620
ucgggcagca gagauaagag ccucagcaaa ccucgcagcu acgaagaugu cagagugugu	10680
ccuugggcaa ucuaagcggg uagauuucug cggcaaagga uaucauuuga ugagcuuucc	10740
ccaauagccc ccacauggag uaguuuuucu ucaugucacu uacguuccgg cgcaggaaaa	10800
gaacuucacc acagcgccag ccuuuugua ugaugggaag gcgcauuucc caagagaagg	10860
uguuuucgug ucuaacggua cccacugguu cguuacgcag cggaauuucu acgaaccaca	10920
gaucaucacu accgacaaca cguuugucuc uggaauuugu gacguugua uagggauagu	10980
gaacaauaca guauaugauc cacuucagcc ugaacuugac uuuuuuagg aggagcugga	11040
caauuuuuu aaaaaucaua caagcccgga cgucgaucuu ggagauuuu cagguaucua	11100
cgcaaguguc guaaauauuc agaaggagau cgaucauug aacgagguug caaaaaaccu	11160
uaaugagagc cuuauaugc uucaagagcu ggggaaguau gaacaauua ucaaguggcc	11220
uugguacauu uggcucgggu ucauugccgg acuuauucg aucguuauug uaacaaucau	11280
gcucugcugu augacuucu gcuguucaug ccucaaaggu uguugcuccu gugggucuug	11340
cuguaauuu gacgaggaug auucugaacc agugcuuaa ggcgugaagc uccacuauac	11400
cugauaaccg cgguucaaaa aaccgcgugg acugguuaa cauccugcu gggaggauca	11460
gccguauua uuauauuug cuuggugcug gcuacuauug uggccaugua cgucugacc	11520
aaccagaaac auauuugaau acagcagcaa uuggcaagcu gcuuacauag aacucgcggc	11580
gauuggcaug ccgccuuaa auuuuuuuu uuuuuuuu uuuuuuuucc gaaucggauu	11640
uuguuuuuu auuuuuaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa	11700
a	11701
<210> 32	
<211> 7862	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

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

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (7562)..(7562)

<223> a, c, g, or u

<400> 32

auaggcggcg caugagagaa gcccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccauuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuucaaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgcccg cgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucgu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccacccu uuuauguua	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccaauucuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaauu ucuauucucu guuggcucga	780
ccaucuaacca cgagaagagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaauuac acaugucggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguaaaaag aauagcuau aguccaggcc uguauuggaa gccuucaggc uaugcugcua	960
cgaugcaccg cgagggaauu uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugucacg uaugugccag cuacauugug ugacaaaug acuggcuauc	1080
uggcaacaga ugucagucg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uaguggccca ggcauuugcu agguuggcaa aggaauuaa ggaagauca gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuu aagcgcccgg auacccaaac caucauaaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagauc gggcugagaa	1440
caagaauag gaaaanguua gaggagcaca aggagccguc accucuaau accgccgagg	1500

acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgcagc ucuaccaccu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcuu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaaa uuauucugca uccaccucuc cgcugaacaa gucauaguga	1800
uaacacacuc ugcccgaataa gggcguaaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccuuuuugcc acacauggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccagcgag cacgacggcg	2040
aaauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gaucuccuccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuuac caaguacaa ccuaggggu guaugggcug ccaggauag	2220
gcaagucugg caucauuuaa agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaaaa auaggggagc ucaagaaaaa gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaug gaugcaaca ccccgugag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuuaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggaucucca aacagugcgg uuuuuuaac augaugucc	2520
ugaaagugca uuuuaaccag gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucucgcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugca auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugagc gcagcugccu cucaagggu gaccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gaccuagga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucag aggcacauca uggagagacc ggaccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ggggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggauuuuu ugaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuauagc uagguuucuu uggacucgau cuggacuccg	3240

gucuaauuuuc ugcacccacu guuccguuau ccauuaggaa uaaucacugg gauaacuccc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuaua caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuaua uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaaacag aagacugccu caugcuuuag	3480
uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuu auucgucagc aaaugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugguc ggggaaaagu uguccgucgc aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaaua uuuguuaaug ugaggacccc auauaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaag	3840
gcacauuagg ugcuaauagc cgccaguuca aguuuuuccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuuguau ucauugggua cgauccgaag gcccgucgc	3960
acaauccua caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcacccuca uaucaugugg ugccgaggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaauugcgu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgga agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaagg ugcagcuaaa cauaucuuu augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuuga guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguc guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuuagac accacugaug	4440
cagauguagc cauaucugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcuaagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga auuuauugc auguggcccg uugcaacgga ggccaauag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag aacaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaauacu ggugugcaga agauccaug cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcuau auucauccaa ggaaguauc cguggaaaca ccaccguag	5040
acgagacucc ggagccaugc gcagagaacc auuccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100

cacuuuaaac cgaggauagag accaggacua gaacgccuga gccgaucauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag auggcccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg cccucuguau cuagcucauc cugguccauu ccucaugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggggagcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccucga acaguauuca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccaccccg	5520
caggcgugaa uagggugauc acuagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaaggaggua	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca acaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacga agaaauuaca guaaaaucc acaccugcua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcau uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggucg	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacugggcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaauugc aaugucacgc aaaugagaga auugcccgua uuggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uaaugaauau uggaagacgu	6420
uuaaagaaaa cccaucagg cuuacugaag aaaacuggu aaauuacau accaaauuaa	6480
aaggacaaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug uugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaauccgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuaauua gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgag uuaauugauuc uggaagacuu agguuggac gcagagcugu	6900
ugacgcugau ugaggcgguu uucggcgaaa uuucaucau acuuuugccc acuaaaacua	6960

aa	7862
<210> 33	
<211> 7862	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<220><221> modified_base	
<222> (7562)..(7562)	
<223> a, c, g, or u	
<400> 33	
auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguuug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuuacaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgccgc ccgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguaucugu ccgaugagau	300
aa	7862
uuuguuuuuu auuuuucaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	7860
cgauuggcau gccgccuuua auuuuuuuuu uuauuuuuuc uuuuuuuuuc cgaaucggau	7800
caaccagaaa cauaauugaa uacagcagca auuggcaagc ugcuuacaua gaacucgcgg	7740
agccguuuuu auuauuuuug gcuuggugcu ggcuacuauu guggccaugu acgugcugac	7680
gnugauaacc gcggugucua aaaccgugug gacgugguua acauccugc ugggaggauc	7620
gggccccuau aacucucuac ggcuaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcaa	7560
uauaguuau ggccaugacu acucuagcua gcaguguuaa aucauucagc uaccugagag	7500
guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca	7440
aacaugaug uacagggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuuu agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug	7320
aagcgccuuu uuucugugga ggguuuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcugucc	7260
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuuu agaugcugug gugggcgaga	7200
cagcauucau uggagaugac aaauucguga aaggagucaa aucggacaaa uuauggcag	7140
ucuuuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
aa	7020

gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccaccccu uuuauguua	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaangu ucuaucucu guuggcucga	780
ccaucuacca cgagaagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaauuac acaugucggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguaaaaag aaauagcuac aguccaggcc uguauaggga gccuucaggc uaugcugua	960
cgaugcaccg cgagggaauuc uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugacaaaug acuggcauac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uaguggccca ggcauuugcu agguaggcaa aggaauuaa ggaagaucaa gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acucagagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuaagaggc	1320
acaagauaac aucuaauuuu aagcgcccgg auacccaaac caucauaaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagauc gggcugagaa	1440
caagaauacg gaaauguua gaggagcaca aggagccguc accucuaau accgccgagg	1500
acguacaaga agcuagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgacg ucuaaccu uuggcagcug auguagga gccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuaugaaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucua cgcugugcu ucuccgagg	1740
cuguacucaa gagugaaaa uuaucuugca uccaccucu cgcugaaca gucauaguga	1800
uaacacacuc ugcccgaaga gggcguaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccuaauugc acacauggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuaca aaacuguaa gccagcgag cacgacggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gaucucccu uccaugaau cgccuacgag agucugagaa	2160

cacgaccagc cgcuccuac caaguaccaa ccuaggggg guauggcgug ccagggaucag	2220
gcaagucugg caucauuaaa agcgcaguca ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaaau auaagggacg ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaau gaugcaaaca ccccguaag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuuaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggauccea aacagugcgg uuuuuuaac augaugugcc	2520
ugaaagugca uuuuaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucugcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacua cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugacg gcagcugccu cucaagggcu gaccguaaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gacccaugga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cagcauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucag aggcacaucu ugagagagacc ggaccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggauuuuu ugaaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuaugcg ugagguucuu uggacucgau cuggacuccg	3240
gucuuuuuc ugcaccacu guuccguuau ccuuaggaa uauacacugg gaaacucucc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuauga caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuuga uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuag	3480
uccuccacca uauagaacac ccacagagug acuuuucuu auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugguc ggggaaaagu uguccguccc aggcaaaau guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaaua ugacauaaua uuuguuaau ugaggacccc auauaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcaucauugg ugcuaugcg cggcaguca aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaaucuu	3900

cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccguaacgc	3960
acaauccuua caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaauugcugu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgga agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaaagg ugcagcuaaa cauaucauuc augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuauga guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguca guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga	4380
acaaagaucg acuaacccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuagac accacugaug	4440
cagauguagc cauauacugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuggc uggaaggaag ggcuaacga	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacca guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga auuuauugc auguggcccg uugcaacgga ggccaauag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacacgc ccuaaaagcc ucacguccag acaaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaauacu ggugugcaga agauccaaug cucccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcgau auucauccaa ggaaguauu cuuggaaaca ccaccgguag	5040
acgagacucc ggagccaucg gcagagaacc auuccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuaaac cgaggauag accaggacua gaacgccuga gccgauauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag auggcccgc ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucucguau cuagcucauc cugguccauu ccuauugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacaccu ggagggagcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccuga acaguauuca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccaccccg	5520
caggcgugaa uaggguaguc acuagagagg agcucgaggc gcuuacccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaauagguga	5640

uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca acaaaaauca gaaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgcc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacgca agaaaauaca guaaaauccc acaccugcua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcua uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaaccc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggucg	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacuguggcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaaugc aaugucacgc aaugagaga auugcccua uuggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaauugc uucaagaaau augcguguaa uaaugaaau ugggaaacgu	6420
uuaaagaaaa ccccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaaauaa	6480
aaggacaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucgg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaugcgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuga cgcuauuaa gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguuggac gcagagcugu	6900
ugacgcugau ugaggcgguu uucggcgaaa uuucaucau acuuuugccc acuaaaacua	6960
aaauuaauu cgagccaug augaaucug gaauuguu cacacuguuu gugaacacag	7020
ucauuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucan uggagaugac aaauucguga aaggagucan aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcg caccugguug aaauuggaag ucaagauua agaugcugug gugggcgaga	7200
aagcgccuaa uuucugugga ggguuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguua agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug	7320
aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guauuuuuu agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca	7440
ucauaguau ggccaugacu acucuagcua gcaguguua aucauucagc uaccugagag	7500

gggccccuau aacucucuac ggcuaaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcaa 7560

gnugauaacc gcggugucua aaaccgcgug gacgugguua acaucccugc ugggaggauc 7620

agccguauuu auuauuuuug gcuuggugcu ggcuaauuu guggccaugu acgugcugac 7680

caaccagaaa cauaauugaa uacagcagca auuggcaagc ugcuuacaua gaacucgcgg 7740

cgauuggcau gccgccuuaa auuuuuuuuu uuauuuuuuc uuucuuuuuc cgaaucggau 7800

uuuguuuuua auuuuucaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7860

aa 7862

<210> 34

<211> 7862

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (7562)..(7562)

<223> a, c, g, or u

<400> 34

auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaauggag aaaguucacg 60

uugacaucga ggaagacagc ccauuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug 120

agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuucgcauc 180

uggcuucaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa 240

gugcgcccg cgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucgu ccgaugagau 300

gugcggaaga uccggacaga uuguuaaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg 360

aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc 420

cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc 480

aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag 540

ccaauaagg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccacccu uuuauguuuu 600

agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa 660

cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu 720

ccaauucuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaugu ucuauucucu guuggcucga 780

ccaucuacca cgagaagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu 840

uacguggcaa gcaaaaauac acaugucggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguuuuaag aaauagcuau aguccaggcc uguauaggga gccuucaggc uaugcugcua	960
cgaugcaccg cgagggauuc uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugaccaaau acuggcauac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uagugggcca ggcauuugcu agguugggca aggaauuaa ggaagauca gaagaugaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuaagagc	1320
acaagauaac aucuuuuu aagcgcccgg auacccaaac caucauaaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagau gggcugagaa	1440
caagaauag gaaaauuu gaggagcaca aggagccguc accucuaau accgccgagg	1500
acguacaaga agcuagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgacg ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gccacucug gaggcagacg	1620
ucgacugau guuacaagag gcuggggccc gcucagugga gacaccucg ggcuuugaua	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaa uuaucuugca uccaccucu cgcugaaca gucauaguga	1800
uaacacacuc ugcccgaaua gggcguaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagug	1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguuaaca gguaccugca ccuuuuugc acacauggag	1980
gagcgugaa cacugauga gaauuuuaa aaacuguc gcccagcgag cagcagggcg	2040
aauaccugua cgacaugac aggaacagug gcgucaagaa agaacuagc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gaucucccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuuac caaguacaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauag	2220
gcaagucug caucauuua agcgaguc caaaaaaga ucuagugug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaaua uaaaggacg ucaagaaau gaaaggcgug gacgucaug	2340
ccagaacug ggacucagug cucuugaug gaugcaaca cccguagag acccuguua	2400
uugacgaagc uuuugcuug caugcaggua cucucagag gcucauagc auuaaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggauccka aacagugcg uuuuuuaac augaugugc	2520
ugaaagugca uuuuaaccac gagauuugc cacaagucu ccacaaaagc aucucugcc	2580

guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugacg gcagcugccu cucaagggcu gaccguaaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gaccucaugga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucaug aggcacaucu uggagagacc ggaccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggauuuuu ugaaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuaugcg ugagguucuu uggacucgau cuggacuccg	3240
gucuauuuuc ugcacccacu guuccguuau ccuuaggaa uauucacugg gauaacuccc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuauga caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuuga uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuuag	3480
uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuc auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugguc ggggaaaagu uguccgucgc aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaaua uuuguuaug ugaggacccc auauaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcga	3840
gcaucauugg ugcuaugcg cggcaguua aguuuuccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gccguacgc	3960
acaaucuuu caagcuuuu ucaaccuuga ccaacauuuu uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaugcugcu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auuccggaa agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaagg ugcagcuaaa cauaucauuc augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuga guccaucgu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguca guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuagac accacugaug	4440

cagauguagc cauuaucugc aggggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcucacagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga aauuaugcc auguggcccg uugcaacgga ggccaauag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag aacaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaauacu ggugugcaga agauccaaug cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcguau auucauccaa ggaaguaucu cguggaaaca ccaccgguag	5040
acgagacucc ggagccaugc gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaac cgaggauag accaggacua gaacgccuga gccgaucauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucucuguau cuagcucauc cugguccauu ccuauugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggggagcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauaggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccucga acaguaauca ggaaccucc acauccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccaccccg	5520
caggcgugaa uaggguagc acuaagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaauagguga	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca acaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacgca agaaauuaca guuaauucc acaccugcua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggc auuuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggugc	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacugugcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uggccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac guccagAAC guccuggcag	6300

cugccacaaa aagaaaauugc aaugucacgc aaaugagaga auugcccgua uggauucgg 6360

cggccuuuaa uguggaauugc uucaagaaau augcguguaa uaaugaauau ugggaaacgu 6420

uuaaagaaaa ccccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaaauaa 6480

aaggacaaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca 6540

uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa 6600

aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucgg cuagcaacag 6660

cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaaugcgguc cugcuuccga 6720

acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuauuuaa gccgagcacu 6780

uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg 6840

acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguugggac gcagagcugu 6900

ugacgcgaut ugagggcggu uucggcgaaa uuucaucaau acauuugccc acuaaaacua 6960

aaauuaaaau cggagccaug augaaaucug gaauguuccu cacacuguuu gugaacacag 7020

ucauuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaacggga ucaccaugug 7080

cagcauucau uggagaugac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag 7140

acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuau agaugcugug gugggcgaga 7200

aagcgccuua uuucugugga ggguuuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc 7260

guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuuu agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug 7320

aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg 7380

guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca 7440

ucauaguau ggccaugacu acucuagcua gcaguguuaa aucauucagc uaccugagag 7500

gggccccuau aacucucuc ggcuaaccug aauggacuac gacauagucu aguccgccaa 7560

gnuaguaacc gcggugucua aaaccgugug gacgugguua acauccugc ugggaggauc 7620

agccguuuu auuuaauuug gcuuggugcu ggcuacuuu guggccaugu acgugcugac 7680

caaccagaaa cauaauugaa uacagcagca auuggcaagc ugcuuacaua gaacucgcgg 7740

cgauuggcau gccgccuuu aaauuuuuu uuauuuuuu uuuuuuuu cgaauccgga 7800

uuuguuuuu auauuucuu aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa 7860

aa 7862

<210> 35

<211> 7862

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> (7562)..(7562)

<223> a, c, g, or u

<400> 35

auaggcggcg caugagagaa gcccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuucaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgcccg ccgcagaagc uauucuaagc acaaguauca uuguauucgu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguauaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaagg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccacccu uuuauuuua	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcuguaa cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaauu ucuaauucuc guuggcucga	780
ccaucuaaca cgagaagagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaauuac acauugcggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguuaaaag aaauagcuac aguccaggcc uguauuggaa gccuucagcg uaugcugcua	960
cgaugcaccg cgagggaauu uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugucacg uaugugccag cuacauugug ugacaaaug acuggcuauc	1080
uggcaacaga ugucagucg gacgacgagc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cgugcgacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uaguggccca ggcauuugcu agguugggcaa aggaauuaa ggaagaucaa gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuu aagcgcccgg auacccaaac caucauaaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug ccaggaugag gcaguaacac auuggagauc gggcugagaa	1440
caagaauacg gaaaauuuu gagagacaca aggagccguc accucuaau accgcccagg	1500

acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgagc ucuaccaccu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcuu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaaa uuauucugca uccaccucuc cgcugaacaa gucauaguga	1800
uaacacacuc ugcccgaataa gggcguaaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguuaaca gguaccugca ccuuuuugcc acacauaggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccagcgag cacgacggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gaucuccuccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuac caaguacaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauag	2220
gcaagucugg caucauuuaa agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaaaa auaggggagc ucaagaaaaa gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacug ugcacugag cucuugaug gaugcaaca ccccuagag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucuuagcc auuuaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggaucucca aacagugcgg uuuuuuaac augaugucc	2520
ugaaagugca uuuuaaccag gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucucgcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauuguga uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgauc cauucucacu uuuuucagag ggugggugaa gcaguugca auaguuuaca	2760
aaggcaacga aaauaugagc gcagcugccu cucaagggcu gaccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgacaggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gaccuagga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucaug aggcacauca ugagagagacc ggaccuacc gacgucucc	3060
agaauaaggc aaacugugug ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgucggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggaauuuu ugaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguuuugaac caacuagcg ugagguucuu uggaucugau cuggacuccg	3240

gucuauuuuc ugcacccacu guuccguuau ccuuuaggaa uauucacugg gauaacuccc 3300

cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc 3360

cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuaua caugaacacu gguacacugc 3420

gcauuuaua uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuuag 3480

uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuu auucgucagc aaauugaagg 3540

gcagaacugu ccuggugguc ggggaaaagu uguccgucgc aggcaaaug guugacuggu 3600

ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug 3660

ugcccaaua ugacauaaua uuuguuaaug ugaggacccc auauaaauac caucacuauc 3720

agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc 3780

ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa 3840

gcaucauugg ugcuaauagc cggcaguuca aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu 3900

cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccgucgc 3960

acaauccua caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg 4020

aagccggaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccag gccaccgaag 4080

gagugauuau aaaugcugcu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc 4140

uguauaagaa auucccgga agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac 4200

uggucaaagg ugcagcuaaa cauaucuuu augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu 4260

cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuaua guccaucgcu aagauugua 4320

acgauaaca uuacaaguc guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga 4380

acaaagaucg acuaaccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuuagac accacugaug 4440

cagauguagc cauaucugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg 4500

cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug 4560

augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcuaacga 4620

caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacaa guuucaccag gcggccaagg 4680

auauagcaga aaauaaugc auguggcccg uugcaacgga ggccaauag cagguaugca 4740

uguauauccu cgagaaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg 4800

aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa 4860

gaguacagcg ccuaaaagc ucacguccag acaaaauac ugugugcuca uccuuuccau 4920

ugccgaagua uagaauacu ggugugcaga agauccaug cuccagccu auauuguucu 4980

caccgaaagu gccugcguau auucauccaa ggaaguau cuuggaaaca ccaccgguag	5040
acgagacucc ggagccaucg gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaac cgaggauag accaggacua gaacgccuga gccgaucauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucucguau cuagcucauc cugguccauu ccucaugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggggagcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguaggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccucga acaguauuca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccacccgc	5520
caggcgugaa uaggguaguc acuagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaaggguga	5640
uuacaagaga ggaguuag gcuucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca aaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uggagagga ccgaauugga gauuucguau gcccgcgcc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacga agaaauuca guaaaaucc acaccugua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcau uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuugau ucaucugug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggugc	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacugugcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugc uauuuggaca uggugacgg agcuuauugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uggcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaauugc aaugucacgc aaugagaga auugcccguu uggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uaaugaauau ugggaaacgu	6420
uuaaagaaaa cccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaauuaa	6480
aaggacaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cgauucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaugcgguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuga cgcuauuaa gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840

acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguguggac gcagagcugu 6900
 ugacgcugau ugaggcgguu uucggcgaaa uuucaucaau acuuuugccc acuaaaacua 6960
 aauuuuuuuu cggagccaug augaaaucug gaauguuccu cacacuguuu gugaacacag 7020
 ucauuuacau uguuauugca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug 7080

cagcauucau uggagaugac aaauaucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauaggcag 7140
 acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuau agaugcugug gugggcgaga 7200
 aagcgccuua uuucugugga ggguuuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc 7260
 guguggcaga ccccuuuuuu aggcuguuua agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug 7320
 aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg 7380
 guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaaccgua ggaacuucca 7440
 ucauaguauu ggccaugacu acucuagcua gcaguguuua aucauucagc uaccugagag 7500

gggccccuau aacucucuac ggcuaaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcaa 7560
 gnugauaacc gcggugucua aaaccgcgug gacgugguua acaucccugc ugggaggauc 7620
 agccguuuu auuuuuuuu gcuuggugcu ggcuaauuuu guggccaugu acgugcugac 7680
 caaccagaaa cauuuuuuga uacagcagca auuggcaagc ugcuuacaua gaacucgcgg 7740
 cgauuggcau gccgccuuua aauuuuuuuu uuauuuuuuc uuucuuuuuc cgaauaggau 7800
 uuuguuuuu auuuuuucaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7860
 aa 7862

<210> 36

<211> 7862

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> (7562)..(7562)

<223> a, c, g, or u

<400> 36

auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg 60
 uugacaucga ggaagacagc ccuuuccu gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguug 120
 agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuucgcauc 180

uggcucaaaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgcccg cccagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucugu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguuaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccaccccu uuuauguua	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaauu ucuauucucu guuggcucga	780
ccaucuaacca cgagaagagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaauuac acaugucggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguaaaaag aaugcuauac aguccaggcc uguauuggaa gccuucaggc uaugcugcua	960
cgaugcaccg cgagggaauu uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugaccaaau acuggcauac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cggucgcacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uaguggccca ggcauuugcu agguugggcaa aggaauuaa ggaagaucaa gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuaagaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccgg auacccaaac caucaucaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagau cggcugagaa	1440
caagaauag gaaaanguua gaggagcaca aggagccguc accucuaau accgccgagg	1500
acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgacg ucuaccacu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccg gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcuu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaa uuauucugca uccaccucu cgcugaacaa gucauaguga	1800
uaacacacuc ugGCCGAAAA gggcguuaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920

uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccuuauugcc acacauaggag	1980
gagcgcugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccagcgag cacgacggcg	2040
aaauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gauccuccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuuac caaguaccaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauacg	2220
gcaagucugg cauauuaaa agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaauu auaaggagc ucaagaaau gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaauug gaugcaaaca ccccgugag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggauccea aacagugcgg uuuuuuaac augaugugcc	2520
ugaaaugua uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucucgcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucgugcugcu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagauugua uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugacg gcagcugccu cucaagggu gaccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gaccgaugga	2940
uaaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cagauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucaug aggcacauuc ugagagagacc ggaccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugaggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggaauuuu ugaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuagcg ugagguucuu uggacucgau cuggacuccg	3240
gucuauuuu ugcacccacu guuccguuau ccuuaggaa uauacacugg gauaacuccc	3300
cgugccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuaua caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuuga uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuag	3480
uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuu auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccugguguc ggggaaaagu uguccgucc aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaaggcau ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaau uuuguuaug ugaggacccc auauaaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuu gcauguugac caagaaagcu ugucgcauc	3780

ugaaucggg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcacauuagg ugcuaauagcg cggcaguua aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccguacgc	3960
acaauccuua caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcaccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuau aaauagcugu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgaa agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaagg ugcagcuuaa cauaucuuuc augccguagg accaaacuuc acaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuuga guccaucgu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguc guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuagac accacugaug	4440
cagauuagc cauauacugc agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcucagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga auuuauagc auguggcccg uugcaacgga ggccaauag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag acaaaauac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaauacu ggugugcaga agauccaauug cuccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcguau auucauccaa ggaaguaucu cguggaaaca ccaccguag	5040
acgagacucc ggagccaugc gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuaaac cgaggauagc accaggacua gaacgccuga gccgaucac aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucugua uagcucauc cugguccau ccuauagcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggagcu agcgugacca	5340
gccccgcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccuga acaguauua ggaaccucc acauccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuuagcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccacccgc	5520
caggcgugaa uaggguagc acuaagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaaggguga	5640

uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca aaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacgca agaaauuaca guuaauccc acaccugcua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcugacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcau uauuugaagg cagaagaaa aguggagugc uaccgaaccc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggucg	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacuguggcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aaaaauugc aaugucacgc aaauagagaga auugcccgua uuggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uaaugaauau ugggaaacgu	6420
uuaaagaaaa ccccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaaauaa	6480
aaggacaaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug ugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaauugcguc cugcuuccga	6720
acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuga cgcauuuaa gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguuggac gcagagcugu	6900
ugacgcugau ugaggcggcu uucggcgaaa uuucaucau acuuugccc acuaaaacua	6960
aaaauuuuu cgagccaug augaaaucug gaauguuccu cacacuguuu gugaacacag	7020
ucauuacau uguauucga agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucau uggagaugac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuau agaugcugug gugggcgaga	7200
aagcgccuuu uuucugugga ggguuuuuuu ugugugacuc cgugaccgac acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuuu agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug	7320
aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380

guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaccgua ggaacuucca	7440
ucauaguauu ggccaugacu acucuagcua gcaguguuaa aucauucagc uaccugagag	7500
gggccccuau aacucucuac ggcuuaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcca	7560
gnugauaacc gcggugucua aaaccgcgug gacgugguua acaucccugc ugggaggauc	7620
agccguuuuu auuuuuuuug gcuuggugcu ggcuacuauu guggccaugu acgugcugac	7680
caaccagaaa cauuuuugaa uacagcagca auuggcaagc ugcuuacuaa gaacucgagg	7740
cgaugggcau gccgccuuua auuuuuuuuu uuuuuuuuuc uuuuuuuuuc cgaauaggau	7800
uuuuuuuuuu auuuuuuuuu aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	7860
aa	7862
<210> 37	
<211> 11701	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 37	
auaggcggcg caugagagaa gccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgaguuug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuucgcauc	180
uggcuuuaaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgccgcg ccgagaaug uauucuaagc acaaguauca uguuauugcu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguuaaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgcccugc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucugugcgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guuacgcggg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccaccccu uuuauguuuu	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuauuga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaccuau ccaacaauu ucuauucucu guuggcucga	780
ccaucuaaca cgagaagagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guuuuucacu	840
uacguggcaa gcaaaaauac acaugucggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguuuuuaa auuagcuuac aguccaggcc uguauaggga gccuucaggc uaugcugcua	960

cgaugcaccg cgagggauuc uugugcugca aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugugcacg uaugugccag cuacauugug ugaccaaau acuggcgauac	1080
uggcaacaga ugucagugcg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cggucgcacc cagagaaaca ccaauaccau gaaaaauac cuuuugcccg	1200
uagugggcca ggcauuugcu agguugggcaa aggaauauaa ggaagaucaa gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguua ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccgg auacccaaac caucaucaa gugaacagcg	1380
auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auugggaguc gggcugagaa	1440
caagaauacg gaaaauguua gaggagcaca aggagccguc accucucauu accgccgagg	1500
acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuaagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgacg ucuaccaccu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcugggggcg gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuaa cgcugugcuu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaaa uuaucuugca uccaccucuc cgcugaacaa gucauaguga	1800
uaacacacuc uggccgaaaa gggcguuau cgguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguaaaca gguaccugca ccuuauugcc acacauaggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuuaca aaacugucua gcccagcgag cagcagggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gauccucccu uccaugaaau cgccuacgag agucugagaa	2160
cagcaccagc cgcuccuuac caaguacaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauacg	2220
gcaagucugg caucauuaaa agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaauu auaagggacg ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaau augagcaaa ccccgugag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauaagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggauccca aacagugcgg uuuuuuuac augaugucc	2520
ugaaaugca uuuuaaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucugcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggucgucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagaauugua uugacacuac cggcaguacc aaaccuaagc	2700

aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aaauaugacg gcagcugccu cucaagggu gacccguaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gacccaugga	2940
uaaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cacgauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucaug aggcaacau ugagagagacc ggacccuacc gacgucuucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggauuuuuu ugaaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuaugcg ugagguucuu uggacucgau cuggacuccg	3240
gucuauuuuc ugcacccacu guuccguuau ccuuuaggaa uauacacugg gauaacuccc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuaua caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuaua uccgcgcaua aaccuaguac cuguuaacag aagacugccu caugcuuuag	3480
uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuc auucgucagc aaauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugguc ggggaaaagu uguccguccc aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaua uuuguuaaug ugaggacccc auauaaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcaucauugg ugcuaauagc cggcaguua aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuuau ucauugggua cgaucgcaag gcccguaugc	3960
acaauccua caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcacccua uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauuu aaaugcugcu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgga agcuucgau uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaaagg ugcagcuaaa cauaucuuu augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuuaua guccaucgcu aagauuguca	4320
acgauaaca uuacaaguc guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuuccggga	4380
acaaagaucg acuaacccaa ucauuagaacc auuugcugac agcuuuagac accacugaug	4440
cagauuagc cauuuacugc agggacaaga augggaaau gacucuaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560

augcagagcu ggugaggug cauccgaaga guucuuuggc uggaaggaag ggcucagca	4620
caagcgaugg caaaacuuuc ucauauuugg aagggaacaa guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga auaaaugcc auguggcccg uugcaacgga ggccaauagag cagguaugca	4740
uguauauccu cggagaaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag acaaaauuac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaaucau ggugugcaga agauccaauug cucccagccu auauuguucu	4980
caccgaaagu gccugcguau auucauccaa ggaaguauuc cguggaaaaca ccaccguag	5040
acgagacucc ggagccaugc gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac	5100
cacuuuaac cgaggauag accaggacua gaacgccuga gccgaucauc aucgaagagg	5160
aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg	5220
aggcagacau ucacgggccg ccucuguauc cuagcucauc cugguccauu ccuauugcau	5280
ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggggagcu agcgugacca	5340
gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaaa gaguauggag uuucuggcgc	5400
gaccggugcc ugcgccuga acaguaauca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa	5460
gaacaccguc acuugcacc accagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccacccgc	5520
caggcgugaa uagggugauc acuagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc	5580
cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaauaggguga	5640
uuacaagaga ggaguuugag gcguucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug	5700
cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca acaaaaauca guaaggcaaa	5760
cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc	5820
ucgaccaaga aaaaagaaga uuacuacga agaaauuaca guuaaaucac acaccugua	5880
acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua	5940
uucugcaagg ccuagggcgu uauuugaagg cagaaggaaa aguggagucg uaccgaacc	6000
ugcauccugu uccuuuguau ucaucuagug ugaaccgucg cuuuucaagc cccaaggucg	6060
caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuuucc gacuguggcu ucuuacugua	6120
uuauuccaga guacgaugc uauuuggaca ugguugacgg agcuuauugc ugcuuagaca	6180
cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac	6240
ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag	6300
cugccacaaa aagaaaauugc aaugucacgc aaauagagaga auugcccgua uggauucgg	6360
cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uauagaauau ugghaaacgu	6420

uuaaagaaaa ccccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacauu accaaaauaa	6480
aaggacaaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug uugcaggaca	6540
uaccaaugga cagguuugua auggacuuaa agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa	6600
aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag	6660
cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaaugcgguc cugcuuccga	6720
acauuacauac acuguuugau augucggcug aagacuuga cgcuauuaa gccgagcacu	6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg	6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguguggac gcagagcugu	6900
ugacgcugau ugaggcggcu uucggcgaaa uuucaucau acauuugccc acuaaaacua	6960
aaauuaauu cgagccaug augaaaucug gaauguuccu cacacuguuu gugaacacag	7020
ucauuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug	7080
cagcauucan ugagagac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag	7140
acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuu agaugcugug gugggcgaga	7200
aagcgccua uuucugugga ggguuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc	7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuguuuu agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug	7320
aacaugauga ugacaggaga agggcduugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg	7380
guauuucuuu agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaacgua ggaacuucca	7440
ucauaguuu ggccaugacu acucuagcua gcaguguuua aucuucagc uaccugagag	7500
gggccccuau aacucucuac ggcuuaccug aauggacuac gacauagucu aguccgcaa	7560
gauguuucug cucacaacca aacgcacuau guuuguuuu cucgugcugc uccuuuggu	7620
aaguucucag uguguuaacc ugagaacacg aaccaguuug ccuccagcu auaccaacuc	7680
auuucucgc ggaguauuu aucccgauaa ggucuuuaga aguagcgugu ugcacucuac	7740
acaggauucg uucuuugccu ucuuuaguaa cguuaccugg uuucaugcaa uacaugugag	7800
cggaacaaa ggaacaaaa gauuugacaa uccagugcuu ccuuuuuau augggguuuu	7860
cuuugccagu aucgaaaagu caaacauau cgggggugg aucuuuggaa ccacuugga	7920
cucuaagaca cagucucucc ucauaguaa caacgccacc aauguugua uaaaaguaug	7980
cgaauucag uuuugcaacg auccuuuuu cgacguguau uaccuaaga auauuuuau	8040
cuggauggag ucugggguuu auaguaguc uauuuuugc acuuucgaa acgugucca	8100
accuuuccuc auggaccuug agggcaaa caa ggggaauuuu aaaaacuugc gcgaauuuu	8160

cuuuuagaau aucgacggau acuuuagau cuauaguaaa cacacuccua ucaaccucgu	8220
ucgggaucuu ccccaagguu uuucugcucu cgaaccccuc guagacuugc caauugggau	8280
aaauaucacu cgcuuucaa cuuugcuugc ccuccacagg agcuaccuga caccggcgga	8340
cucuucuucu gguuugaccg ccggcgccgc ugccuauuuu guugguuacc uucagccacg	8400
aacauucug cucaaguaua acgagaugg caccuuuacc gacgccugc auugugcauu	8460
ggaucccuug ucugaaacaa aauguaccuu gaaguccuuu accguagaga aaggcauaua	8520
ccagacuucc aacuuccgag uucagccuac agaauccauc guacgauuuc ccaacaucac	8580
aaaccucugc ccuucggug aaguauuuu ugcucacgc uucgcuucag ucuauccug	8640
gaauaggaag cgcauaucaa auugcguggc cgaauuuca guccucuaua auagcgcauc	8700
cuucaguacu uucaagugcu acggcguuu cccacacaaa cucaaugauc uuugcuucac	8760
caacgucua gcuagacuuu uugucuaucg aggcgacgaa guacgccaga uugccccgg	8820
gcagacaggu aaauuugcug auuauuuu uaaacucca gaugacuua cuggaugcgu	8880
cauagccug aaauccaaca aucuagauuc caagguuggu gggaauuau auuaccguua	8940
ucgacuguuc agaaagagua acuuagaaacc auuugagaga gacauaucca ccgagauuuu	9000
ccaggcaggc aguaagccuu guaaccggcu ugagggaauu aacugcuauu uuccuuugca	9060
auccuauggc uuuaaccaa caaacggggu ugguauauca ccuaucgag ugguuguccu	9120
cagcuuugaa cuuugcacg cucccgccac agucugcgga ccaaaaaaga guacaaauc	9180
ugucaagaau aagugcgua auuucuuu caaugccuu acaggaacag gcgugcugac	9240
ugagucuuac aagaauuucc ugccauuua gcaguuuggg cgggauuauag cagacacaac	9300
ugacgcugua cgcgauccuc agacuuugga gaudiuggac aucacuccu guucuuucgg	9360
agggguauuc gucauaccc ccggaacuaa uacaucaau caggucgcug uguuguacca	9420
aggugucaac ugcacagaag ucccguugc uauacacgca gaccagcuca cccccacug	9480
gcgggugua ucaacuggu caaacguuu ccagaccaga gcugggugcu ugaucggugc	9540
ugaacacug aacaauagcu augaauagcga uauuccauc ggugccggga ucugcgcuag	9600
cuauagaca cagaccauu cccgcaggcg ggcucgcucu guagcaucc agucuuuuu	9660
ugccuacacu augucauug gcgccgagaa uagcgucgca uauucaaua auucuuugc	9720
aauaccacc aacuacaa ucuccguuac uacagaaaua cuuccaguuu ccaugacaaa	9780
gacauagug gauuguacaa uguauauaug cggagauucc acagaauuu caauuuugcu	9840
cuugcaguac ggcuccuuu gacccagcu caacaggga cuuacaggua uugcugcga	9900
acaggacaag aacacacaag aagucucgc ccaagucaaa cagauauaca aaacuccuc	9960
cauaaaggau uuuggcggu ucaacuuuag ucagaucuc ccagacccuu caaaaccauc	10020

uaaacgauca uuuaauugaag aucugcuguu caacaagguc acucuugccg augcuggauu	10080
cauaaagcaa uacggugacu gccuugguga uauugcugcc cgagaucuga ucugugccca	10140
gaaauucaac gggcucacug uacuccucc acugcucaca gacgaauga uugcacagua	10200
cacaagugcc cuguuggcag gcacaaucac uagcggcugg accuuuggcg caggugcagc	10260
acuccaaaaua cccuuugcca ugcagauggc cuaucgguu aaugggauag gcgugacuca	10320
aaauguccuc uacgaaaacc aaaaguugau agcuaaccaa uucaauucag caaucgggaa	10380
gauacaggau ucacugucua guacugcuag ugcccuuggu aagcugcaga acguugucaa	10440
ccagaauvcu caagcucuga auacauuggu uaagcagcuc ucuaguuuu uuggggccau	10500
cucuucagua cuuaaugua uuugagccg auuggacca ccugaagcug aaguacagau	10560
cgacaggcug auaacaggcc ggcuccaauc ccuccaaaca uacgugacac aacaacucau	10620
acgcgcagcc gaaauccgag ccagcgcuaa ccuggcagcu accaagaugu cagaauvcgu	10680
ucugggccag aguaaacgcg uagauuucug cgggaaaggg uaccaccuga uguccuuucc	10740
acaauvcga ccucacgggg ucgucuuuuu gcauguaaca uacguaccg cacaagagaa	10800
gaauuuuacu accgcuccg ccaucugua ugacgggaaa gcucauuuuc cucgcgaagg	10860
uguguuuua ucuaaugua cacauuggu ugucacacag cggaauuuc augaaccca	10920
gaucuuaca acugacaaca cuuuuguuuc cgggaauugu gacgugua uaggaaucgu	10980
aaauaacacu guauaugac ccuccaacc agagcuggac ucuuuuaag aagaacugga	11040
uaauuuuuc aagaaccaca caaguccga cguggaccu ggggacaua gugguauua	11100
cgcaucugug guuaacauuc aaaaggaaau cgacagacuc aacgaggugg ccaaaaaccu	11160
gaacgaaagc uugauaugac uccaggaguu gggcaaguau gaacaguaca uaaauggcc	11220
augguacaua ugguuggcu uuauvcgug ccuuauvcg aucguauug uuacaaucau	11280
gcugvcugc augaccuccu gcuguucuuu uuugaaaggg uguuguucuu gugguaguug	11340
uugcaaguuu gacgaagau auuccgaacc uguucuaag gggguaaagc uucacuauc	11400
augauaacgc cgguucaaa aaccgcgugg acgugguua cauccugcu gggaggauca	11460
gccguauua uuuaauugg cuuggvcug gcuaucuuug ugcccaugua cvugvcagc	11520
aaccagaaac auauuugaau acagcagcaa uuggcaagcu gcuuacauag aacvcgcgc	11580
gauggcag ccgccuuaa auuuuuuuu uuuuuuuu uuuuuuuu gaaucggauu	11640
uuuuuuuaa uuuucaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	11700
a	11701

<210> 38

<211> 7862

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (7565)..(7565)

<223> a, c, g, or u

<400> 38

auaggcggcg caugagagaa gcccagacca auuaccuacc caaaauggag aaaguucacg	60
uugacaucga ggaagacagc ccuuuccuca gagcuuugca gcggagcuuc ccgcaguuug	120
agguagaagc caagcagguc acugauaaug accaugcuua ugccagagcg uuuucgcauc	180
uggcuucaaa acugaucgaa acggaggugg acccauccga cacgauccuu gacauuggaa	240
gugcgccgc ccgcagaaug uauucuaagc acaaguauca uuguauucugu ccgaugagau	300
gugcggaaga uccggacaga uuguuaagu augcaacuaa gcugaagaaa aacuguaagg	360
aaauaacuga uaaggaauug gacaagaaaa ugaaggagcu ggccgccguc augagcgacc	420
cugaccugga aacugagacu augugccucc acgacgacga gucgugucgc uacgaagggc	480
aagucgcugu uuaccaggau guauacgcgg uugacggacc gacaagucuc uaucaccaag	540
ccaauaaggg aguuagaguc gccuacugga uaggcuuuga caccaccccu uuuauuuua	600
agaacuuggc uggagcauau ccaucauacu cuaccaacug ggccgacgaa accguguuaa	660
cggcucguua cauaggccua ugcagcucug acguuaugga gcggucacgu agagggaugu	720
ccauucuuag aaagaaguau uugaaaccu ccaacaugu ucuauucucu guuggcucga	780
ccaucuacca cgagaaggagg gacuuacuga ggagcuggca ccugccgucu guauuucacu	840
uacguggcaa gcaaaauuac acaugucggu gugagacuau aguuaguugc gacggguacg	900
ucguuaaaag aaauagcuac aguccaggcc uguauugggaa gccuucaggc uaucgucua	960
cgaugcaccg cgagggaauuc uugucgucga aagugacaga cacauugaac ggggagaggg	1020
ucucuuuucc cgugucacg uaugugccag cuacauugug ugaccaaauug acuggcauac	1080
uggcaacaga ugucagucg gacgacgcgc aaaaacugcu gguugggcuc aaccagcgua	1140
uagucgucaa cggucgcacc cagagaaaca ccaauaccu gaaaaauuac cuuuugcccg	1200
uagugggcca ggcauuugcu agguugggcaa aggaauauaa ggaagaucaa gaagaugaaa	1260
ggccacuagg acuacgagau agacaguuaug ucauggggug uuguugggcu uuuagaaggc	1320
acaagauaac aucuauuuau aagcgcccgg auacccaaac caucauaaa gugaacagcg	1380

auuuccacuc auucgugcug cccaggauag gcaguaacac auuggagauc gggcugagaa	1440
caagaauacag gaaaauuuu gaggagcaca aggagccguc accucucauu accgccgagg	1500
acguacaaga agcuaagugc gcagccgaug aggcuagga ggugcgugaa gccgaggagu	1560
ugcgcgagc ucuaccaccu uuggcagcug auguugagga gcccacucug gaggcagacg	1620
ucgacuugau guuacaagag gcuggggccc gcucagugga gacaccucgu ggcuugauaa	1680
agguuaccag cuacgauggc gaggacaaga ucggcucuua cgcugugcuu ucuccgcagg	1740
cuguacucaa gagugaaaa uuaucugca uccaccucuc cgcugaaca gucauaguga	1800
uaacacacuc uggccgaaaa gggcguaug ccguggaacc auaccauggu aaaguagugg	1860
ugccagaggg acaugcaua cccguccagg acuuucaagc ucugagugaa agugccacca	1920
uuguguacaa cgaacgugag uucguuaa gguaccugca ccuuauugcc acacauggag	1980
gagcgugaa cacugaugaa gaauuuaca aaacugucua gcccagcgag cacgacggcg	2040
aauaccugua cgacaucgac aggaaacagu gcgucaagaa agaacuaguc acugggcuag	2100
ggcucacagg cgagcuggug gauccuccu uccaugaauu cgccuacgag agucugagaa	2160
cacgaccagc cgcuccuac caaguacaa ccuaggggu guauggcgug ccaggauacg	2220
gcaagucugg caucauuuu agcgagucua ccaaaaaaga ucuaguggug agcgccaaga	2280
aagaaaacug ugcagaaaa uuaagggagc ucaagaaaau gaaagggcug gacgucaug	2340
ccagaacugu ggacucagug cucuugaau augcaaaaca ccccguaag acccuguaua	2400
uugacgaagc uuuugcuugu caugcaggua cucucagagc gcucauagcc auuauagac	2460
cuaaaaaggc agugcucugc ggggaucucc aacagugcgg uuuuuuuac augaugucc	2520
ugaaagugca uuuuaccac gagauuugca cacaagucuu ccacaaaagc aucucucgcc	2580
guugcacuaa aucugugacu ucggugcucu caaccuuguu uuacgacaaa aaaaugagaa	2640
cgacgaaucc gaaagagacu aagaauugua uugacacua cggcaguacc aaaccuaagc	2700
aggacgaucu cauucucacu uguuucagag ggugggugaa gcaguugcaa auagauuaca	2760
aaggcaacga aauaagacg gcagcugccu cucaagggcu gaccgguaaa gguguguaug	2820
ccguucggua caaggugaau gaaaauccuc uguacgcacc caccucagaa caugugaacg	2880
uccuacugac ccgcacggag gaccgcaucg uguggaaaac acuagccggc gaccuagga	2940
uaaaaacacu gacugccaag uaccucggga auuucacugc cagauagag gaguggcaag	3000
cagagcauga ugccaucaug aggcaacu uggagagacc ggaccuacc gacgucucc	3060
agaauaaggc aaacgugugu ugggccaagg cuuuagugcc ggugcugaag accgcuggca	3120
uagacaugac cacugaacaa uggaacacug uggauuuuu ugaacggac aaagcucacu	3180
cagcagagau aguauugaac caacuagcg ugagguucuu uggacucgau cuggacuccg	3240

gucuauuuuc ugcacccacu guuccguuau ccauuaggaa uauacacugg gaaacucucc	3300
cgucgccuaa cauguacggg cugaauaaag aagugguccg ucagcucucu cgcagguacc	3360
cacaacugcc ucgggcaguu gccacuggaa gagucuaua caugaacacu gguacacugc	3420
gcauuuaua uccgcgcaua aaccuaguac cuguaaacag aagacugccu caugcuuuag	3480
uccuccacca uaaugaacac ccacagagug acuuuuucuu auucgucagc aauugaagg	3540
gcagaacugu ccuggugugc ggggaaaagu uguccgucucc aggcaaaug guugacuggu	3600
ugucagaccg gccugaggcu accuucagag cucggcugga uuuaggcauc ccaggugaug	3660
ugcccaaua ugacauaaua uuuguuaaug ugaggacccc auauaaauac caucacuauc	3720
agcaguguga agaccaugcc auuaagcuua gcauguugac caagaaagcu ugucugcauc	3780
ugaaucccg cggaaccugu gucagcauag guuaugguua cgcugacagg gccagcgaaa	3840
gcaucauugg ugcuaauagc cggcaguuca aguuuucccg gguaugcaaa ccgaaauccu	3900
cacuugaaga gacggaaguu cuguuuguau ucauugggua cgaucgcaag gcccgucgc	3960
acaauccua caagcuuua ucaaccuuga ccaacauua uacagguucc agacuccacg	4020
aagccggaug ugcacccuca uaucaugugg ugcgagggga uauugccacg gccaccgaag	4080
gagugauua aaauugcugu aacagcaaag gacaaccugg cggaggggug ugcggagcgc	4140
uguauaagaa auucccgga agcuucgauu uacagccgau cgaaguagga aaagcgcgac	4200
uggucaaagg ugcagcuaaa cauaucauuc augccguagg accaaacuuc aacaaaguuu	4260
cggagguuga aggugacaaa caguuggcag aggcuuaua guccaucgcu aagauugua	4320
acgauaaca uuacaaguca guagcgauuc cacuguuguc caccggcauc uuuccggga	4380
acaaagaucg acuaaccaa ucauugaacc auuugcugac agcuuuagac accacugaug	4440
cagauguagc cauauaucg agggacaaga aaugggaaau gacucucaag gaagcagugg	4500
cuaggagaga agcaguggag gagauaugca uauccgacga cucuucagug acagaaccug	4560
augcagagcu ggugagggug cauccgaaga guucuuggc uggaaggaag ggcuaagca	4620
caagcgaugg caaaacuuc ucauauuugg aagggaacca guuucaccag gcggccaagg	4680
auauagcaga auuuauugc auguggcccg uugcaacgga ggccaauag cagguaugca	4740
uguauauccu cgagaaaagc augagcagua uuaggucgaa augccccguc gaagagucgg	4800
aagccuccac accaccuagc acgcugccuu gcuugugcau ccaugccaug acuccagaaa	4860
gaguacagcg ccuaaaagcc ucacguccag acaaaauac ugugugcuca uccuuuccau	4920
ugccgaagua uagaauacu ggugugcaga agauccaaug cuccagccu auauuguucu	4980

caccgaaagu gccugcgauu auucauccaa ggaaguaucu cguggaaaca ccaccgguag 5040

acgagacucc ggagccaucg gcagagaacc aauccacaga ggggacaccu gaacaaccac 5100

cacuuuaaac cgaggauag agcaggacua gaacgccuga gccgaucauc aucgaagagg 5160

aagaagagga uagcauaagu uugcugucag augggccgac ccaccaggug cugcaagucg 5220

aggcagacau ucacgggccg ccucugauu cuagcucauc cugguccauu ccuacugcau 5280

ccgacuuuga uguggacagu uuauccauac uugacacccu ggaggaggcu agcgugacca 5340

gcggggcaac gucagccgag acuaacucuu acuucgcaa gaguauggag uuucuggcgc 5400

gaccggugcc ugcgccucga acaguaauca ggaaccucc acaucccgcu ccgcgcacaa 5460

gaacaccguc acuugcacc agcagggccu gcucgagaac cagccuaguu uccaccccg 5520

caggcgugaa uagggugauc acuagagagg agcucgaggc gcuuaccccg ucacgcacuc 5580

cuagcagguc ggucucgaga accagccugg ucuccaacc gccaggcgua aaagggguga 5640

uuacaagaga ggaguuugag gcuucguag cacaacaaca augacgguuu gaugcgggug 5700

cauacauuu uuccuccgac accggucaag ggcauuuaca aaaaaauca guaaggcaaa 5760

cggugcuau cgaaguggug uuggagagga ccgaauugga gauuucguau gccccgcgc 5820

ucgaccaaga aaaagaagaa uuacuacga agaaauuaca guaaaaucc acaccugua 5880

acagaagcag auaccagucc aggaaggugg agaacaugaa agccauaaca gcuagacgua 5940

uucugcaagg ccuagggcau uauuugaagg cagaaggaaa aguggagugc uaccgaacc 6000

ugcauccugu uccuuugau ucaucugag ugaaccgugc cuuuucaagc cccaaggugc 6060

caguggaagc cuguaacgcc auguugaaag agaacuucc gacuguggcu ucuuacugua 6120

uuauuccaga guacgaugcc uauuuggaca ugguugacgg agcuucaugc ugcuuagaca 6180

cugccaguuu uugcccugca aagcugcgca gcuuuccaaa gaaacacucc uauuuggaac 6240

ccacaauacg aucggcagug ccuucagcga uccagaacac gcuccagaac guccuggcag 6300

cugccacaaa aagaaauugc aaugucacgc aaugagaga auugcccgua uuggauucgg 6360

cggccuuuaa uguggaaugc uucaagaaau augcguguaa uaaugaaau ugggaaacgu 6420

uuaaagaaaa cccaucagg cuuacugaag aaaacguggu aaauuacau accaaauuaa 6480

aaggacaaa agcugcugcu cuuuuugcga agacacauaa uuugaauaug uugcaggaca 6540

uaccaaugga cagguuuugua auggacuuua agagagacgu gaaagugacu ccaggaacaa 6600

aacauacuga agaacggccc aagguacagg ugauccaggc ugccgaucg cuagcaacag 6660

cguaucugug cggaauccac cgagagcugg uuaggagauu aaauugcguc cugcuuccga 6720

acauucauac acuguuugau augucggcug aagacuuuga cgcuaauuaa gccgagcacu 6780
uccagccugg ggauuguguu cuggaacug acaucgcguc guuugauaaa agugaggacg 6840
acgccauggc ucugaccgcg uuaaugauuc uggaagacuu agguguggac gcagagcugu 6900
ugacgcugau ugaggcggcu uucggcgaaa uucaucaau acauuugccc acuaaaacua 6960
aauuuuuuuu cggagccaug augaaaucug gaauguuccu cacacuguuu gugaacacag 7020
ucauuuacau uguaaucgca agcagagugu ugagagaacg gcuaaccgga ucaccaugug 7080
cagcauucau uggagaugac aaauucguga aaggagucua aucggacaaa uuaauggcag 7140

acaggugcgc caccugguug aaauuggaag ucaagauuuu agaugcugug gugggcgaga 7200
aagcgccuua uuucugugga ggguuuuuuu ugugugacuc cgugaccggc acagcgugcc 7260
guguggcaga ccccuaaaa aggcuuuuuu agcuuggcaa accucuggca gcagacgaug 7320
aacaugauga ugacaggaga agggcauugc augaagaguc aacacgcugg aaccgagugg 7380
guauucuuuc agagcugugc aaggcaguag aaucaggua ugaaccgua ggaacuucca 7440
ucauaguuau ggccaugacu acucuagcua gcaguguuaa aucauucagc uaccugagag 7500
gggccccuau aacucucuac ggcuaccug aaggacuac gacauagucu aguccgccgc 7560

caccnuuacc gcggugucua aaaccgcgug gacgugguua acaucccugc ugggaggauc 7620
agccguuuu auuuuuuuug gcuuggugcu ggcuacuuu guggccaugu acgugcugac 7680
caaccagaaa cauuuuuuga uacagcagca auuggcaagc ugcuuacua gaacucgcgg 7740
cgauuggcau gccgccuuu auuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuu cgaaucggau 7800
uuuuuuuuu auuuuuucaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7860
aa 7862

<210> 39

<211> 6569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

tcgcgcgttt cggatgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctccc gagacggtca 60
cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagccc tcagggcgcg tcagcgggtg 120
ttggcgggtg tcgggctgg cttaactatg cgcatcaga gcagattgta ctgagagtgc 180
accatatgcg gtgtgaaata ccgcacagat gcgtaaggag aaaataccgc atcagattgg 240
ctattggcca ttgcatacgt tgtatccata tcataatatg tacatttata ttggctcatg 300

tccaacatta ccgcatgtt gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac	360
ggggtcatta gttcatagcc cataatatga gttccgcgtt acataactta cggtaaattg	420
cccgcctggc tgaccgcccc acgacccccg ccatttgacg tcaataatga cgtatgttcc	480
catagtaacg ccaataggga ctttccattg acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac	540
tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa	600
tgacggtaaa tggccccctt ggcatatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac	660
ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc tattaccatg gtgatgcggt tttggcagta	720
catcaatggg cgtggatagc ggtttgactc acggggattt ccaagtctcc accccattga	780
cgtaaatggg agtttgttt ggccacaaaa tcaacgggac ttccaaaat gtcgtaacaa	840
ctccgcccc ttgacgcaaa tgggcggtag gcgtgtacgg tgggaggtct atataagcag	900
agtcgttta gtgaaccgtc agatgcctg gagacgcat ccacgtgtt ttgacctcca	960
tagaagacac cgggaccgat ccagctccg cggccgggaa cggtgcatg gaacgcggat	1020
tccccgtgcc aagagtacg taagtaccgc ctatagactc tataggcaca cccctttggc	1080
tcttatgcat gctatactgt ttttggcttg gggcctatac acccccgtt ccttatgcta	1140
taggtgatgg tatagcttag cctatagggtg tgggttattg accattattg accactcccc	1200
tattggtgac gatactttcc attactaatc cataacatgg ctctttgcca caactatctc	1260
tattggctat atgccaatac tctgtccttc agagactgac acggactctg tatttttaca	1320
ggatggggtc ccatattata ttacaaaatt cacatatata acaacgccgt ccccggtgcc	1380
cgcagttttt attaaacata gcgtgggatc tccacgcgaa tctcgggtac gtgttccgga	1440
catgggctct tctccggtag cggcggagct tccacatccg agccctggtc ccatgcctcc	1500
agcggctcat ggtcgtcgg cagtccttg ctcttaacag tggaggccag acttaggcac	1560
agcacaatgc ccaccaccac cagtgtgccg cacaaggccg tggcggtagg gtatgtgtct	1620
gaaaatgagc gtggagattg ggctcgcacg gctgacgcag atggaagact taaggcagcg	1680
gcagaagaag atgcaggcag ctgagttgtt gtattctgat aagagtcaga ggtaactccc	1740
gttgcggtgc tgtaacggt ggagggcagt gtagtctgag cagtactcgt tgctgccgcg	1800
cgcgccacca gacataatag ctgacagact aacagactgt tcctttccat gggctctttc	1860
tgcatcacc gtcgtcgaca agcttcctgc atgctgctgc tgctgctgct gctgggcctg	1920
aggctacagc tctccctggg catcatccca gttgaggagg agaaccggga cttctggaac	1980
cgcgaggcag ccgaggccct ggggtccgcc aagaagctgc agcctgcaca gacagccgcc	2040

aagaacctca tcatcttctt gggcgatggg atgggggtgt ctacggtgac agctgccagg 2100
atcctaaaag ggcagaagaa ggacaaactg gggcctgaga taccctggc catggaccgc 2160
ttcccatatg tggtctctgc caagacatac aatgtagaca aacatgtgcc agacagtgga 2220
gccacagcca cggcctacct gtgcgggggtc aagggaact tccagacat tggtttagt 2280
gcagccgccc gctttaacca gtgcaacacg acacgcggca acgaggtcat ctccgtgatg 2340
aatcgggcca agaaagcagg gaagttagtg ggagtggtaa ccaccacacg agtgcagcac 2400
gcctcgccag ccggcaccta cggccacacg gtgaaccgca actggtactc ggacgccgac 2460

gtgcctgcct cggcccccca ggaggggtgc caggacatcg ctacgcagct catctccaac 2520
atggacattg acgtgatcct aggtggaggc cgaaagtaca tgtttcgcat gggaacccca 2580
gacctgagt acccagatga ctacagccaa ggtgggacca ggctggacgg gaagaatctg 2640
gtgcaggaat ggctggcgaa gcgccagggt gcccggtatg tgtggaaccg cactgagctc 2700
atgcaggctt ccctggaccg gtctgtgacc catctcatgg gtctctttga gcctggagac 2760
atgaaatag agatccaccg agactccaca ctggaccctt ccctgatgga gatgacagag 2820
gtgcacctgc gctgctgag caggaacccc cgggcttct tctcttctgt ggaggggtgt 2880

cgcacgacc atggtcatca tgaaagcagg gcttaccggg cactgactga gacgatcatg 2940
ttcgacgacg ccattgagag ggccggccag ctaccagcg aggaggacac gctgagcctc 3000
gtcactgccg accactccca cgtcttctcc ttccgaggct acccctgcg agggagctcc 3060
atcttcgggc tggccccctg caaggccccg gacaggaagg cctacacggt cctcctatac 3120
ggaaacggtc caggctatgt gctcaaggac ggccgccggc cggatgttac cgagagcgag 3180
agcgggagcc ccgagtatcg gcagcagtca gcagtgcgcc tggacgaaga gaccacgca 3240
ggcgaggacg tggcggtgtt gcgcgcggc ccgcaggcgc acctggttca cggcgtgcag 3300

gagcagacct tcatagcgca cgtcatggcc ttccgccctt gcctggagcc ctacaccgcc 3360
tgcgacctgg cggccccgc cggcaccacc gacgccgcgc acccgggtta acccgtggtc 3420
agatccagat ccagatcact tctggctaataaaaagatcag agctctagag atctgtgtgt 3480
tggttttttg tggatctgct gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt tgccctccc 3540
ccgtgccttc cttagacctg gaagggtcca ctccactgt cctttcctaa taaaatgagg 3600
aaattgcatc gattgtctg agtaggtgtc attctattct ggggggtggg gtgggcagc 3660
acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgag gtgggtctta 3720

tgggtacctc tctctctc tctctctc tctctctc tctctctc tctctctc 3780
tctctctc tctctctc tctctctc tctctctc tctctctc tctctctc 3840
ggttctctt gggccagaaa gaagcaggca catcccttc tctgtgacac accctgtcca 3900

cgccccctggt tcttagttcc agccccactc ataggacact catagctcag gagggctccg 3960

ccttcaatcc caccgcgtaa agtacttggg gcggtctctc cctccctcat cagccccacca 4020

aaccaaacct agcctccaag agtgggaaga aattaaagca agataggcta ttaagtgcag 4080

agggagagaa aatgcctcca acatgtgagg aagtaatgag agaaatcata gaatttcttc 4140

cgcttctctg ctactgact cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag cggtatcagc 4200

tcactcaaag gcggtaatcc gggttatccac agaatacagg gataacgcag gaaagaacat 4260

gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt 4320

ccataggtctc cgccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc agaggtggcg 4380

aaaccgcaca ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc 4440

tcctgttccg accctgccgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt 4500

ggcgctttct caatgctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg ttcgctccaa 4560

gctgggctgt gtgcacgaac ccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat ccggtaaacta 4620

tcgtctttag tccaaccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa 4680

caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tctacagag ttttgaagt ggtggcctaa 4740

ctacggctac actagaagga cagtatttgg tatctgcgt ctgctgaagc cagttacctt 4800

cggaaaaaga gttgtagct cttgatccgg caaacaacc accgctggta gcggtggttt 4860

ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaagga tctcaagaag atcctttgat 4920

cttttctacg ggtctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgtaaggga ttttggtcat 4980

gagattatca aaaaggatct tcacctagat ctttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc 5040

aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa tcagtgggc 5100

acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc gggggggggg 5160

ggcgctgagg tctgcctcgt gaagaagggtg ttgctgactc ataccaggcc tgaatcgccc 5220

catcatccag ccagaaagtg agggagccac gggtgatgag agctttgttg taggtggacc 5280

agttggtgat tttgaacttt tgctttgccg cggaacggtc tgcgttgtcg ggaagatgcg 5340

tgatctgac cttcaactca gcaaaagttc gatttattca acaaagccgc cgtcccgtca 5400

agtcagcgta atgctctgcc agtgttacia ccaattaacc aattctgatt agaaaaactc 5460

atcgagcatc aaatgaaact gcaatttatt catatcagga ttatcaatac catatttttg 5520

aaaaagccgt tttgtaatg aaggagaaaa ctaccaggc cagttccata ggatggcaag 5580

atcctgggtat cggctcgcga ttccgactcg tccaacatca atacaaccta ttaatttccc 5640

ctcgtcaaaa ataaggttat caagtgagaa atcacatga gtgacgactg aatccggtga 5700

gaatggcaaa agcttatgca tttctttcca gacttgttca acaggccagc cattacgctc 5760

gtcatcaaaa tcactcgcat caaccaaacc gttattcatt cgtgattgcg cctgagcgag	5820
acgaaatagc cgatcgctgt taaaaggaca attacaaca ggaatcgaat gcaaccggcg	5880
caggaacact gccagcgcat caacaatatt ttcacctgaa tcaggatatt cttctaatac	5940
ctggaatgct gttttccgg ggatcgcagt ggtgagtaac catgcatcat caggagtagc	6000
gataaaatgc ttgatggtcg gaagaggcat aaattccgtc agccagtta gtctgaccat	6060
ctcatctgta acatcattgg caacgtacc tttgcatgt ttcagaaaca actctggcgc	6120
atcgggcttc ccatacaatc gatagattgt cgcacctgat tgcccgacat tatcgcgagc	6180
ccatttatac ccatataaat cagcatccat gttggaatit aatcgcggcc tcgagcaaga	6240
cgtttcccg tgaatatggc tcataacacc ccttgtatta ctgtttatgt aagcagacag	6300
ttttattgtt catgatgata tatttttatc ttgtgcaatg taacatcaga gattttgaga	6360
cacaacgtgg ctttccccc cccccatta ttgaagcatt tatcagggtt attgtctcat	6420
gagcggatac atatttgaat gtatttagaa aaataaaca ataggggttc cgcgcacatt	6480
tccccgaaaa gtgccacctg acgtctaaga aaccattatt atcatgacat taacctataa	6540
aaataggcgt atcacgagc cctttcgtc	6569