



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118382699 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 23

(21) 申请号 202280056353.6

(22) 申请日 2022.08.30

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/115422 2021.08.30 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/115831 2022.08.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/030315 ZH 2023.03.09

(71) 申请人 康霖生物科技(杭州)有限公司

地址 310018 浙江省杭州市经济技术开发区
福城路291号4-301室

(72) 发明人 吴昊泉 孙保贞 党颖

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 涂滔

(51) Int.Cl.

C12N 15/62 (2006.01)

C12N 7/01 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

C07K 16/10 (2006.01)

A61K 39/42 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(54) 发明名称

一种用于艾滋病病毒感染基因治疗的基因
序列构建体

(57) 摘要

一种用于艾滋病病毒(HIV)感染基因治疗的
基因序列构建体。通过把针对HIV感染人CD4+T细
胞不同步骤中涉及的不同结合位点抗原的单克
隆抗体的轻链和重链的各自单链可变区(scFv)
的基因编码序列、结合CD4受体位点的单克隆抗
体的轻链和重链的各自单链可变区(scFv)的基
因编码序列、以及抑制HIV与CD4+T细胞膜融合
的多肽的基因编码序列依次通过连接头多肽的编
码序列连接,置于启动子以及分泌信号肽编码序
列下游构建成基因序列构建体,以表达单基因编
码的分泌型类抗体蛋白分子。该重组的单基因构
建体可以很方便地通过病毒载体导入目标组织
细胞,且表达分泌的抗体或类抗体蛋白分子具有
多抗原嗜性,能通过结合HIV感染人CD4+T细胞不
同步骤中涉及的多个结合位点从而有效和广谱
地阻断HIV对人CD4+T细胞的感染进程,并有效地
避免由于HIV发生逃逸突变而失去对HIV感染的

抑制能力,从而达到单次注射给药即具有对HIV
感染的长期甚至永久的治疗效果。

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 3 月 9 日 (09.03.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/030315 A1

(51) 国际专利分类号:
C12N 15/62 (2006.01) *C07K 16/10* (2006.01)
C12N 7/01 (2006.01) *A61K 39/42* (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/115831

(22) 国际申请日: 2022 年 8 月 30 日 (30.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
PCT/CN2021/115422
2021年8月30日 (30.08.2021) CN

(71) 申请人: 康霖生物科技(杭州)有限公司
(**KANGLIN BIOTECHNOLOGY (HANGZHOU) CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市经济技术开发区福城路291号4-301室, Zhejiang 310018 (CN)。

(72) 发明人: 吴昊泉(**WU, Haoquan**); 中国浙江省杭州市经济技术开发区福城路291号4-301室,

Zhejiang 310018 (CN)。孙保贞(**SUN, Baozhen**); 中国浙江省杭州市经济技术开发区福城路291号4-301室, Zhejiang 310018 (CN)。党颖(**DANG, Ying**); 中国浙江省杭州市经济技术开发区福城路291号4-301室, Zhejiang 310018 (CN)。

(74) 代理人: 北京市柳沈律师事务所(**LIU, SHEN & ASSOCIATES**); 中国北京市海淀区彩和坊路10号1号楼10层, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: GENE SEQUENCE CONSTRUCT FOR GENE THERAPY OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

(54) 发明名称: 一种用于艾滋病病毒感染基因治疗的基因序列构建体

(57) Abstract: A gene sequence construct for gene therapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. By sequentially linking, by means of a coding sequence of a linker polypeptide, gene coding sequences of respective single-chain variable fragment (scFv) regions of light chains and heavy chains of monoclonal antibodies having different binding site antigens involved in different steps of infecting human CD4+T cells by an HIV, gene coding sequences of respective scFv regions of light chains and heavy chains of monoclonal antibodies bound to a CD4 receptor site, and a gene coding sequence of a polypeptide for inhibiting the fusion of an HIV and a CD4+T cell membrane, a gene sequence construct is constructed in a promoter and downstream of a secretory signal peptide coding sequence to express a secretory antibody-like protein molecule coded by a single gene. The recombinant single-gene construct can be conveniently introduced into a target tissue cell by means of a viral vector, and a secretory expression antibody or antibody-like protein molecule has multi-antigen antigen tropism, and can effectively and widely block an infection process of an HIV on human CD4+T cells by binding to a plurality of binding sites involved in different steps of infecting human CD4+T cells by an HIV, and effectively avoid losing an HIV infection inhibition capability due to the escape mutation of an HIV, thereby achieving a long-term or even permanent treatment effect on HIV infection by single injection administration.

(57) 摘要: 一种用于艾滋病病毒(HIV)感染基因治疗的基因序列构建体。通过把针对HIV感染人CD4+ T细胞不同步骤中涉及的不同结合位点抗原的单克隆抗体的轻链和重链的各自单链可变区(scFv)的基因编码序列、结合CD4受体位点的单克隆抗体的轻链和重链的各自单链可变区(scFv)的基因编码序列、以及抑制HIV与CD4+ T细胞膜融合的多肽的基因编码序列依次通过连接头多肽的编码序列连接, 置于启动子以及分泌信号肽编码序列下游构建基因序列构建体, 以表达单基因编码的分泌型抗体蛋白分子。该重组的单基因构建体可以很方便地通过病毒载体导入目标组织细胞, 且表达分泌的抗体或类抗体蛋白分子具有多抗原嗜性, 能通过结合HIV感染人CD4+ T细胞不同步骤中涉及的多个结合位点从而有效和广谱地阻断HIV对人CD4+ T细胞的感染进程, 并有效地避免由于HIV发生逃逸突变而失去对HIV感染的抑制能力, 从而达到单次注射给药即具有对HIV感染的长期甚至永久的治疗效果。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分 (细则5.2(a))。

一种用于艾滋病病毒感染基因治疗的基因序列构建体

本申请要求于 2021 年 8 月 30 日递交的 PCT 专利申请第 PCT/CN2021/115422 号的优先权，在此全文引用上述 PCT 专利申请的内容以
5 作为本申请的一部分。

技术领域

本发明属于基因治疗/生物医药技术领域，具体涉及到一种用于艾滋病病毒(HIV)感染基因治疗的基因序列构建体。该基因序列构建体可用于针对 HIV 感染的基因治疗。该基因序列构建体在体内外均可用于表达
10 具有广谱及高效中和 HIV 病毒活性的多嗜性中和类抗体蛋白，可用于重组病毒或非病毒载体递送的 HIV 感染基因治疗药物的临床研究及新药研发。

背景技术

由人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感
15 染造成的艾滋病（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS），是危害当今世界最大的感染性疾病之一。全世界 3,790 万名 HIV 感染者中每年大约有 77 万人因艾滋病而死。随着抗艾滋病药物的发展，经积极治疗的艾滋病毒感染者的预期生存期已得到很大程度的延长，但鸡尾酒疗法的副作用及局限性，以及逐渐浮现的 HIV 耐药毒株仍然给广大艾滋
20 病患者造成了长期的经济和社会负担、生活品质的明显下降及明显的痛苦。

所以尽管抗艾滋病领域已经取得了进展，但仍然有需要开发用于治疗艾滋病病毒感染的新的药物和方法。

发明内容

25 本发明创造了一系列基于重组病毒载体的抗艾滋病病毒感染的基因治疗构建体。例如，将多种针对 HIV 的广谱中和抗体、针对人 CD4 受体的中和抗体的单链抗体可变区片段（scFv），结合 HIV 膜融合抑制多肽组合为一个简单高效的表达框架。

首先，这些用于 HIV 感染基因治疗的基因序列构建体包含一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子（包括纳米抗体）的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽（由 2-50 氨基酸残基组成）的基因编码序列，以达到表达一种由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子，其具有两种或两种以上作用靶点。

具体地讲，以上所述的基因序列构建体的单链抗体分子包含重链可变区域和/或轻链可变区域。

而其中所述轻链可变区域包含 κ 或 λ 轻链的轻链可变区域。

以上所述的基因序列构建体，包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列。

或者包含三个或三个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列。

或者包含四个或四个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列。

另外，以上所述的基因序列构建体，或可包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。这些多肽由 2-50 氨基酸残基组成。

或者包含三个或三个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。

或者包含四个或四个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有三种或三种以上作用靶点。

或者，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有四种或四种以上作用靶点。

或者，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有五种或五种以上作用靶点。

或者，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有六种或六种以上作用靶点。

以上任一项所述的基因序列构建体，包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。

以上所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有三种或三种以上作用靶点。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中所述的具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

以上任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列，其中所述的抗体分子的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

以上任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其中所述的多肽的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列包含抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41) 的抗体分子的基因编码序列。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列包含结合人 CD4 受体位点的抗体分子的基因编码序列。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列包含抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列。

以上任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其中所述的二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列包含抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41) 的抗体分子的基因编码序列和结合人 CD4 受体位点的抗体分子的基因编码序列，和其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列包含抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列。

以上任一项所述的基因序列构建体，其包括(i)抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41) 单克隆抗体的轻链互补决定区 (LCDR1, LCDR2 和 LCDR3) 和重链互补决定区 (HCDR1, HCDR2 和 HCDR3) 的基因编码序列、(ii)结合人 CD4 受体位点的单克隆抗体的轻链互补决定区 (LCDR1, LCDR2 和 LCDR3) 和重链互补决定区 (HCDR1, HCDR2 和 HCDR3) 的基因编码序列、(iii)抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列，其中抗体的轻链和重链的编码序列可以不分先后的次序通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

以上任一项所述的基因序列构建体，其包括(i)抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41) 单克隆抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH) 的基因编码序列、(ii)结合人 CD4 受体位点的单克隆抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH) 的基因编码序列、(iii)抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列，其中抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH) 的编码序列可以不分先后的次序通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

以上任一项所述的基因序列构建体，其另外包含启动子位于具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列的上游。

以上任一项所述的基因序列构建体，其另外包含分泌信号肽编码序列位于具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列的上游。

以上任一项所述的基因序列构建体，其包含第一个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列，第二个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列，和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其选自：

VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker；或

VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-peptide inhibitor；或

其它把 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合在构建体中按不同的先后次序排列而成的构建体。

其中，VL2 和 VH2 分别为第一个抗体分子的轻链和重链的可变区片段；VL1 和 VH1 分别为第二个抗体分子的轻链和重链的可变区片段；linker 为连接头多肽；peptide inhibitor 为抑制 HIV 感染的多肽（例如，抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽）。

以上所述的基因序列构建体，其为 VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1，或把其中 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合按不同的先后次序排列而成的构建体。

以上所述的基因序列构建体，其为 VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-peptide inhibitor，或把其中 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合按不同的先后次序排列而成的构建体。

以上所述的基因序列构建体，其中 VL2 和 VH2 的蛋白序列包括 SEQ ID NO: 2，或其功能性片段，或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

以上所述的基因序列构建体，其中 VL1 和 VH1 的蛋白序列包括 SEQ ID NO: 3，或其功能性片段，或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

以上所述的基因序列构建体，其中连接头多肽（linker）的序列选自以下的氨基酸序列：GGGGS、(GGGGS)²、(GGGGS)³、(GGGGS)⁴、(GGGGS)⁵、(GGGGS)⁶、和(GGGGS)⁷，或其它可选的连接头多肽序列。

5 以上所述的基因序列构建体，其中抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽可选自膜融合抑制多肽 P52、C34、T20 等。

其中，膜融合抑制多肽 P52 的序列包括 SEQ ID NO: 5 或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99%相同的同源序列；C34 的多肽序列包括 SEQ ID NO: 6 或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99%相同的同源序列；T20 的多肽序列包括 SEQ ID NO: 7 或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99%相同的同源序列。

更进一步，本发明也提供了一种包含前述任一项的构建体的病毒载体基因组以及相应的包含所述基因组的病毒载体系统。

以上所述的病毒载体系统可以是慢病毒载体系统或腺相关病毒载体系统。

15 其中，慢病毒载体系统，可以包含以上所述的任何一种构建体的病毒载体基因组以及其它编码和表达生产慢病毒所需的包装组件的核苷酸序列，其会被导入生产细胞生产包含以上所述的构建体基因组的慢病毒颗粒。

而腺相关病毒载体系统，可以包含以上所述的任何一种构建体的病毒载体基因组以及其它编码和表达生产腺相关病毒所需的包装组件的核苷酸序列，其会被导入生产细胞生产包含以上所述的构建体基因组的腺相关病毒颗粒。

以上所述生产的任何一种病毒颗粒，其包含前述的任一项所述的构建体的基因组，转导细胞后可以表达抗 HIV 中和类抗体分子，可以用于给病人给药以抑制或预防 HIV 感染。

25 本发明也提供了一种药物组合物，其包含以上所述的一种病毒颗粒，以及药学上可接受的载体或稀释剂，或者在体外被以上所述的慢病毒颗粒所转导的细胞，其包括但不限于被转导的肌肉细胞，肝脏细胞，或 CD4+ T 细胞。

以上所述的一种病毒颗粒或所述的包含以上病毒颗粒的药物组合物，可以用于注射到体内以表达两种或两种以上作用靶点的抗体分子蛋白，其可通过结合 HIV 感染人 CD4+ T 细胞不同步骤中涉及的多个结合位点从而高效和广谱地阻断 HIV 对人 CD4+ T 细胞的感染进程，以用于对 HIV 感染的基因治疗，从而达到对艾滋病病毒感染者的长期治疗。

本发明提供了一种抑制 HIV 感染的方法，包括向细胞施用以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物。

其中所述的细胞包含肌肉细胞，肝脏细胞，或 CD4+ T 细胞等。

而用以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物对以上所述的细胞可以在体外或体内进行转导。

本发明提供了一种在需要治疗的受试者中治疗 HIV 感染的方法，所述方法包括向该受试者施用治疗有效剂量的以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物。

其中所述的受试者包含 HIV 早期感染者或已经在接受鸡尾酒药物疗法的 HIV 感染者或对鸡尾酒药物疗法具有抗性的 HIV 感染者。

其中，给以上所述的受试者施用药物的方式为通过肌肉注射以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物。

或者，通过静脉注射以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物或经其转导的 CD4+ T 细胞。

通过以上所述的方法注射到体内的病毒颗粒和药物组合物，其能表达具有多作用靶点的抗 HIV 的蛋白分子并分泌到血液中，其能作用于多个 HIV 感染的节点，而能有效地阻断 HIV 感染路径并有效地避免由于 HIV 发生逃逸突变而失去对 HIV 感染的抑制能力，从而达到单次注射给药即具有对 HIV 感染的长期（例如，药效持续一年或数年）甚至永久的治疗效果。

基于上述表达框架的由多个单链抗体可变区片段（scFv）组合成的类抗体分子经慢病毒以及腺相关病毒载体递送至小鼠体内后显示出有效的血药浓度，具有很强的体外细胞学 HIV-1 病毒中和活性，以及同时对

CXCR4 和 CCR5 两种嗜性病毒的广谱中和能力，为极具潜力的抗艾滋病病毒广谱中和抗体基因治疗药物开发技术路线。

本发明的应用范围包括各种形式基于广谱中和抗体基因化表达的抗艾滋病病毒的基因治疗。

5 附图说明

对本发明创造的附图详细说明。

图 1.预期三嗜性抗 HIV 中和类抗体以单体形式存在的成熟分子结构示意图。

图 2.三嗜性抗 HIV 中和类抗体的基因序列构成示意图。

10 图 3.预期双嗜性抗 HIV 中和类抗体以单体形式存在的成熟分子结构示意图。

图 4.双嗜性抗 HIV 中和类抗体的基因序列构成示意图。

图 5.双嗜性(KL-BsHIV01-02)或三嗜性(KL-BsHIV01-003-02)抗 HIV 中和类抗体的基因序列克隆到慢病毒载体中的基因构建体的示意图。

15 图 6.本发明应用的最新一代慢病毒载体 pKL-kan-lenti-CBH-WPRE 的图谱。

图 7.双嗜性(KL-BsHIV01-02)或三嗜性(KL-BsHIV01-003-02)抗 HIV 中和类抗体的基因序列克隆到腺相关病毒载体中的基因构建体的示意图。

20 图 8.本发明应用的最新一代腺相关病毒载体 pAAV-MCS-CBH-WPRE 的图谱。

图 9.Western 印迹分析检测抗 HIV 中和类抗体。M，预染的蛋白大小标记物；1 和 6，纯化的 Flag-KL-BsHIV01-003-02；2 和 7，纯化的 KL-BsHIV01-003-02；3-5 和 8-10，纯化的 Flag-KL-BsHIV01-003-02 用
25 肠激酶在不同条件下酶切后产物。1-5，一抗为兔 Anti-KL-BsHIV01-003-02 多抗；6-10，一抗为鼠 Anti-DYKDDDDK(Flag-tag)。

图 10.三嗜性 KL-BsHIV01-003 (带 Fc 片段)和 KL-BsHIV01-003-02 (不带 Fc 片段)抗 HIV 中和类抗体的中和活性。

图 11.不同剂量的抗 HIV 中和抗体腺相关病毒基因治疗载体肌肉注射后在 BALB/c 小鼠中的表达。分泌到小鼠血清中的抗 HIV 中和类抗体的水平由 ELISA 方法进行测定。

5 图 12.不同剂量的抗 HIV 中和抗体腺相关病毒基因治疗载体肌肉注射后在 BALB/c 小鼠中的表达。分泌到小鼠血清中的抗 HIV 中和类抗体的中和活性。

具体实施方式

小部分精英感染者体内，经数年时间产生的具有 HIV-1 中和活性的广谱中和抗体（broadly neutralizing antibodies, bNAbs），能够高效及
10 广谱的结合 HIV 病毒表面糖蛋白，中和 HIV 病毒对 CD4+T 细胞的感染活性，代表了一种很有前景的预防或抗 HIV-1 感染的方法。但其产生的具体机制并不明了，大多数 HIV-1 感染者体内仅能产生非中和抗体，目前尚未有研究能成功通过标准的免疫方法诱导健康受试者体内广谱中和抗体的产生。

15 不希望受理论束缚，据信在一些实施例中，重组来源的针对 HIV-1 病毒的广谱中和抗体能有效降低患者体内病毒载量，即使不能彻底清除体内 HIV，也能帮助控制从 HIV 感染发展成艾滋病。与小分子抗艾滋病病毒药物相比，重组来源的中和抗体也能极大地减少毒副作用，同时增加病患用药的依从性。在临床上，重组广谱中和抗体既可以用于特定情
20 况下的疫苗替代产品预防艾滋病病毒感染的发生，也可以用作不同疾病阶段的抗病毒药物。

然而与高效抗艾滋病病毒小分子药物相同的是，特定的广谱中和抗体只针对单一病毒蛋白（HIV-gp160）的某一个单一表位，由病毒突变产生的逃逸现象仍然难以避免，并且由于广谱中和抗体研制、生产、使
25 用成本均远高于小分子抗艾滋病病毒药物，联合用药不具优势，所以大量的在研抗艾滋病病毒广谱中和抗体药物至今难以用于临床。

针对以上问题，抗艾滋病病毒广谱中和抗体药物研发主要需要在以下两个方面取得突破：

1. 研发双嗜性、多嗜性中和抗体或类抗体大分子药物，以多靶点覆盖避免病毒突变产生的逃逸。

2. 蛋白广谱中和抗体或类抗体大分子药物基因化。以重组病毒或非病毒载体递送的抗艾滋病病毒感染基因治疗药物，以基因组整合或非整合的方式在机体内长期稳定表达中和抗体或类抗体大分子，一次治疗长期甚至终身有效，极大地减少大分子抗体药物的生产和使用成本。

本发明采用了一种多嗜性的抗体分子结构，即由连接头多肽（linker）串联两个或两个以上单克隆广谱中和抗体的单链可变区片段（scFv）组成抗原结合区域。

具体实施方式包括构建了一系列包含双嗜性/三嗜性抗体单链可变区片段（scFv）的抗体分子基因构建体，并将其克隆到重组腺相关病毒和重组慢病毒载体中。然后在 293T 细胞中包装相应的腺相关病毒和慢病毒，以一定生物学滴度病毒感染 293T 细胞以及分化及未分化肌肉细胞系。细胞上清中产生的抗体分子接受定量、定性检测，同时在 HIV-1 野生病毒株与病毒敏感报告基因细胞系 TZM-bl 的感染活性分析中检验其对 HIV-1 野生病毒株的中和活性。

下面结合实施例对本发明的抗 HIV 中和抗体结构、基因序列构建体组成、以及所涉及的专用术语做进一步的详细说明。

抗体：可以是一个免疫球蛋白、抗原结合片段、或由此衍生的能够特异性地识别和结合一个抗原（例如，HIV-1 gp41 抗原）的蛋白分子。本发明中的“抗体”是一个广义的定义，涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多嗜性抗体（例如，双嗜性抗体、三嗜性抗体）、以及抗体片段，只要它们具有特异性的抗原结合活性。具体的抗体的例子包括完整的免疫球蛋白以及保留对抗原结合亲和性的抗体变体和片段。抗体片段的例子包括但不限于可变区片段（Fv）、抗原结合片段（例如，经蛋白酶水解后产生的 Fab, Fab', Fab'-SH, 或 F(ab')₂）、单链抗体分子（例如，scFv）、双价抗体(diabodies)、纳米抗体、以及由抗体片段组合形成的多嗜性抗体。

抗体片段包括由完整抗体修饰产生的抗原结合片段或是利用重组 DNA 技术从头合成的抗原结合片段。

单链抗体 (scFv) 是通过基因工程得到的分子, 包含一个或多个抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH), 各片段之间由合适的连接头多肽串联成为一个融合的单链分子。VL 和 VH 在单链抗体分子中的串联次序的先后通常不影响其抗原结合功能, 因此由两种串联方式 (VL-VH 或 VH-VL) 构成的单链抗体都会被使用。

一个抗体可以有一个或者多个抗原结合位点。在具有一个以上的抗原结合位点的情况下, 这些结合位点之间可以是相同的或是不同的。比如说, 一个自然产生的免疫球蛋白具有两个相同的抗原结合位点, 而从免疫球蛋白经木瓜蛋白酶水解产生的 Fab 片段只有一个抗原结合位点, 而双嗜性单链抗体 (scFv) 具有两个不同的抗原结合位点。

通常情况下, 一个自然产生的免疫球蛋白由轻链和重链组成, 链之间通过二硫键连接。免疫球蛋白的基因包括 γ 、 α 、 δ 、 ϵ 、 μ 、 λ 、和 κ 恒定区基因以及无数的免疫球蛋白可变区基因。轻链具有 λ 和 κ 两种类型。重链具有五种主要的类型 (γ 、 α 、 δ 、 ϵ 、 μ), 决定了抗体分子的功能分型, 分别为 IgG、IgA、IgD、IgE、和 IgM。

每一条重链和轻链包含一个恒定区和一个可变区。VH 表示抗体重链的可变区, 包括抗原结合片段 Fv、scFv、或 Fab 的重链可变区。VL 表示抗体轻链的可变区, 包括抗原结合片段 Fv、scFv、或 Fab 的轻链可变区。在以下的实施例中, VH 和 VL 共同起到特异性地识别和结合抗原的作用。

VH 和 VL 包含三个被分隔开的高度可变区 (也称作互补决定区 (CDRs)) 以及骨架区。不同轻链和重链的骨架区的序列在同一种属内相对保守。一个抗体的骨架区决定了互补决定区在三维结构中的位置。互补决定区主要负责与一个抗原的抗原决定簇结合。轻链上的三个互补决定区从 N-末端到 C-末端分别标作为 LCDR1、LCDR2、和 LCDR3。重链上的三个互补决定区从 N-末端到 C-末端分别标作为 HCDR1、HCDR2、和 HCDR3。

本发明中 VH 和 VL 的蛋白序列包括以下实施例中公开的序列外，也包括其它任何携带其功能性片段的序列，或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

5 抗体的恒定区片段：为免疫球蛋白除了近 N 端的氨基酸序列变化较大的可变区之外的氨基酸序列相对稳定的区域，包括抗原结合片段中的恒定结构域（位于铰链区 N 端，包括轻链恒定结构域和重链恒定结构域）以及重链的可结晶片段的恒定结构域（称作 Fc 片段，位于铰链区 C 端）。Fc 片段通常指的是免疫球蛋白 IgA，IgD，和 IgG 的最后两个恒定区结构域或是 IgE 和 IgM 的最后三个恒定区结构域。Fc 片段也可能包括位于其 N 端的部分或全部
10 铰链区序列。

抗 HIV-1 中和抗体或抗原结合片段：该中和抗体或抗原结合片段特异性地结合 HIV-1 包膜蛋白（例如，结合到 gp41），从而抑制与 HIV-1 包膜相关的生物学功能（例如，结合目标受体的能力）。在以下实施例中，抗 HIV-1 中和抗体或抗原结合片段降低了不同嗜性的 HIV-1 毒株对细胞的感染滴度。

15 双嗜性或多嗜性抗体：该类抗体为由两种或两种以上不同的抗原结合域组成的重组分子，因而能结合两种或两种以上不同的抗原决定簇。双嗜性或多嗜性抗体包括由两种或两种以上不同的抗原结合域通过化学合成方式或基因工程方式连接而成的分子。抗原结合域可以通过连接头多肽连接。抗原结合域可以是单克隆抗体、抗原结合片段（例如，scFv 或 Fab）、或不同来源的
20 抗原结合域的组合。

连接头多肽：用来把两个蛋白分子或片段连接成为一个连续的单一融合分子，例如，以下实施例中把两个或多个抗体分子或抗原结合片段（例如，scFv）连接成为具有两个或多个抗原结合位点的多嗜性抗体分子；或者仅是把一个抗体的轻链可变区（VL）和重链可变区（VH）连接成为一个单链的抗原
25 结合序列；或者把抗体分子或抗原结合片段与其它效应分子连接在一起，例如，抗原结合片段 scFv 与 HIV-1 膜融合抑制多肽的连接成为一个融合蛋白。连接头多肽通常富含甘氨酸（Gly 或 G）以提高连接头的灵活度，以及丝氨酸（Ser 或 S）或苏氨酸（Thr 或 T）以提高可溶性，例如，以下某些实施例中使用的

不同长度的 (GGGGS)ⁿ 连接头, n 可以是 1 或 1 以上。但实施例中所使用的连接头多肽序列不仅限于此, 也包括其它可选的连接头多肽序列。

抗原决定簇: 为一个分子上面的特定的化学基团或多肽序列, 其具有抗原性, 即可以激发宿主特异的免疫反应。一个抗体特异性地结合一个多肽上的特定的抗原决定簇, 比如在以下实施例中, 能特异性地结合 gp41 上抗原决定簇的抗体。

HIV-1 包膜蛋白: HIV-1 包膜蛋白先是以一个大小为 845-870 个氨基酸残基的前体蛋白形式合成的, 称作 HIV gp160。gp160 在宿主细胞内形成同源三聚体, 被糖基化, 经过剪切去除信号肽, 继而被细胞内的一个蛋白酶在 511/512 氨基酸残基的位置切割产生 gp120 和 gp41 多肽链。gp120 和 gp41 在同源三聚体中以 gp120/gp41 原聚体的形式保持结合在一起。成熟的 gp120 由 HIV-1 包膜蛋白的 31-511 氨基酸残基组成, 是一个高度 N-糖基化的蛋白, 构成了 HIV-1 包膜蛋白三聚体暴露在包膜表面的结构域的绝大部分。gp120 负责与人 CD4 细胞受体以及辅助受体 (例如, 细胞趋化因子受体 CCR5 或 CXCR4) 结合。gp41 由 HIV-1 包膜蛋白的 512-860 氨基酸残基组成, 包括包膜内结构域、跨膜结构域、和包膜外结构域。gp41 的包膜外结构域包括 512-644 氨基酸残基, 与 gp120 结合在一起形成原聚体, 共同构成 HIV-1 包膜蛋白同源三聚体。HIV-1 包膜蛋白三聚体的突出包膜外的结构域会发生几次结构重排, 从可以逃避抗体识别的与宿主细胞膜融合前的封闭结构, 以及结合人 CD4 细胞受体和辅助受体的中间结构, 到膜融合后结构。

HIV 膜融合抑制多肽: 病毒和宿主细胞的膜融合是 HIV 对细胞感染的关键步骤。HIV 包膜上的糖蛋白 gp120/gp41 同源三聚体与人 CD4 细胞受体和辅助受体结合后, 经历几步的结构变化, 最后是 HIV 包膜上整合的 gp41 三聚体插入宿主细胞膜, 完成病毒和宿主细胞膜的融合, HIV 的遗传物质进入细胞。HIV 膜融合抑制多肽通过结合病毒的包膜蛋白, 从而阻止其发生病毒和宿主 CD4 细胞膜融合必须的结构变化, 因而阻止了 HIV 对 CD4 细胞的感染。本发明中使用的 HIV 膜融合抑制多肽包括以下实施例中披露的 P52、C34、T20 序

列或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

基因序列构建体：为一个由重组的多核苷酸序列组成的载体，由表达调控序列与待表达的核酸序列相连而成。表达载体包含足够的顺式作用元件，其它的表达元件由宿主细胞提供。表达载体包括本发明中所有的载体，例如携带整合了重组多核苷酸序列的质粒和病毒（例如，重组慢病毒和重组腺相关病毒）。载体上携带可以使其在宿主细胞中复制的核酸序列（DNA 或 RNA），例如复制起始点，一个或者多个选择性标记基因，以及本发明中公开的其它基因结构。病毒载体为重组核酸载体，至少携带部分来自一个或者多个病毒的核酸序列。在以下某些实施例中，病毒载体包含编码所公开的能特异性结合 HIV-1 gp160 从而中和 HIV-1 的抗体或者抗原结合片段的一个或多个核酸序列。在有些实施例中，病毒载体可以是重组腺相关病毒（AAV）载体或是重组慢病毒载体。这些病毒载体为复制缺陷型载体，需要其它的携带病毒复制必须的基因功能或组分的辅助质粒或载体在细胞中进行扩增和包装产生病毒颗粒。纯化制备后的病毒载体或病毒颗粒用于对病人进行治疗的过程中不会在宿主细胞中复制扩增。

HIV 感染的治疗：HIV 是一种能攻击人体免疫系统的病毒。它把人体免疫系统中最重要 CD4 T 淋巴细胞作为主要攻击目标，大量破坏该细胞，使人体丧失免疫功能。许多急性 HIV 感染期的病人在感染后 2-4 周会有类似流感的症状，症状可能持续几天到几周的时间。急性感染期的病人的血液中有大量的 HIV，具有很强的感染性。之后进入无症状的慢性感染期，也称作 HIV 潜伏期。但病人体内的 HIV 依然活跃，在持续地增殖，会传播 HIV。HIV 在人体内的潜伏期平均为 8~9 年，在 HIV 病毒潜伏期内，HIV 感染者可以没有任何症状地生活和工作多年。但是 HIV 感染者如果不进行任何抗 HIV 感染治疗，经过潜伏期后会发展进入最严重的 HIV 感染期，即为，艾滋病阶段。艾滋病病人具有很高的病毒载量，很容易传染 HIV 给其他人，免疫系统严重受损，人体易于感染各种疾病，并发生恶性肿瘤，病死率较高。

目前在全世界范围内仍缺乏根治 HIV 感染的有效药物。现阶段的治疗目标是：最大限度和持久的降低病毒载量；获得免疫功能重建和维持免疫功能；提高生活质量；降低 HIV 相关的发病率和死亡率。目前普遍使用的抗 HIV 感染的方法为抗逆转录病毒联合疗法（即，鸡尾酒疗法），大大提高了抗 HIV 的疗效，显著改善了患者的生活质量和预后。鸡尾酒疗法开始得越早越好，比如在 HIV 感染的急性期，即感染后的前几个月，在确诊 HIV 感染后即开始治疗。但鸡尾酒疗法的副作用及局限性，比如需要保持长期持续服药的依从性，以及逐渐浮现的 HIV 耐药毒株仍然给广大艾滋病患者造成了长期的经济和社会负担、生活品质的明显下降及明显的痛苦。

从小部分精英感染者体内鉴定分离出来的具有 HIV-1 中和活性的广谱中和抗体，能够高效及广谱的结合 HIV 病毒表面糖蛋白，中和 HIV 病毒对人 CD4+T 细胞的感染活性，代表了一种很有前景的预防或抗 HIV-1 感染的方法。与小分子抗 HIV 药物相比，重组来源的中和抗体也能极大的减少毒副作用，同时增加病患用药的依从性。目前唯一获批临床使用的抗 HIV 中和抗体是针对人 T 细胞表面的 CD4 受体的 Ibalizumab，它通过结合 CD4 受体干扰 HIV 病毒表面糖蛋白与 CD4 受体的结合，从而中和病毒对 CD4+T 细胞的感染活性，对艾滋病病毒感染多重耐药病人显示出优秀的疗效。

但特定的广谱中和抗体只针对单一病毒蛋白（HIV-gp160）的某一个单一表位，由病毒突变产生的逃逸现象仍然难以避免，并且由于广谱中和抗体研制、生产、使用成本均远高于小分子抗艾滋病病毒药物，联合用药不具优势。本发明以研发双嗜性、多嗜性中和抗体或类抗体大分子药物，以多靶点覆盖避免病毒突变产生的逃逸，以及把蛋白广谱中和抗体或类抗体大分子药物基因化作为抗 HIV 广谱中和抗体药物研发的突破。以重组病毒或非病毒载体递送的抗 HIV 感染基因治疗药物，以基因组整合或非整合的方式在机体内长期稳定表达中和抗体或类抗体大分子，一次治疗长期（例如，药效持续一年或数年）甚至终身有效，极大地减少大分子抗体药物的生产和使用成本。

以下实施例是对本发明的解释而本发明并不仅限于以下实施例。

实施例

一、表达 HIV 中和抗体的结构设计

本发明中应用的抗 HIV 中和抗体和类抗体分子的结构为：

5 1. 三嗜性抗 HIV 中和类抗体 scFv 分子：由蛋白分子的 N 端到 C 端
分别是—信号肽-抗 HIV-gp41 广谱中和抗体单链可变区片段(VL-(ggggs)ⁿlinker-VH)-(ggggs)ⁿlinker-抗人 CD4 抗体的单链可变区片段
(VL-(ggggs)ⁿlinker-VH)-(ggggs)ⁿlinker — HIV 膜融合抑制短肽。所示
基因编码序列在细胞中表达被翻译成蛋白后被分泌出细胞外。预期抗
10 HIV 中和类抗体的成熟分子结构如图 1 显示, 基因结构如图 2 显示。

2. 双嗜性抗 HIV 中和类抗体 scFv 分子：由蛋白分子的 N 端到 C 端
分别是—信号肽-抗 HIV-gp41 广谱中和抗体单链可变区片段(VL-(ggggs)ⁿlinker-VH)-(ggggs)ⁿlinker-抗人 CD4 抗体的单链可变区片段
(VL-(ggggs)ⁿlinker-VH)。所示基因编码序列在细胞中表达被翻译成蛋
15 白后被分泌出细胞外。预期抗 HIV 中和类抗体的成熟分子结构如图 3 显
示, 基因结构如图 4 显示。

二、表达 HIV 中和抗体的基因序列

其中抗 HIV-gp41 广谱中和抗体单链可变区片段 (scFv) 序列分别
为：信号肽 (蛋白序列见 SEQ ID NO: 1)；抗 HIV-1-gp41-MPER 抗体
20 (10E8v4-5R+100cF)-scFv (蛋白序列见 SEQ ID NO: 2)；抗人 CD4 抗
体 (Ibalizumab) 的单链可变区片段 scFv(蛋白序列见 SEQ ID NO: 3)，
HIV 膜融合抑制短肽 P52 (蛋白序列见 SEQ ID NO: 4)，HIV 膜融合抑
制短肽 C34 (蛋白序列见 SEQ ID NO: 5)，HIV 膜融合抑制短肽 T20
(蛋白序列见 SEQ ID NO: 6)。

25 三、共构建抗 HIV 中和抗体基因表达框架 2 个 (如图 2 和图 4)，
分别是：

1. 包含抗 HIV 中和抗体 10E8v4-5R+100cF-scFv 的抗 HIV 双嗜性
中和类抗体分子 KL-BsHIV01-02 (蛋白序列见 SEQ ID NO: 7) (DNA

序列见 SEQ ID NO: 8) (图 4)。

2. 包含抗 HIV 中和抗体 10E8v4-5R+100cF-scFv 的抗 HIV 三嗜性中和类抗体分子 KL-BsHIV01-003-02 (蛋白序列见 SEQ ID NO: 9) (DNA 序列见 SEQ ID NO: 10) (图 2)。

5 四、HIV 中和抗体的基因治疗载体构建体示例

如图 5 所示, 将上述单抗分子基因表达框架以多片段重组连接的方式克隆到当前应用的最新一代慢病毒载体 pKL-kan-lenti-CBH-WPRE (图 6) (DNA 序列见 SEQ ID NO: 11) 中。所述慢病毒载体包括: 5'LTR, 其中用 CMV 启动子替换 LTR 的启动子区域; ψ 包装信号; 逆
10 转录病毒输出元件 RRE; cPPT; 启动子 CBH; 编码 HIV 中和抗体片段的多肽的多核苷酸; 转录后调节元件为 WPRE; PPT; Δ U3 3'LTR; 以及 poly(A)信号。本实施例设计的中和抗体基因表达框架 (图 2 和图 4), 经南京金斯瑞生物技术有限公司合成后和 CBH 启动子 (序列见 SEQ ID NO: 22), 通过本领域熟知的以同源重组的方法克隆至慢病毒载体骨
15 架 pKL-kan-lenti-CBH-WPRE 上的多克隆位点 AgeI/EcoRV 之间 (图 6), 克隆完成后以测序确认序列信息, 质粒分别命名为 pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-02 (序列见 SEQ ID NO: 12), pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-003-02 (序列见 SEQ ID NO: 13)。

如图 7 所示, 将存在于 pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01 的 HIV
20 中和抗体基因表达框架 CBH-KL-BsHIV01-02, CBH-KL-BsHIV01-003-02, 分别以多片段重组连接的方式克隆到当前应用的最新一代腺相关病毒载体 pAAV-MCS-CBH-WPRE (序列见 SEQ ID NO: 14) 的多克隆位点 AgeI/SalI 之间 (见图 8)。所述腺相关病毒载体包括: AAV2 ITR; 启动子 CBH; 编码 HIV 中和抗体片段的多核苷酸; WPRE 及 SV40
25 poly(A)信号; AAV2 ITR。质粒命名为 pAAV-CBH-KL-BsHIV01-02-WPRE (序列见 SEQ ID NO: 15) 和 pAAV-CBH-KL-BsHIV01-003-02-WPRE (序列见 SEQ ID NO: 16)。

五、表达 HIV 中和抗体的病毒包装及纯化

以慢病毒载体（pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-02、pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-003-02）在 293T 细胞系中进行 HIV 中和抗体基因治疗慢病毒载体的包装。将实施例构建的 HIV 中和抗体基因治疗慢病毒载体（pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-02、pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-003-02、包膜质粒（pKL-Kan-Vsvg，其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 17 所示）和包装质粒（pKL-Kan-Rev，其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示；pKL-Kan-GagPol，其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示）混合后同时共转染 293T 细胞（购自美国模式菌种收集中心（ATCC），ATCC 保藏号为 CRL-3216），在该 293T 细胞系中进行 HIV 中和抗体基因治疗慢病毒的包装。转染方法为 PEI 阳离子聚合物介导的真核细胞瞬时转染，PEI 阳离子聚合物为购自 Polysciences 的 PEI-Max 转染试剂（购自 Polysciences，货号：24765-1），转染操作参照生产商推荐标准化操作进行，转染规模为 15cm 细胞培养皿。转染完成 48 小时后，收获慢病毒载体（转染细胞培养上清），首先在台式吊桶式离心机上，室温 4000rpm 离心 5 分钟去除细胞碎片，再 4℃ 10000g 离心 4 小时获得病毒颗粒沉淀，去除离心上清后，以 1 mL DMEM 完全培养基加入病毒颗粒沉淀中，以微量进样器重悬病毒颗粒，并将制备好的病毒重悬液分装冻存于 -80℃ 备用。

以 AAV 表达载体（pAAV-CBH-KL-BsHIV01-02-WPRE，pAAV-CBH-KL-BsHIV01-003-02-WPRE）在 293T 细胞系中进行 HIV 中和抗体基因治疗 AAV 载体的包装。将实施例构建的 HIV 中和抗体基因治疗 AAV 载体、衣壳质粒（AAV2/8，其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示）和包装质粒（pHelper，其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 21 所示）混合后同时共转染 293T 细胞，在该 293T 细胞系中进行 HIV 中和抗体基因治疗载体 AAV 的包装。转染方法为 PEI 阳离子聚合物介导的真核细胞瞬时转染，PEI 阳离子聚合物为购自 Polysciences 的 PEI-Max 转染试剂（购自 Polysciences，货号：24765-1），转染操作参照生产商推荐标准化操作进行，转染规模为 15cm 细胞培养皿。转染后 7h 吸弃上清，

更换为 25ml 产毒培养基。转染完成 120 小时后，收集上清和细胞，4200rpm 离心 10min，离心完成后分离上清跟细胞，细胞加裂解液跟核酶，裂解消化 1h，10000g 离心 10min 取裂解液上清。将裂解液上清及培养基上清经亲和层析纯化后分装冻存于-80℃备用。

5 六、慢病毒基因治疗载体转导细胞上清表达的 HIV 中和抗体的功能验证

将包装好的慢病毒载体 pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-02、pKL-Kan-lenti-CBH-BsHIV01-003-02 按照不同的 MOI 感染 293T 细胞。48 小时后收集上清和部分细胞。通过探针法检测慢病毒载体感染拷贝数。

10 1.收集慢病毒载体感染 293T 细胞，用 PBS 清洗细胞后，4200rpm，5min 离心收集细胞，重悬以 20μl 快速抽提溶液(QE DNA Extraction Solution)并用 PCR 仪运行以下程序以裂解细胞和抽提总 DNA。

裂解细胞 PCR 程序：

温度	时间
65℃	15 min
68℃	15 min
95℃	10 min

15 通过本领域熟知的方法，以定量 PCR 计算出 293T 细胞感染慢病毒拷贝数(VCN)。

2.将 TZM-bl 细胞按 2E4 cells/孔铺板。分别取 50μL VCN 为 1 的不同细胞抗体表达上清稀释不同倍数后与 50μL HIV 病毒 pAD-8 或 pNL4-3 混合后，37℃孵育 30min，加入到 TZM-bl 细胞中，只加 pAD-8 或 pNL4-3 的孔为阴性对照(NC)，不加 HIV 病毒的孔为 Blank。在第 24h 时，弃上清，加入 100μL 细胞裂解液，10min 后收集裂解后的细胞，8000rpm 离心 5min。在 50μL 裂解的细胞加入 100μL 萤火虫萤光素酶检测试剂。用化学发光功能的多功能酶标仪检测测定 RLU (relative light unit)。结果显示，在体外细胞试验中，在相同的感染拷贝数时，HIV 中和抗体慢病毒基因治疗载体转导 293T 细胞培养上清中存在可以

中和 HIV 病毒的抗体，且双嗜性中和抗体 KL-BsHIV01-02 中和效果显著优于 KL-BsHIV01（表 1），而三嗜性中和抗体 KL-BsHIV01-003-02 中和效果显著优于 KL-BsHIV01-003（表 2）。

表 1.HIV 中和抗体慢病毒基因治疗载体转导的 293T 细胞培养上清对病毒

5

细胞培养上清 稀释液	pAD-8		pNL4-3	
	KL- BsHIV01	KL- BsHIV01-02	KL- BsHIV01	KL- BsHIV01-02
稀释 9 倍	98.00	99.98	99.99	99.99
稀释 27 倍	80.23	99.61	98.49	99.35
稀释 81 倍	42.56	99.64	90.40	99.67
稀释 243 倍	3.39	84.56	69.03	99.41

表 2.HIV 中和抗体慢病毒基因治疗载体转导的 293T 细胞培养上清对病毒

HIV 毒株	细胞培养上 清体积	KL-BsHIV01- 003-02	KL-BsHIV01- 003
pAD-8	2 μ L	97.61	83.06
	5 μ L	99.80	96.32
	10 μ L	99.87	98.94
pNL4-3	2 μ L	98.28	98.47
	5 μ L	98.69	98.77
	10 μ L	98.65	98.83

10

七、腺相关病毒基因治疗载体转导细胞上清表达的 HIV 中和抗体的功能验证

C2C12 成肌细胞 24 孔细胞培养板，每孔 $1E5$ cells。用 2% 马血清培养基分化成肌管细胞。将包装好的腺相关病毒 pAAV-CBH-KL-BsHIV01、pAAV-CBH-KL-BsHIV01-02、pAAV-CBH-KL-BsHIV01-003、pAAV-CBH-KL-BsHIV01-003-02 按照不同的 MOI 感染分化好的 C2C12 细胞。96 小时后收集上清。

将 TZM-bl 细胞按 $2E4$ cells/孔铺板。取 MOI 同为 $8E4$ vg 的 KL-BsHIV01, KL-BsHIV01-02, KL-BsHIV01-003, 和 KL-BsHIV01-003-02 的细胞表达上清，分别取与含 Fc 段的双嗜性抗体 KL-BsHIV01 及三嗜性抗体 KL-BsHIV01-003 相同体积的不含 Fc 段的双嗜性抗体 KL-BsHIV01-02 和三嗜性抗体 KL-BsHIV01-003-02 的细胞表达上清，与 $50\mu\text{L}$ HIV 病毒 pAD-8 或 pNL4-3 混合后， 37°C 孵育 30min，加入到 TZM-bl 细胞中，只加 pAD-8 或 pNL4-3 的孔为阴性对照 (NC)，不加 HIV 病毒的孔为 Blank。在第 24h 时，弃上清，加入 $100\mu\text{L}$ 细胞裂解液，10min 后收集裂解后的细胞，8000rpm 离心 5min。在 $50\mu\text{L}$ 裂解的细胞加入 $100\mu\text{L}$ 萤火虫萤光素酶检测试剂。用化学发光功能的多功能酶标仪检测测定 RLU (relative light unit)。结果显示 (表 3)，在体外细胞试验中，在 MOI 相同的情况下，不含 Fc 段的 scFv 单体 KL-BsHIV01-02 和 KL-BsHIV01-003-02 对 HIV 病毒的中和效果要显著优于带 Fc 段的 KL-BsHIV01 和 KL-BsHIV01-003。

表 3.HIV 中和抗体腺相关病毒基因治疗载体转导的 C2C12 细胞培养上清对病毒的中和百分比

HIV	抗体浓度	KL-BsHIV01	KL-BsHIV01-02	KL-BsHIV01-003	KL-BsHIV01-003-02
pAD-8	2.5 ng/mL	68.63	100.01	98.22	100.04
	5 ng/mL	88.50	100.03	99.78	100.04
	10 ng/mL	96.58	99.99	100.00	100.00
pNL4-3	2.5 ng/mL	95.92	100.33	100.46	100.53
	5 ng/mL	100.06	100.57	100.61	100.55

	10 ng/mL	100.67	100.38	100.13	100.19
--	----------	--------	--------	--------	--------

八、腺相关病毒基因治疗载体肌肉注射后在 BALB/c 小鼠中的表达
 分别按 2E11 vg/只的剂量，将 HIV 中和抗体 AAV 基因治疗载体
 （ pAAV-CBH-KL-BsHIV01-02-WPRE ， pAAV-CBH-KL-BsHIV01-
 5 003-02-WPRE ）通过肌肉注射小鼠后肢股部肌肉。每隔 1 周取一次血，
 分离血清。

将 TZM-bl 细胞按 2E4 cells/孔铺板。分别取相同体积的血清稀释液
 与 50μL HIV 病毒 pAD-8 或 pNL4-3 混合后，37℃孵育 30min，加入到
 TZM-bl 细胞中，只加 pAD-8 或 pNL4-3 的孔为阴性对照(NC)，不加
 10 HIV 病毒的孔为 Blank。在第 24h 时，弃上清，加入 100μL 细胞裂解
 液，10min 后收集裂解后的细胞，8000rpm 离心 5min。在 50μL 裂解
 的细胞加入 100μL 萤火虫萤光素酶检测试剂。用化学发光功能的多功能
 酶标仪检测测定 RLU (relative light unit)。结果显示（表 4），在体外
 细胞试验中，加入相同体积的 HIV 中和抗体后，不含 IgG1 恒定区 Fc 段
 15 的 scFv 单体 KL-BsHIV01-02 和 KL-BsHIV01-003-02 对 HIV 病毒的中
 和效果要显著优于带 Fc 段的 KL-BsHIV01 和 KL-BsHIV01-003（其为我
 司另外一个专利申请中的抗 HIV 中和类抗体的构建体）。

表 4. HIV 中和抗体腺相关病毒基因治疗载体小鼠肌肉注射血清对病毒
 的中和百分比

HIV	血清原液 体积	KL- BsHIV01	KL- BsHIV01-02	KL- BsHIV01-003	KL-BsHIV01- 003-02
pAD-8	0.5 μL	14.51	81.68	30.64	62.53
	0.05 μL	-12.10	-4.43	5.64	-6.85
	0.005 μL	-3.63	-15.72	5.24	-11.69
pNL4-3	0.5 μL	43.03	100.49	85.79	99.44
	0.05 μL	16.57	78.98	34.21	56.66

	0.005 μ L	12.56	27.66	2.00	23.39
--	---------------	-------	-------	------	-------

九、细胞表达 HIV 中和抗体的鉴定

将携带 Flag-KL-BsHIV01-003-02 的慢病毒质粒瞬转 293T 细胞，48h 后收集上清，用 anti-DYKDDDDK (即 Flag-tag) G1 Affinity Resin (金斯瑞，L00432-10) 纯化 Flag-KL-BsHIV01-003-02，得到的 Flag-KL-BsHIV01-003-02 用肠激酶 (近岸，PE001-01A) 酶切。将酶切前后的 Flag-KL-BsHIV01-003-02 用兔 Anti-KL-BsHIV01-003-02 或鼠 Anti-DYKDDDDK(金斯瑞，A00187-100)进行 Western blotting 鉴定 (图 9)。Western blotting 结果确认了携带 Flag-tag 或不携带 Flag-tag 的 HIV 中和抗体 KL-BsHIV01-003-02 在细胞中的表达并分泌到上清中，且具有与预计相符合的分子量。

十、细胞中表达纯化的 HIV 中和抗体的活性鉴定

将 TZM-bl 细胞按 2×10^4 cells/孔铺板。分别取纯化的抗体的稀释液与 50μ L HIV 病毒 pAD-8 或 pNL4-3 混合后， 37°C 孵育 30min，加入到 TZM-bl 细胞中，只加 pAD-8 或 pNL4-3 的孔为阴性对照，不加 HIV 病毒的孔为 Blank。培养 24h 后，弃上清，加入 100μ L 细胞裂解液，10min 后收集裂解后的细胞，8000rpm 离心 5min。在 50μ L 裂解的细胞加入 100μ L 萤火虫萤光素酶检测试剂。用化学发光功能的多功能酶标仪检测测定 RLU (relative light unit)。结果显示，在细胞试验中，不带 Fc 片段的抗 HIV 三嗜性中和抗体(KL-BsHIV01-003-02)与带 Fc 片段的三嗜性中和抗体(KL-BsHIV01-003)相似，都具有很强的中和 HIV 的活性 (图 10)，两者中和 HIV-1 毒株 pAD-8 (CCR5 嗜性)的 IC₅₀ 分别为 3.1 pM 和 1.2 pM，而两者中和 HIV-1 毒株 pNL4-3 (CXCR4 嗜性)的 IC₅₀ 分别为 0.2 pM 和 0.6 pM。我司发明的这两种 HIV 中和抗体比已经报道的 HIV 广谱中和抗体具有更强的对 HIV 的中和活性。

十一、腺相关病毒基因治疗载体肌肉注射后在 BALB/c 小鼠中的表达

将不同剂量的 AAV 基因治疗载体 (pAAV-CBH-KL-BsHIV01-003-02WPRE) 通过肌肉注射小鼠后肢股部肌肉。每隔一段时间取一次血, 分离血清。

1. ELISA 检测血清中表达的抗体浓度。用合成的 HIV MPER 多肽包被酶标板 (Corning, 货号: 42592), 表达上清及纯化定量的 KL-BsHIV01-003-02 标准品为 1 级抗体, 以免 anti-HIV 膜融合抑制短肽的多抗作为 2 级抗体, 以 HRP 标记的羊抗兔 IgG (KPL, 5220-0283) 为 3 级抗体, 用 TMB 显色, 酶标仪检测 450nm 的 OD 值。ELISA 结果 (图 11) 显示抗 HIV 中和抗体腺相关病毒载体在小鼠体内能持续有效地表达 HIV 中和抗体。

2. 将 TZM-bl 细胞按 2×10^4 cells/孔铺板。分别取稀释 200 倍的血清稀释液与 50 μ L HIV 病毒株 pNL4-3 混合后, 37 $^{\circ}$ C 孵育 30min, 加入到 TZM-bl 细胞中, 只加 pNL4-3 的孔为阴性对照, 不加 HIV 病毒的孔为 Blank。过夜培养后, 弃上清, 加入 100 μ L 细胞裂解液, 10min 后收集裂解后的细胞, 8000rpm 离心 5min。在 50 μ L 裂解的细胞加入 100 μ L 萤火虫萤光素酶检测试剂。用化学发光功能的多功能酶标仪检测测定 RLU (relative light unit)。结果显示, 在细胞试验中, 小鼠血清中表达的 HIV 中和抗体在稀释 200 倍后对 HIV 毒株 pNL4-3 有优异的中和活性, 且活性随剂量提高而增加 (图 12)。

SEQ ID NO: 1

MARPLCTL LLLMATLAGALA

SEQ ID NO: 2

SELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYASWYQKKPGQAPVLLFYGKNNR
5 PSGIPDRFSGSASGNRASLTITGAQAEDEADYYCSSRDKSGSRLSVFGGGTKL
TVLGGGGSGGGGSGGGGSEVRLRESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFDFDNAW
MTWVRQPPGKGLEWVGRITGPGEWSVDYAESVKGRFTISRDN TKNTLYLE
MNNVRTEDTGYFFCARTGKYDFWFGYPPGEEYFQDWGQGTLVIVSS

SEQ ID NO: 3

10 DIVMTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLAWYQQKPGQSPK
LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFG
GGTKLEIKRTVAGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKA
SGYTFTSYVIHWVRQKPGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGT LVTVSS

15 SEQ ID NO: 4

WEQKIEELLKKAEEQQKKNEEELKKLEK

SEQ ID NO: 5

YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF

SEQ ID NO: 6

20 LLEQENKEQQNQSEEILSHILSTYNNIERDWEMW

SEQ ID NO: 7

MARPLCTL LLLMATLAGALASELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYAS
WYQKKPGQAPVLLFYGKNNRPSGIPDRFSGSASGNRASLTITGAQAEDEADY
YCSSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVRLRESGGGLVK
25 PGGSLRLSCSASGFDFDNAWMTWVRQPPGKGLEWVGRITGPGEWSVDYAE
SVKGRFTISRDN TKNTLYLEMNNVRTEDTGYFFCARTGKYDFWFGYPPGEE
YFQDWGQGTLVIVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSL
AVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKRTV
30 AGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIH
WVRQKPGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 8

ATGGCGAGACCCCTGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGC
35 GCCCTCGCCAGCGAGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAA
GCAGACCGTGACAATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCACTACG
CCTCCTGGTACCAGAAGAAGCCTGGCCAGGCCCCCGTGCTGCTGTTTTACG
GCAAGAATAACCGCCCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCC
TCCGGCAACAGAGCCAGCCTGACAATCACCGGCGCCAGGCCGAGGACGA
40 GGCTGATTACTACTGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGCAGCAGACTGTCCG
TGTTTGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGCTCAGGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCCG
GCGGCGGCCTGGTGAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCTCTGCTCCGCC
TCCGGCTTCGATTTTGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCT
45 GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCGGCGAGGGCT
GGTCCGTGGATTACGCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTCACAATCTCCAGG

GATAACACCAAGAACACCCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGA
GGATACCGGCTACTACTTTTGGCGCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTG
GTTCGGCTACCCCCCTGGCGAGGAGTACTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCA
CCCTGGTCATTGTGTCCAGCGGGCGGCGGCGGCAGTGGCGGGCGGCGGAAGC
5 GGCGGGCGGCGGCTCTGGCGGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCTCCGACAT
CGTGATGACCCAGTCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAG
TGACAATGAACTGTAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAG
AAGAATTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCT
GCTGATCTATTGGGCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTCA
10 GCGGATCCGGATCTGGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGG
CCGAGGACGTGGCCGTGTACTATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACA
TTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCCGTGGCCGGAGGAGG
AGGATCTGGCGGAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCTCCCAGGTGCAGCTGC
AGCAGAGCGGACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCT
15 TGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGG
CAGAAGCCAGGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAA
TGATGGCACCCGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACAT
CCGATAACCAGCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTG
AGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACC
20 GGAGCATGGTTCGCATATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCCACCGTGTCTAG
CTAG

SEQ ID NO: 9

MARPLCTLLLMATLAGALASELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYAS
WYQKKPGQAPVLLFYGKNNRPSGIPDRFSGSASGNRASLTITGAQAEDEADY
25 YCSSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVRLRESGGGLVK
PGGSLRLSCSASGFDFDNAWMTWVRQPPGKGLEWVGRITGPGEWSVDYAE
SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNNVRTEDTGYFYFCARTGKYDFWFGYPPGEE
YFQDWGQGTLVIVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSL
AVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLAWYQKPGQSPKLLIYWASTRES
30 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQYYSYRTFFGGGTKLEIKRTV
AGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIH
WVRQKPGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
GGGGSGGGGSWEQKIEELLKKAEEQQKNEEELKKLEK

35 SEQ ID NO: 10

ATGGCGAGACCCCTGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGC
GCCCTCGCCAGCGAGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAA
GCAGACCGTGACAATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCACTACG
CCTCCTGGTACCAGAAGAAGCCTGGCCAGGCCCCCGTGCTGCTGTTTTACG
40 GCAAGAATAACCGCCCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCC
TCCGGCAACAGAGCCAGCCTGACAATCACCGGCGCCCAGGCCGAGGACGA
GGCTGATTACTACTGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGCAGCAGACTGTCCG
TGTTTGGCGGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGCTCAGGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCCG
45 GCGGCGGCCTGGTGAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCTGCTCCGCC
TCCGGCTTCGATTTTGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCT

GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCCGGCGAGGGCT
GGTCCGTGGATTACGCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTCAACAATCTCCAGG
GATAACACCAAGAACACCCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGA
GGATACCGGCTACTACTTTTTCGCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTG
5 GTTCGGCTACCCCCCTGGCGAGGAGTACTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCA
CCCTGGTCATTGTGTCCAGCGGCGGCGGCGGCAGTGGCGGCGGCGGAAGC
GGCGGCGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCGACAT
CGTGATGACCCAGTCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAG
TGACAATGAACTGTAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAG
10 AAGAATTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCT
GCTGATCTATTGGGCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTCA
GCGGATCCGGATCTGGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGG
CCGAGGACGTGGCCGTGTACTATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACA
TTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGG
15 AGGATCTGGCGGAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCTCCCAGGTGCAGCTGC
AGCAGAGCGGACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCT
TGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGG
CAGAAGCCAGGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAA
TGATGGCACCGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACAT
20 CCGATACCAGCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTG
AGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACC
GGAGCATGGTTTCGCATATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCACCGTGTCTAG
CGGCGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGAGGAGGTTCCGGA
GGAGGCGGAAGCGGCGGAGGAGGCTCTTGGGAGCAGAAGATCGAGGAGC
25 TGCTGAAGAAGGCCGAGGAGCAGCAGAAGAAGAATGAGGAGGAGCTGAA
GAAGCTGGAGAAGTAG
SEQ ID NO: 11
GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCA
CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAA
30 GATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTTCGCTCTCCTGTTCCGA
CCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGG
CGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTT
GCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTACGCCCCGACCGCTGC
GCCTTATCCGGTAACATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA
35 TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGT
AGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTA
GAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAA
AAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGT
GGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCA
40 AGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAA
CTCACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGAAGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAA
CAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTTATTCTGTCTTTTTATTGCCGATCCC
CTCAGAAGAAGCTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATGCGCTGCGAATCG
GGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTCAGCCCATTGCGCGCC
45 AAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTT

CCACCATGATATTTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTCACGACGAGATCC
TCGCCGTCGGGCATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGC
GAGCCCCTGATGCTCTTCGTCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTC
CATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATGCGATGTTTCGCTTGGTGGTTCGAATGG
5 GCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGCCGCATTGCATCAGCCATGA
TGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAGGAGATCCTGCCCC
GGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGACAACGTCCG
AGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCGC
TGCCTCGTCTTGACAGTTCATTCAGGGCACCGGACAGGTTCGGTCTTGACAAA
10 AAGAACC GGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGC
AGCCGATTGTCTGTTGTGCCAGTTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAG
CGGCCGGAGAACCTGCGTGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGAT
CCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGCTTGATCCCCCTGCGCCATCAGATCCTT
GGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGCAGGGCTTCCCAACCTTACCA
15 GAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCGGGTTAACTCTAGA
GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTTCATTAG
TTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCC
CGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACG
TATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTG
20 GAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATG
CCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCA
TTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTA
CGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAA
TGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCTCAAGTCTCCACCCCAT
25 TGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAA
ATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTGTAGTGAACCGGGGTCTCTCT
GGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCA
CTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCC
30 CGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCA
GTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAA
GGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCG
CACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGA
CTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAA
35 GCGGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGG
GGAAAGAAAAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGC
TAGAACGATTTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGT
AGACAAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGA
ACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAG
40 GATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAG
CAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGAC
CTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATAT
AAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAG
AAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCC
45 TTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACG
CTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAA

CAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGT
CTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACC
TAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTCATTT
GCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAAC
5 AGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAAT
TACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGA
AAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGA
ATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGA
TAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGTCTGTACTTTCTATAG
10 TGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCC
CAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGG
AGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGT
ATCGGTTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGGTACAGTGCAGGG
GAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAACTAAAGAATTACA
15 AAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGAGACTAGCCTCG
AGGCATGCCTGCAGGAATTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCT
GGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTGACGTCAATAGTAACGCCAAT
AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAACTGCCCA
CTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGT
20 CAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTGTGCCCAGTACATGACCTTATG
GGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCAT
GGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTC
CCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCGATG
GGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCG
25 AGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAG
CGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGGCGGGCGGC
CCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGAGTCGCTGCGACGCTGCCT
TCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCGCCGCTCGCGCCGCCCCGCCCCGGCTCTG
ACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCC
30 GGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAAGGGTTTAAGGGATGGTTGGTTG
GTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACCTGCCTGAAATCACTTTTT
TTCAGGTTGGACCGGTACGCGTGCCTCGGATCCTCCAGTGTGGTGTGCAGA
TATCCAGCACAGTCCCGGGCCGAGTCTAGACGTTTAAACCCGCTGATCAG
GTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATT
35 CTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTT
TGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAA
ATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACG
TGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCAT
TGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATT
40 GCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGC
TCGGCTGTTGGGCACTGACAATCCGTGGTGTGTCGGGGAAGCTGACGTC
CTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTC
CTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGG
CCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGAC
45 GAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTCCCCGCGGTACCTTTAAGACCAATG
ACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTTAAAAGAAAAGGGGGG

ACTGGAAGGGCTAATTCCTACTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTTGCTTG
TACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTA
ACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCA
AGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAG
5 ACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTAGTAGTTCATGTCATCT
TATTATTCAGTATTTATAACTTGCAAAGAAATGAATATCAGAGAGTGAGA
GGAACCTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCA
CAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTG
CAAACCTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCCCCCTA
10 ACTCCGCCCATCCCGCCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCC
CATGGCTGACTAATTTTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCC
TCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTTGGAGGCCGCTAGCGT
CGACCATTACTTATTGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTTTTTCACTACCCA
TTTGCTTATCCTGCATCTCTCAGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAG
15 AGATAACACCTTTCCCCTGAAGTGTTCCCTCCATGTTTTACGGCGAGATGG
TTTCTCCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGTTGTCTCTGTTGTCTTATAGAGG
TCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGGCATGGTTTGACTGTCCTGTGAGC
CCTTCTTCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATCCCTCGACATGG
CAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGCAGATCTGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGC
20 TCGCCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCG
GTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTG
AGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA
SEQ ID NO: 12
GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCA
25 CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAA
GATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGA
CCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGG
CGCTTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTTCGGTGTAGGTCGTTT
GCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTACGCCCAGCCGCTGC
30 GCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA
TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGT
AGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTA
GAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAA
AAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGT
35 GGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCA
AGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAA
CTCACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGAAGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAA
CAAACGACCCAACACCCGCTGCGTTTTTATTCTGTCTTTTTTATTGCCGATCCC
CTCAGAAGAAGTCTGTCAGGAAGGCGATAGAAGGCGATGCGCTGCGAATCG
40 GGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTCAGCCCATTTCGCCGCC
AAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTT
CCACCATGATATTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTCACGACGAGATCC
TCGCCGTGCGGCATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGC
45 GAGCCCCTGATGCTCTTCGTCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTC
CATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATGCGATGTTTCGCTTGGTGGTTCGAATGG

GCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGCCGCATTGCATCAGCCATGA
TGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAGGAGATCCTGCCCC
GGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGACAACGTCCG
AGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCGC
5 TGCCTCGTCTTGCAGTTCATTCAGGGCACCGGACAGGTTCGGTCTTGACAAA
AAGAACC GGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGC
AGCCGATTGTCTGTTGTGCCAGTTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAG
CGGCCGGAGAACCTGCGTGCAATCCATCTTGTTCATCATGCGAAACGAT
CCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGCTTGATCCCCCTGCGCCATCAGATCCTT
10 GGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGCAGGGCTTCCCAACCTTACCA
GAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCGGGTTAACTCTAGA
GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTTCATTAG
TTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCC
CGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACG
15 TATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTG
GAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATG
CCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCCTGGCA
TTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTCTACTTGGCAGTACATCTA
CGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGTATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAA
20 TGGGCGTGGATAGCGGTTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCAT
TGACGTCAATGGGAGTTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAA
ATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTTAGTGAACCGGGGTCTCTCT
GGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCA
25 CTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCC
CGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCA
GTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAA
GGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCG
CACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGA
30 CTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAA
GCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGG
GGAAAGAAAAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGC
TAGAACGATTTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGT
AGACAAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGA
35 ACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAG
GATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAG
CAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGAC
CTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATAT
AAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAG
40 AAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCC
TTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACG
CTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAA
CAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGT
CTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACC
45 TAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTATTT
GCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAAC

AGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAAT
TACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGA
AAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGA
ATTGGTTTAAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGA
5 TAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGTCTGTACTTTCTATAG
TGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCC
CAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGG
AGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGT
ATCGGTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGGGTACAGTGCAGGG
10 GAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATTACA
AAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGAGACTAGCCTCG
AGGCATGCCTGCAGGAATTCCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCT
GGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTA
15 TTTACGGTAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAG
TACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGC
CCAGTACATGACCTTATGGGACTTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATT
AGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCT
CCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAA
20 TTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGG
CGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCG
GCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAG
GCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGCGGA
GTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCCGCCGCCCTCGCG
25 CCGCCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGC
GGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAAGG
TTTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATGTTTAAATTACCTGGAGCAC
CTGCCTGAAATCACTTTTTTTTCAGGTACCGGTGCCACCATGGCGAGACCCC
TGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGCGCCCTCGCCAGCG
30 AGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGACCGTGACA
ATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCACTACGCCTCCTGGTACCAG
AAGAAGCCTGGCCAGGCCCGGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACCG
CCCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAG
CCAGCCTGACAATCACCGGCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTAC
35 TGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGCAGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGG
CACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGCTCA
GGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCCGGCGGCGGCCTGGT
GAAGCCCCGAGGATCTCTGAGGCTGTCTGCTCCGCCTCCGGCTTCGATTT
TGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGG
40 AGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCGGCGAGGGCTGGTCCGTGGATTAC
GCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTCACAATCTCCAGGGATAACACCAAGAA
CACCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATAACCGGCTACT
ACTTTTGCGCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTGGTTCCGGCTACCCCC
CTGGCGAGGAGTACTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCATTGTG
45 TCCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGAGTGGCGGCGGCGGAAGCGGCGGCGGCGGCT
CTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCGACATCGTGATGACCCAG

TCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAGTGACAATGAACTG
TAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGAAGAATTACCTGG
CCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCTATTGG
GCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTTCAGCGGATCCGGATC
5 TGGAAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTGG
CCGTGTACTATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACATTTCGGCGGGCGGC
ACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGGAGGATCTGGCG
GAGGAGGGTCCGGCGGGCGGGCGGCTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGG
ACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCTTGTAAGGCCA
10 GCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGGCAGAAGCCA
GGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAATGATGGCAC
CGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGATACCA
GCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACACA
GCCGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACCGGAGCATG
15 GTTCGCATATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCACCGTGTCTAGCTAGGTCGA
CAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA
CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTAT
CATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATCCT
GGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCG
20 TGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCA
CCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCAC
GGCGGAACATCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGC
TGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTC
CATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCT
25 GCTACGTCCCTTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGC
TGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTC
GGATCTCCCTTTGGGCGCCTCCCCGCGGTACCTTTAAGACCAATGACTTA
CAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGG
AAGGGCTAATTCACCTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTTGCTTGTACTG
30 GGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAG
GGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAG
TGTGTGCCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCT
TTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTAGTAGTTCATGTCTCTTATTA
TTCAGTATTTATAACTTGCAAAGAAATGAATATCAGAGAGTGAGAGGAAC
35 TTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAAT
TTCACAAATAAAGCATTTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAAC
TCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCCCCCTAACTCC
GCCCATCCCCGCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTTCTCCGCCCCATGG
CTGACTAATTTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCTCTGA
40 GCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCGCTAGCGTCGAC
CATTACTTATTGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTTTTCACTACCCATTTG
CTTATCCTGCATCTCTCAGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGAT
ACCACCTTTCCCCTGAAGTGTTCCTTCCATGTTTTTACGGCGAGATGGTTTCT
CCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGTTGTCTCTGTTGTCTTATAGAGGTCTAC
45 TTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGCATGGTTTGAAGTGTCTGTGAGCCCTTC
TTCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATCCCTCGACATGGCAGTC

TAGCACTAGTGCGGCCGCGAGATCTGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGC
TCGGTTCGTTTCGGCTGCGGCCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAAT
ACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAA
AAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA

5 SEQ ID NO: 13

GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCA
CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAA
GATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGA
CCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGG
10 CGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTT
GCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGC
GCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA
TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGT
AGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTA
15 GAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAA
AAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGT
GGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCA
AGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAA
CTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAAGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAA
20 CAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTTATTCTGTCTTTTTATTGCCGATCCC
CTCAGAAGAAGCTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATGCGCTGCGAATCG
GGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTTCAGCCCATTCCGCCGCC
AAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTT
25 CCACCATGATATTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACGACGAGATCC
TCGCCGTGCGGCATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGC
GAGCCCCTGATGCTCTTCGTCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTC
CATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATGCGATGTTTCGCTTGGTGGTTCGAATGG
GCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGCCGCATTGCATCAGCCATGA
30 TGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAGGAGATCCTGCCCC
GGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGACAACGTCG
AGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCGC
TGCTTCGTCTTGACGTTTCATTACAGGGCACCGGACAGGTCGGTCTTGACAAA
AAGAACC GGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGC
35 AGCCGATTGTCTGTTGTGCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAG
CGGCCGGAGAACCTGCGTGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGAT
CCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGCTTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTT
GGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGCAGGGGCTTCCCAACCTTACCA
GAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCGGGTTAACTCTAGA
40 GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAG
TTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCC
CGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACG
TATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTG
GAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATG
45 CCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCA
TTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTA

CGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAA
TGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCAT
TGACGTCAATGGGAGTTTGTGGTGGCACC AAAATCAACGGGACTTTCCAAA
ATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
5 GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGGGGTCTCTCT
GGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCA
CTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCC
CGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCA
GTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAA
10 GGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCG
CACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGA
CTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAA
GCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGG
GGAAAGAAAAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGC
15 TAGAACGATTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGT
AGACAAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGA
ACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAG
GATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAG
CAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGAC
20 CTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATAT
AAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAG
AAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCC
TTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACG
CTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAA
25 CAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGT
CTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACC
TAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTCATT
GCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAAC
AGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAAT
30 TACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGA
AAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGA
ATTGGTTTAAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGA
TAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGTCTGTACTTTCTATAG
TGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCC
35 CAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGG
AGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGT
ATCGGTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGGTACAGTGCAGGG
GAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATTACA
AAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGAGACTAGCCTCG
40 AGGCATGCCTGCAGGAATTCCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCT
GGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTA
TTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAG
TACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGC
45 CCAGTACATGACCTTATGGGACTTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATT
AGTCATCGCTATTACCATGGTTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCT

CCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAA
TTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGG
CGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCG
GCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAG
5 GCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGA
GTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCCGCCGCCTCGCG
CCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGC
GGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGG
TTTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATGTTTAAATTACCTGGAGCAC
10 CTGCCTGAAATCACTTTTTTTTCAGGTACCGGTGCCACCATGGCGAGACCC
CTGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGCGCCCTCGCCAGC
GAGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGACCGTGAC
AATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCACTACGCCTCCTGGTACCA
GAAGAAGCCTGGCCAGGCCCGGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACC
15 GCCCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGA
GCCAGCCTGACAATCACCGGCGCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTA
CTGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGCAGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGGC
GCACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGCTC
AGGCGGCGGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCCGGCGGCGGCCTGG
20 TGAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCCTGCTCCGCCTCCGGCTTCGATT
TTGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTG
GAGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCGGCGAGGGCTGGTCCGTGGATTA
CGCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTCACAATCTCCAGGGATAACACCAAGA
ACACCCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATACCGGCTAC
25 TACTTTTGCGCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTGGTTCCGGCTACCCC
CCTGGCGAGGAGTACTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCATTGT
GTCCAGCGGCGGGCGGCGGCAGTGGCGGCGGCGGAAGCGGCGGCGGCGGC
TCTGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCTCCGACATCGTGATGACCA
GTCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAGTGACAATGAAC
30 GTAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGAAGAATTACCTG
GCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCTATTG
GGCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTACGCGGATCCGGAT
CTGGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTG
GCCGTGTACTATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACATTCCGGCGGCGG
35 CACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGGAGGATCTGGC
GGAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCG
GACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCTTGTAAGGCC
AGCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGGCAGAAGCC
AGGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAATGATGGCA
40 CCGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGATACC
AGCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACAC
AGCCGTGTACTATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGGCGGA
GGAGGAAGCGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGAGGAGGTTCCGGAGGAGGCG
45 GAAGCGGCGGAGGAGGCTCTTGGGAGCAGAAGATCGAGGAGCTGCTGAA
GAAGGCCGAGGAGCAGCAGAAGAAGAATGAGGAGGAGCTGAAGAAGCTG

GAGAAGTAGGATATCCAGCACAGTCCCGGGCCGAGTCTAGACGTTTAAAC
CCGCTGATCAGGTTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGA
TTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTG
CTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTC
5 CTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTT
GTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACT
GGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTC
CCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGC
TGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGG
10 GAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCT
GCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCT
TCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTT
CGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGGTACCTT
TAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTTAAAG
15 AAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACCTCCCAACGAAGACAAGATCTG
CTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAG
CTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCT
TGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAG
AGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAATACTCTAGCAGTAGTAGT
20 TCATGTCATCTTATTATTCAGTATTTATAACTTGCAAAGAAATGAATATCA
GAGAGTGAGAGGAACCTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAG
CAATAGCATCACAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTTCACTGCATTCTAG
TTGTGGTTTGTCCAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTA
TCCCGCCCCCTAACTCCGCCCCATCCCGCCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCC
25 ATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGG
CCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTTGGAG
GCCGCTAGCGTCGACCATTACTTATTGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTT
TTCCTACCCATTTGCTTATCCTGCATCTCTCAGCCTTGACTCCACTCAGTT
CTCTTGCTTAGAGATAACCACCTTTCCCCTGAAGTGTTCCCTTCCATGTTTTAC
30 GGCGAGATGGTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGTTGTCTCTGTTG
TCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGCATGGTTTGACT
GTCCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATC
CCTCGACATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGCAGATCTGCTTCCTCGCT
CACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCA
35 CTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAA
AGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA
SEQ ID NO: 14
ACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGC
GTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
40 TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC
AGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC
CGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTT
CTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTTCGTTTCGCTCCA
AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTAT
45 CCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCAC
TGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGT

GCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGAC
AGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTT
TGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATC
5 CTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTT
AAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTT
TAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTT
GGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCT
GTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTA
10 CGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGA
GACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGG
AAGGGCCGAGCGCAGAAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGT
CTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTT
TGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGT
15 TTGGTATGGCTTCATTTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACAT
GATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCG
TTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCAC
TGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGG
TGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTT
20 GCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACT
TAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAG
GATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAA
CTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAAC
AGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGT
25 TGAATACTCATACTCTTCCTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTT
ATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAA
ATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGA
AACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGGCGTATCACGAGGC
CCTTTCGTCTCGCGCGTTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGC
30 AGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGA
CAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGGGGGCTGGCT
TAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATAAAATTG
TAAACGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTC
ATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCCAAAATCCCTTATAAATCAAAAG
35 AATAGCCCGAGATAGGGTTGAGTGTGTTCCAGTTTGGAAACAAGAGTCCA
CTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCA
GGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGGGGTC
GAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTA
GAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAA
40 AGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACGCTGC
GCGTAACCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTAC
TATGGTTGCTTTGACGTATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGG
AGAAAATACCGCATCAGGCGCCCCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCT
CACTGAGGCCGCCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTGGGGCGACCTTTGGTCCGCC
45 CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC
ACTAGGGGTTCTACGCGTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTG

GCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTC
CCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATT
TACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTA
CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCCTGGCATTATGCCC
5 AGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCC
CCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATT
ATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGC
GGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGG
10 CGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGG
CGGCGGCGGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGGAG
TCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCGCCGCCCTCGCGC
CGCCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTAATCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGGT
15 TTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACC
TGCCTGAAATCACTTTTTTTCAGGTACCGGTCGTCGACAATCAACCTCTGG
ATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTT
TTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTC
CCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTT
20 TATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGT
GTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCT
CCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACCTCAT
CGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGA
CAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGC
25 CTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTC
GGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCG
GCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTG
GGCCGCCTCCCCGCGAATTCGTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTT
TATTTGTAACCATCTAGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTAT
30 TTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTTC
ATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGTTTAA
ACAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTC
GCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCGGCCTCA
GTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
35 SEQ ID NO: 15
ACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGC
GTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC
AGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC
40 CGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTT
CTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCA
AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTAT
CCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCAC
TGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGT
45 GCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGAC
AGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT

TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTT
TGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATC
CTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACACGTT
AAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTT
5 TAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTT
GGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCT
GTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTA
CGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGA
GACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGG
10 AAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGT
CTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTT
TGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGT
TTGGTATGGCTTCATTTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACAT
GATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCG
15 TTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCAC
TGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGG
TGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTT
GCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACT
TTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAG
20 GATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAA
CTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAAC
AGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGT
TGAATACTCATACTCTTCCTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTT
ATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAA
25 ATAGGGGTTCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGA
AACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGGCGTATCACGAGGC
CCTTTTCGTCTCGCGCGTTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGC
AGCTCCCGGAGACGGTACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGA
CAAGCCCGTACAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGGCTGGCT
30 TAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATAAAATTG
TAAACGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTC
ATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAG
AATAGCCCGAGATAGGGTTGAGTGTGTTCCAGTTTGGAAACAAGAGTCCA
CTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCA
35 GGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTTGGGGTC
GAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTA
GAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAA
AGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACGCTGC
GCGTAACCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTAC
40 TATGGTTGCTTTGACGTATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGG
AGAAAATACCGCATCAGGCGCCCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCT
CACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTTCGGGCGACCTTTGGTCCGCC
CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC
ACTAGGGGTTTCTACGCGTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTG
45 GCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTT
CCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATT

TACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTA
CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCC
AGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCC
5 CCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATT
ATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGC
GGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGG
CGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGG
CGGCGGCGGGCGGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGGAG
10 TCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCCGCCGCCCTCGCGC
CGCCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGGT
TTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACC
TGCCTGAAATCACTTTTTTTTCAGGTACCGGTCGCCACCATGGCGAGACCCC
15 TGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGCGCCCTCGCCAGCG
AGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGACCGTGACA
ATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCCTACGCCTCCTGGTACCAG
AAGAAGCCTGGCCAGGCCCGCGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACCG
CCCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAG
20 CCAGCCTGACAATCACCGGCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTAC
TGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGCAGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGG
CACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGCTCA
GGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCCGGCGGCGGCCTGGT
GAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCCCTGCTCCGCCTCCGGCTTCGATTT
25 TGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGG
AGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCGGCGAGGGCTGGTCCGTGGATTAC
GCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTTACAATCTCCAGGGATAACACCAAGAA
CACCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATAACCGGCTACT
ACTTTTGCGCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTGGTTTCGGCTACCCCC
30 CTGGCGAGGAGTACTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCATTGTG
TCCAGCGGCGGCGGCGGCAGTGGCGGCGGCGGAAGCGGCGGCGGCGGCT
CTGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCTCCGACATCGTGATGACCCAG
TCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAGTGACAATGAAGT
TAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGAAGAATTACCTGG
35 CCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCTATTGG
GCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTCAGCGGATCCGGATC
TGGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTGG
CCGTGTACTATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACATTTCGGCGGCGGC
ACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGGAGGATCTGGCG
40 GAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGG
ACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCTTGTAAAGCCA
GCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGGCAGAAGCCA
GGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAATGATGGCAC
CGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGATACCA
45 GCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACACA
GCCGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACCGGAGCATG

GTTCGCATATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCAACCGTGTCTAGCTAGGTCGA
CAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA
CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTAT
CATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCT
5 GGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCG
TGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCA
CCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCAC
GGCGGAACATCATCGCCGCCTGCCTTGCCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGC
TGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTC
10 CATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCT
GCTACGTCCCTTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGC
TGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTC
GGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGAATTCGTTTATTTGTGAAATTTGT
GATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATCTAGCTTTATTTGTGAAATTTGTGAT
15 GCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAAC
AACAATTGCATTCAATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTT
TTTTAAAGTTTAAACAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTC
TGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGC
CCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
20 SEQ ID NO: 16
ACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCT
GGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAG
TCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAACAGGCGTTTCCCCCTGGAA
GCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTT
25 TCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTTCG
GTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCGAC
CGCTGCGCCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA
TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGG
TGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATT
30 TGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTG
ATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGAT
TACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGA
CGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAA
GGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAAGTAAATCAATCTAAAGTA
35 TATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCT
CAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAAC
TACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACC
CACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAG
CGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGG
40 GAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTTCGCAACGTTGTTGCCATTGCT
ACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCC
AACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCT
TCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGTTATCACTCATGGTTA
TGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTGATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGAC
45 TGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGATGCGGCGACCGAGTTGCTC
TTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAGTGCT

CATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAG
ATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTC
ACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAA
TAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAA
5 GCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAA
ATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAA
GAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTT
CGTCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAG
ACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGC
10 GTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCTGGCTTAACCTATGCGGCATCAGAGCAGA
TTGTACTGAGAGTGACCATATAAATTGTAAACGTTAATATTTTGTAAATTCGCGT
TAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCC
CTTATAAATCAAAAGAATAGCCCGAGATAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTTGAACA
AGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTAT
15 CAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGGGGTCGAGG
TGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCTAAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGCTTGACG
GGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGG
CGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAAGCGGTACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCCG
CGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTACTATGGTTGCTTTGACGTATGCGGTGTGA
20 AATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCCCCTGCAGGCAGC
TGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCCGGCGACC
TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCCAACTC
CATCACTAGGGGTTCCCTACGCGTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGC
TGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA
25 ACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCC
CACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT
GACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCT
ACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCC
ACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATT
30 TATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGC
CAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGG
CGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGG
CGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGGAGTCGCTGCGACGCT
GCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGAC
35 TGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTA
ATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGGTTTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATG
TTTAATTACCTGGAGCACCTGCCTGAAATCACTTTTTTTCAGGTACCGGTCGCCACCA
TGGCGAGACCCCTGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGCGCCCTCG
CCAGCGAGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGACCGTGACA
40 ATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCACTACGCCTCCTGGTACCAGAAGAA
GCCTGGCCAGGCCCCCGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACCGCCCCAGCGGCAT
CCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAGCCAGCCTGACAATCACCG
GCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTACTGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGC
AGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGG
45 AAGCGGAGGAGGAGGCTCAGGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCC
GGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCTGCTCCGCCTCCGGC

44

GTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTA
AGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAG
GTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG
AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
5 TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTG
CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGA
AGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAACAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTATTCTG
TCTTTTTATTGCCGATCCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATG
10 CGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTGAGCCCATTC
GCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCA
TGATATTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACACGACGAGATCCTCGCCGTCGGGC
ATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGCGAGCCCCTGATGCTCTTCG
15 TCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATG
CGATGTTTTGCTTGGTGGTGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGC
CGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAG
GAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGAC
AACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCG
20 CTGCCTCGTCTTGACAGTTCATTCAGGGCACCGGACAGGTGCGTCTTGACAAAAAGAA
CCGGGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTC
TGTTGTGCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGAGAACCTGCG
TGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGC
TTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGC
25 AGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCG
GGTTAACTCTAGAGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGG
TCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGGTTACATAACTTACGGTAAATGGC
CCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGG
30 TAAACTGCCCCTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT
GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGG
GACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGC
GGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGA CTCACGGGGATTTCCAA
GTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT
35 TTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGA
CGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCCC
TCGAAGCTTACATGTGGTACCGAGCTCGGATCCTGAGAACTTCAGGGTGAGTCTATG
GGACCCTTGATGTTTTCTTTCCCTTCTTTTCTATGGTTAAGTTCATGTCATAGGAAG
40 GGGAGAAGTAACAGGGTACACATATTGACCAAATCAGGGTAATTTTGCATTTGTAAT
TTTAAAAAATGCTTTCTTTTAAATATACTTTTTTGTGTTATCTTATTTCTAATACTTTC
CCTAATCTCTTTCTTTACGGGCAATAATGATACAATGTATCATGCCTCTTTGCACCAT
TCTAAAGAATAACAGTGATAATTTCTGGGTAAAGGCAATAGCAATATTTCTGCATAT
AAATATTTCTGCATATAAATTGTAAGTATGTAAGAGGTTTCATATTGCTAATAGCA
45 GCTACAATCCAGCTACCATTTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATT
CTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTTCATACCTCTTATCTTCTCCAC

AGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAGCACGTG
AGATCTGAATTCTGACACTATGAAGTGCCTTTTGTACTTAGCCTTTTTATTTCATTGGG
GTGAATTGCAAGTTCACCATAGTTTTTCCACACAACCAAAAAGGAAACTGGAAAAA
TGTTCCTTCTAATTACCATTATTGCCCGTCAAGCTCAGATTTAAATTGGCATAATGAC
5 TTAATAGGCACAGCCTTACAAGTCAAAATGCCCAAGAGTCACAAGGCTATTCAAGC
AGACGGTTGGATGTGTCATGCTTCCAAATGGGTCACTACTTGTGATTTCCGCTGGTA
TGGACCGAAGTATATAACACATTCCATCCGATCCTTCACTCCATCTGTAGAACAATG
CAAGGAAAGCATTGAACAAACGAAACAAGGAACTTGGCTGAATCCAGGCTTCCCTC
CTCAAAGTTGTGGATATGCAACTGTGACGGATGCCGAAGCAGTGATTGTCCAGGTG
10 ACTCCTCACCATGTGCTGGTTGATGAATACACAGGAGAATGGGTTGATTCACAGTTC
ATCAACGGAAAATGCAGCAATTACATATGCCCCACTGTCCATAACTCTACAACCTGG
CATTCTGACTATAAGGTCAAAGGGCTATGTGATTCTAACCTCATTTCATGGACATC
ACCTTCTTCTCAGAGGACGGAGAGCTATCATCCCTGGGAAAGGAGGGCACAGGGTT
CAGAAGTAACTACTTTGCTTATGAAACTGGAGGCAAGGCCTGCAAAATGCAATACT
15 GCAAGCATTGGGGAGTCAGACTCCCATCAGGTGTCTGGTTCGAGATGGCTGATAAG
GATCTCTTTGCTGCAGCCAGATTCCCTGAATGCCCAGAAGGGTCAAGTATCTCTGCT
CCATCTCAGACCTCAGTGGATGTAAGTCTAATTCAGGACGTTGAGAGGATCTTGGAT
TATCCCTCTGCCAAGAAACCTGGAGCAAAATCAGAGCGGGTCTTCCAATCTCTCCA
GTGGATCTCAGCTATCTTGCTCCTAAAAACCCAGGAACCGGTCTGCTTTCACCATA
20 ATCAATGGTACCCTAAAATACTTTGAGACCAGATACATCAGAGTCGATATTGCTGCT
CCAATCCTCTCAAGAATGGTCGGAATGATCAGTGGAACTACCACAGAAAGGGA
GTGGGATGACTGGGCACCATATGAAGACGTGGAAATTGGACCAATGGAGTTCTGA
GGACCAGTTCAGGATATAAGTTTCCTTTATACATGATTGGACATGGTATGTTGGACT
CCGATCTTCATCTTAGCTCAAAGGCTCAGGTGTTTGAACATCCTCACATTCAAGACG
25 CTGCTTCGCAACTTCCTGATGATGAGAGTTTATTTTTTGGTGATACTGGGCTATCCAA
AAATCCAATCGAGCTTGTAGAAGGTTGGTTCAGTAGTTGGAAAAGCTCTATTGCCTC
TTTTTTCTTTATCATAGGGTTAATCATTGGACTATTCTTGTTCTCCGAGTTGGTATCC
ATCTTTGCATTAAATTAAGCACACCAAGAAAAGACAGATTTATACAGACATAGAG
ATGAACCGACTTGGAAAGTAACTCAAATCCTGCACAACAGATTCTTCATGTTTGGAC
30 CAAATCAACTTGTGATACCATGCTCAAAGAGGCCTCAATTATATTTGAGTTTTTAATT
TTTATGAAAAAAAAAAAAAAAAACGGAATTCACCCCACCAGTGCAGGCTGCCTATC
AGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTGGCCCACAAGTATCACTAAGCTCGCT
TTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCTTTGTTCCCTAAGTCCAACCTACTAAAC
TGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTA
35 TTTTCATTGCAATGATGTATTTAAATTATTTCTGAATATTTTACTAAAAAGGGAATGT
GGGAGGTCAGTGCATTTAAAACATAAAGAAATGAAGAGCTAGTTCAAACCTTGGGA
AAATACACTATATCTTAACTCCATGAAAGAAGGTGAGGCTGCAAACAGCTAATGC
ACATTGGCAACAGCCCCCTGATGCCTATGCCTTATTCATCCCTCAGAAAAGGATTCAA
GTAGAGGCTTGATTTGGAGGTTAAAGTTTTGCTATGCTGTATTTAGTCGACCATTAC
40 TTATTGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTTTTCACTACCCATTTGCTTATCCTGCATC
TCTCAGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGATAACACCTTTCCCTGAAGT
GTTCTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGT
TGTCTCTGTTGTCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGCATGGTTT
GACTGTCCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATCCCT
45 CGACATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGAGATCTGCTTCCTCGCTCACTGACTC
GCTGCGCTCGGTTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAAT

ACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGC
CAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA

SEQ ID NO: 18

GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
5 TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGT
TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
CCTGTCCGCTTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG
TATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCC
GTTACAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTA
10 AGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAG
GTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG
AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTG
CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
15 CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAACTCACGTAAAGGGATTTTGGTCATGA
AGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAACAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTATTCTG
TCTTTTTATTGCCGATCCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATG
CGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTACGCCATTC
GCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
20 CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCA
TGATATTTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACGACGAGATCCTCGCCGTCGGGC
ATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGCGAGCCCCTGATGCTCTTCG
TCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATG
CGATGTTTTCGCTTGGTGGTGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGC
25 CGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAG
GAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGAC
AACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCTGTTGGCCAGCCACGATAGCCGCG
CTGCCTCGTCTTGACAGTTCATTACGGGCACCGGACAGGTTCGGTCTTGACAAAAAGAA
CCGGGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTC
30 TGTTGTGCCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGGAGAACCTGCG
TGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGC
TTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGC
AGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCG
GGTTAACTCTAGAGAATGTAGTCTTATGCAATACTCTTGATGCTTGCAACATGGTA
35 ACGATGAGTTAGCAACATGCCTTACAAGGAGAGAAAAAGCACCGTGATGCCGATT
GGTGGAAGTAAGGTGGTACGATCGTGCCTTATTAGGAAGGCAACAGACGGGTCTGA
CATGGATTGGACGAACCACTGAATTCCGCATTGCAGAGATATTGTATTTAAGTGCCT
AGCTCGATAACAATAAACGCCATTTGACCATTACACCATTTGGTGTGCACCTCCAAGC
TCGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGA
40 CCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCCCTCGAAGCTAGTCGATTAGG
CATCTCCTATGGCAGGAAGAAGCGGAGACAGCGACGAAGACCTCCTCAAGGCAGTC
AGACTCATCAAGTTTCTCTATCAAAGCAACCCACCTCCCAATCCCGAGGGGGACCCGA
CAGGCCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATT
CGATTAGTGAACGATCCTTAGCACTTATCTGGGACGATCTGCGGAGCCTGTGCCTC
45 TTCAGCTACCACCGCTTGAGAGACTTACTCTTGATTGTAACGAGGATTGTGGAACCTT
CTGGGACGCAGGGGGTGGGAAGCCCTCAAATATTGGTGAATCTCCTACAATATTG

GAGTCAGGAGCTAAAGAATAGTGCTGTTAGCTTGCTCAATGCCACAGCTATAGCAGT
AGCTGAGGGGACAGATAGGGTTATAGAAGTAGTACAAGAAGCTTGCCACTGGCCGT
CGTTTTACAACGTCGTGATCTGAGCCTGGGAGATCTCTGGCTAACTAGGGAACCCAC
TGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTT
5 GTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCAGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCC
TTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCCGATC
GCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTC
TCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTGTGC
ACCATTACTTATTGTTTTAGCTGTCTCATGAATGTCTTTTCACTACCCATTTGCTTAT
10 CCTGCATCTCTCAGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGATAACACCTTTCC
CCTGAAGTGTTCCCTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCA
GCCTTAGTTGTCTCTGTTGTCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGG
CATGGTTTGACTGTCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCG
GAATCCCTCGACATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGAGATCTGCTTCTCGCTC
15 ACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTCGGTGCGGCCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAG
GCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGC
AAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA
SEQ ID NO: 19
GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
20 TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAACAGGCGT
TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
CCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG
TATCTCAGTTCGGTGTAGGTCTGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCC
GTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTA
25 AGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAG
GTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG
AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTG
CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
30 CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTACGTTAAGGGATTTTGGTCATGA
AGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAACAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTATTCTG
TCTTTTTATTGCCGATCCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATG
CGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTCAGCCCATT
GCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
35 CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCA
TGATATTTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACGACGAGATCCTCGCCGTGCGGC
ATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTTCGGCTGGCGCGAGCCCCTGATGCTCTTCG
TCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATG
CGATGTTTCGCTTGGTGGTTCGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGC
40 CGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAG
GAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGAC
AACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCG
CTGCCTCGTCTTGACGTTTATTTCAGGGCACCGGACAGGTCCGTCTTGACAAAAAGAA
CCGGGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTC
45 TGTTGTGCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGGAGAACCTGCG
TGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGC

TTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGC
AGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCCG
GGTTAACTCTAGAGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGG
TCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGC
5 CCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGG
TAAACTGCCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT
GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGG
GACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGC
10 GGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAA
GTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT
TTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGA
CGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCCC
15 TCGAAGCTTACATGTGGTACCGAGCTCGGATCCTGAGAACTTCAGGGTGAGTCTATG
GGACCCTTGATGTTTTCTTTCCCTTCTTTTCTATGGTTAAGTTCATGTCATAGGAAG
GGGAGAAGTAACAGGGTACACATATTGACCAAATCAGGGTAATTTTGCATTTGTAAT
TTTAAAAAATGCTTTCTTCTTTTAATATACTTTTTTGTGTTATCTTATTTCTAATACTTTC
CCTAATCTCTTTCTTTTACGGGCAATAATGATACAATGTATCATGCCTCTTTGCACCAT
20 TCTAAAGAATAACAGTGATAATTTCTGGGTAAAGGCAATAGCAATATTTCTGCATAT
AAATATTTCTGCATATAAATTGTAAGTATGTAAGAGGTTTCATATTGCTAATAGCA
GCTACAATCCAGCTACCATTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATT
CTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTTCATACCTCTTATCTTCCCTCCCAC
AGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAGCACGTG
25 AGATCTGAATTCGAGATCTGCCGCCGCCATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAGCG
GGGGAGAATTAGATCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAAAAA
ATATAAATTAACACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTTCGAGTTA
ATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAA
CCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAAGTATAGATCATTATATAATACAGTAGCAACC
30 CTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAA
GATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGAAAAAAGCACAGCAAGCAGCAGCTGAC
ACAGGACACAGCAATCAGGTCAGCCAAAATTACCCTATAGTGCAGAACATCCAGGG
GCAAATGGTACATCAGGCCATATCACCTAGAACTTTAAATGCATGGGTAAAAGTAG
TAGAAGAGAAGGCTTTCAGCCCAGAAGTGATACCCATGTTTTTCAGCATTATCAGAAG
35 GAGCCACCCACAAAGATTTAAACACCATGCTAAACACAGTGGGGGGACATCAAGCA
GCCATGCAAATGTTAAAAGAGACCATCAATGAGGAAGCTGCAGAATGGGATAGAGT
GCATCCAGTGCATGCAGGGCCTATTGCACCAGGCCAGATGAGAGAACCAAGGGGAT
CAGACATCGCTGGAACCTACTAGTACCCTTCAGGAACAAATAGGATGGATGACACAT
AATCCACCTATCCCAGTAGGAGAAATCTATAAAAGATGGATAATCCTGGGATTAAA
40 TAAAATAGTAAGAATGTATAGCCCTACCAGCATTCTGGACATAAGACAAGGACCAA
AGGAACCCCTTTAGAGACTATGTAGACCGATTCTATAAACTCTAAGAGCCGAGCAA
GCTTCACAAGAGGTAAGGATGACAGAAACCTTGTTGGTCCAAAATGCGAA
CCCAGATTGTAAGACTATTTTAAAAGCATTGGGACCAGGAGCGACACTAGAAGAAA
TGATGACAGCATGTCAGGGAGTGGGGGGACCCGGCCATAAAGCAAGAGTTTTGGCT
45 GAAGCAATGAGCCAAGTAACAAATCCAGCTACCATAATGATACAGAAAGGCAATTT
TAGGAACCAAAGAAAGACTGTAAAGTGTTCATTGTGGCAAAGAAGGGCACATAG

CCAAAAATTGCAGGGCCCCTAGGAAAAAGGGCTGTTGGAAATGTGGAAAGGAAGG
ACACCAAATGAAAGATTGTACTGAGAGACAGGCTAATTTTTTAGGGAAGATCTGGC
CTTCCCACAAGGGAAGGCCAGGGAATTTTCTTCAGAGCAGACCAGAGCCAACAGCC
CCACCAGAAGAGAGCTTCAGGTTTGGGGAAGAGACAACAACCTCCCTCTCAGAAGCA
5 GGAGCCGATAGACAAGGAACTGTATCCTTTAGCTTCCCTCAGATCACTCTTTGGCAG
CGACCCCTCGTCACAATAAAGATAGGGGGGCAATTAAAGGAAGCTCTATTAGATAC
TGGTGCTGACGACACAGTATTAGAAGAAATGAATTTGCCAGGAAGATGGAAACCAA
AAATGATAGGGGGAATTGGAGGTTTATCAAAGTAAGACAGTATGATCAGATACTC
ATAGAAATCTGCGGACATAAAGCTATAGGTACAGTATTAGTAGGACCTACACCTGTC
10 AACATAATTGGAAGAAATCTGTTGACTCAGATTGGCTGCACTTTAAATTTTCCCATT
AGTCCTATTGAGACTGTACCAGTAAAATTAAGCCAGGAATGGATGGCCCCAAAAGT
TAAACAATGGCCATTGACAGAAGAAAAAATAAAAGCATTAGTAGAAATTTGTACAG
AAATGGAAAAGGAAGGAAAAATTTCAAAAATTGGGCCTGAAAATCCATACAATACT
CCAGTATTTGCCATAAAGAAAAAAGACAGTACTAAATGGAGAAAATTAGTAGATTT
15 CAGAGAACTTAATAAGAGAACTCAAGATTTCTGGGAAGTTCAATTAGGAATACCAC
ATCCTGCAGGGTTAAAACAGAAAAAATCAGTAACAGTACTGGATGTGGGCGATGCA
TATTTTTCAGTTCCCTTAGATAAAGACTTCAGGAAGTATACTGCATTTACCATACCTA
GTATAACAATGAGACACCAGGGATTAGATATCAGTACAATGTGCTTCCACAGGGA
TGGAAAGGATCACCAGCAATATTCCAGTGTAGCATGACAAAAATCTTAGAGCCTTTT
20 AGAAAACAAAATCCAGACATAGTCATCTATCAATACATGGATGATTTGTATGTAGG
ATCTGACTTAGAAATAGGGCAGCATAGAACAAAAATAGAGGAACTGAGACAACATC
TGTTGAGGTGGGGATTTACCACACCAGACAAAAAACATCAGAAAGAACCTCCATTC
CTTTGGATGGGTATGAACTCCATCCTGATAAATGGACAGTACAGCCTATAGTGCTG
CCAGAAAAGGACAGCTGGACTGTCAATGACATACAGAAATTAGTGGGAAAATTGAA
25 TTGGGCAAGTCAGATTTATGCAGGGATTAAAGTAAGGCAATTATGTAAACTTCTTAG
GGGAACCAAAGCACTAACAGAAGTAGTACCCTAACAGAAGAAGCAGAGCTAGAA
CTGGCAGAAAACAGGGAGATTCTAAAAGAACCGGTACATGGAGTGTATTATGACCC
ATCAAAAGACTTAATAGCAGAAATACAGAAGCAGGGGCAAGGCCAATGGACATATC
AAATTTATCAAGAGCCATTTAAAAATCTGAAAACAGGAAAGTATGCAAGAATGAAG
30 GGTGCCCACACTAATGATGTGAAACAATTAACAGAGGCAGTACAAAAAATAGCCAC
AGAAAGCATAGTAATATGGGGAAAGACTCCTAAATTTAAATTACCCATACAAAAGG
AAACATGGGAAGCATGGTGGACAGAGTATTGGCAAGCCACCTGGATTCTGAGTGG
GAGTTTGTCAATACCCCTCCCTTAGTGAAGTTATGGTACCAGTTAGAGAAAGAACCC
ATAATAGGAGCAGAACTTTCTATGTAGATGGGGCAGCCAATAGGGGAACTAAATT
35 AGGAAAAGCAGGATATGTAAGTACAGAGGAAGACAAAAAGTTGTCCCCCTAACGG
ACACAACAAATCAGAAGACTGAGTTACAAGCAATTCATCTAGCTTTGCAGGATTCTG
GGATTAGAAGTAAACATAGTGACAGACTCACAATATGCATTGGGAATCATTCAAGC
ACAACCAGATAAGAGTGAATCAGAGTTAGTCAGTCAAATAATAGAGCAGTTAATAA
AAAAGGAAAAAGTCTACCTGGCATGGGTACCAGCACACAAAGGAATTGGAGGAAA
40 TGAACAAGTAGATAAATTGGTCAGTGCTGGAATCAGGAAAGTACTATTTTATAGATGG
AATAGATAAGGCCCAAGAAGAACATGAGAAATATCACAGTAATTGGAGAGCAATG
GCTAGTGATTTTAACCTACCACCTGTAGTAGCAAAAGAAATAGTAGCCAGCTGTGAT
AAATGTCAGCTAAAAGGGGAAGCCATGCATGGACAAGTAGACTGTAGCCAGGAAT
ATGGCAGCTAGATTGTACACATTTAGAAGGAAAAGTTATCTTGGTAGCAGTTTCATGT
45 AGCCAGTGGATATATAGAAGCAGAAGTAATTCCAGCAGAGACAGGGCAAGAAACA
GCATACTTCCTCTTAAATTAGCAGGAAGATGGCCAGTAAAAACAGTACATACAGA

CAATGGCAGCAATTTCCACCAGTACTACAGTTAAGGCCGCCTGTTGGTGGGCGGGGAT
CAAGCAGGAATTTGGCATTCCCTACAATCCGCAGTCACAAGGAGTAATAGAATCTAT
GAATAAAGAATTAAAGAAAATTATAGGACAGGTAAGAGATCAGGCTGAACATCTTA
AAACAGCAGTACAAATGGCAGTATTCATCCACAATTTTAAAAGAAAAGGGGGGATT
5 GGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAA
CTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTCGGGTTTATTACAGGG
ACAGCAGAGATCCAGTTTGGAAAGGACCAGCAAAGCTCCTCTGGAAAGGTGAAGGG
GCAGTAGTAATACAAGATAATAGTGACATAAAAAGTAGTGCCAAGAAGAAAAGCAA
AGATCATCAGGGATTATGGAAAACAGATGGCAGGTGATGATTGTGTGGCAAGTAGA
10 CAGGATGAGGATTAACACATGGAATTCCGGAGCGGCCGCAGGAGCTTTGTTCTTG
GGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGACGGTA
CAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGACAGCAGACAACAATTTGCTGAGGGCT
ATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCA
GGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTT
15 GGGGTTGCTCTGGAAAACATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGA
GTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGA
GAAATTAACAATTACACAAGCTTCCGCGGAATTCACCCACCAGTGCAGGCTGCCTA
TCAGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTGGCCCACAAGTATCACTAAGCTCG
CTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCTTTGTTCCCTAAGTCCAACACTACTAA
20 ACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATT
TATTTTCATTGCAATGATGTATTTAAATTATTTCTGAATATTTTACTAAAAAGGGAAT
GTGGGAGGTCAGTGCATTTAAACATAAAGAAATGAAGAGCTAGTTCAAACCTTGG
GAAATACACTATATCTTAACTCCATGAAAGAAGGTGAGGCTGCAAACAGCTAAT
GCACATTGGCAACAGCCCCTGATGCCTATGCCTTATTCATCCCTCAGAAAAGGATTC
25 AAGTAGAGGCTTGATTTGGAGGTTAAAGTTTTGCTATGCTGTATTTTACATTACTTAT
TGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTTTTCACTACCCATTTGCTTATCCTGCATCTCTC
AGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGATAACACCTTTCCCCTGAAGTGTTT
CTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGTTGTC
TCTGTTGTCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGCATGGTTTGACT
30 GTCCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATCCCTCGAC
ATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGCAGATCTGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTG
CGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACG
GTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAAGGCCAG
CAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGTCGACCATTACTTATTGTTTTAGCTGTCTCAT
35 GAATGTCTTTTCACTACCCATTTGCTTATCCTGCATCTCTCAGCCTTGACTCCACTCA
GTTCTCTTGCTTAGAGATAACACCTTTCCCCTGAAGTGTTCTTCCATGTTTTACGGC
GAGATGGTTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGTTGTCTCTGTTGTCTTATAGAG
GTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGCATGGTTTGACTGTCCTGTGAGCCCTTCT
TCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATCCCTCGACATGGCAGTCTAGCACT
40 AGTGCGGCCGCAGATCTGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTTCGGC
TGCGGCCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCA
GGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACC
GTAAAAA
SEQ ID NO: 20
45 ATGCCGGGGTTTTACGAGATTGTGATTAAGGTCCCCAGCGACCTTGACGAGCATCTG
CCCGGCATTTCTGACAGCTTTGTGAACTGGGTGGCCGAGAAGGAATGGGAGTTGCC

GCCAGATTCTGACATGGATCTGAATCTGATTGAGCAGGCACCCCTGACCGTGGCCGA
GAAGCTGCAGCGCGACTTTCTGACGGAATGGCGCCGTGTGAGTAAGGCCCCGGAGG
CTCTTTTCTTTGTGCAATTTGAGAAGGGAGAGAGCTACTTCCACATGCACGTGCTCG
TGGAAACCACCGGGGTGAAATCCATGGTTTTGGGACGTTTCCTGAGTCAGATTCGCG
5 AAAAAGTATTGAGAGAAATTTACCGCGGGATCGAGCCGACTTTGCCAACTGGTTTCG
CGGTCACAAAGACCAGAAATGGCGCCGGAGGCGGGAACAAGGTGGTGGATGAGTG
CTACATCCCCAATTACTTGCTCCCCAAAACCCAGCCTGAGCTCCAGTGGGCGTGGAC
TAATATGGAACAGTATTTAAGCGCCTGTTTGAATCTCACGGAGCGTAAACGGTTGGT
GGCGCAGCATCTGACGCACGTGTGCGCAGACGCAGGAGCAGAACAAAGAGAATCAG
10 AATCCCAATTCTGATGCGCCGGTGATCAGATCAAAAACCTTCAGCCAGGTACATGGA
GCTGGTCGGGTGGCTCGTGGACAAGGGGATTACCTCGGAGAAGCAGTGGATCCAGG
AGGACCAGGCCTCATACATCTCCTTCAATGCGGCCTCCAACTCGCGGTCCCAAATCA
AGGCTGCCTTGGACAATGCGGGAAAGATTATGAGCCTGACTAAAACCGCCCCCGAC
TACCTGGTGGGCCAGCAGCCCGTGGAGGACATTTCCAGCAATCGGATTTATAAAATT
15 TTGGAATAAACGGGTACGATCCCCAATATGCGGCTTCCGTCTTTCTGGGATGGGCC
ACGAAAAAGTTTCGGCAAGAGGAACACCATCTGGCTGTTTGGGCCTGCAACTACCGG
GAAGACCAACATCGCGGAGGGCCATAGCCACACTGTGCCCTTCTACGGGTGCGTAA
ACTGGACCAATGAGAACTTTCCCTTCAACGACTGTGTGACAAGATGGTGTCTGGT
GGGAGGAGGGGAAGATGACCGCCAAGGTCGTGGAGTCGGCCAAAGCCATTCTCGGA
20 GGAAGCAAGGTGCGCGTGGACCAGAAATGCAAGTCCTCGGCCAGATAGACCCGAC
TCCCGTGATCGTCACCTCCAACACCAACATGTGCGCCGTGATTGACGGGAACCTAAC
GACCTTCGAACACCAGCAGCCGTTGCAAGACCGGATGTTCAAATTTGAACTACCCG
CCGTCTGGATCATGACTTTGGGAAGGTCACCAAGCAGGAAGTCAAAGACTTTTTCCG
GTGGGCAAAGGATCACGTGGTTGAGGTGGAGCATGAATTCTACGTCAAAAAGGGTG
25 GAGCCAAGAAAAGACCCGCCCCAGTGACGCAGATATAAGTGAGCCCAAACGGGT
GCGCGAGTCAGTTGCGCAGCCATCGACGTCAGACGCGGAAGCTTCGATCAACTACG
CAGACAGGTACCAAAAACAAATGTTCTCGTCACGTGGGCATGAATCTGATGCTGTTTC
CCTGCAGACAATGCGAGAGAATGAATCAGAATTCAAATATCTGCTTCACTCACGGA
CAGAAAGACTGTTTAGAGTGCTTTCCCGTGTCAGAATCTCAACCCGTTTCTGTCTC
30 AAAAAGGCGTATCAGAACTGTGCTACATTCATCATATCATGGGAAAGGTGCCAGA
CGCTTGCACTGCCTGCGATCTGGTCAATGTGGATTTGGATGACTGCATCTTTGAACA
ATAAATGATTTAAATCAGGTATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGG
ACAACCTCTCTGAGGGCATTTCGCGAGTGGTGGGCGCTGAAACCTGGAGCCCCGAAG
CCCAAAGCCAACCAGCAAAAGCAGGACGACGGCCGGGGTCTGGTGCTTCCTGGCTA
35 CAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGAAGTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGGCGG
ACGCAGCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTGCAGGCGGGTGAC
AATCCGTACCTGCGGTATAACACGCGCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGA
AGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGGCGAGCAGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGG
TTCTCGAACCTCTCGGTCTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCTCCTGGAAAGAAG
40 AGACCGGTAGAGCCATCACCCAGCGTTCTCCAGACTCCTCTACGGGCATCGGCAA
GAAAGGCCAACAGCCCGCCAGAAAAAGACTCAATTTTGGTCAGACTGGCGACTCAG
AGTCAGTTCCAGACCCTCAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAGCGCCCTCTGGTGTGG
GACCTAATAACAATGGCTGCAGGCGGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAAGGC
GCCGACGGAGTGGGTAGTTCTCGGGAAATTGGCATTGCGATTCCACATGGCTGGGC
45 GACAGAGTCATACCACCAGCACCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAACCA
CCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACATCGGGAGGAGCCACCAACGACAACACCT

ACTTCGGCTACAGCACCCCCTGGGGGTATTTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCACTT
TTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATCAACAACAACACTGGGGATTCCGGCCCAAGA
GACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGAGGTCACGCAGAATGAAGGC
ACCAAGACCATCGCCAATAACCTCACCAGCACCATCCAGGTGTTTACGGACTCGGA
5 GTACCAGCTGCCGTACGTTCTCGGCTCTGCCACCAGGGCTGCCTGCCTCCGTTCCC
GGCGGACGTGTTTCATGATTCCCCAGTACGGCTACCTAACACTCAACAACGGTAGTCA
GGCCGTGGGACGCTCCTCCTTCTACTGCCTGGAATACTTTCCTTCGCAGATGCTGAG
AACCGGCAACAACCTTCCAGTTTACTTACACCTTCGAGGACGTGCCTTTCCACAGCAG
CTACGCCCACAGCCAGAGCTTGGACCGGCTGATGAATCCTCTGATTGACCAGTACCT
10 GTACTACTTGTCTCGGACTCAAACAACAGGAGGCACGGCAAATACGCAGACTCTGG
GCTTCAGCCAAGGTGGGCCTAATAACAATGGCCAATCAGGCAAAGAAGTGGCTGCCA
GGACCCTGTTACCGCCAACAACGCGTCTCAACGACAACCGGGCAAACAACAATAG
CAACTTTGCCTGGACTGCTGGGACCAAATACCATCTGAATGGAAGAAATTCATTGGC
TAATCCTGGCATCGCTATGGCAACACACAAAGACGACGAGGAGCGTTTTTTTCCCAG
15 TAACGGGATCCTGATTTTTTGGCAAACAAAATGCTGCCAGAGACAATGCGGATTACA
GCGATGTCATGCTCACCAGCGAGGAAGAAATCAAAACCACTAACCTGTGGCTACA
GAGGAATACGGTATCGTGGCAGATAACTTGCAGCAGCAAAACACGGCTCCTCAAAT
TGGAAGTGTCAACAGCCAGGGGGCCTTACCCGGTATGGTCTGGCAGAACCGGGACG
TGTACCTGCAGGGTCCCATCTGGGCCAAGATTCCTCACACGGACGGCAACTTCCACC
20 CGTCTCCGCTGATGGGCGGCTTTGGCCTGAAACATCCTCCGCCTCAGATCCTGATCA
AGAACACGCCTGTACCTGCGGATCCTCCGACCACCTTCAACCAGTCAAAGCTGAAGT
CTTTCATCACGCAATACAGCACCGGACAGGTCAGCGTGGAAATTGAATGGGAGCTG
CAGAAGGAAAACAGCAAGCGCTGGAACCCCGAGATCCAGTACACCTCCAACTACTA
CAAATCTACAAGTGTGGACTTTGCTGTTAATACAGAAGGCGTGTACTCTGAACCCCG
25 CCCCATTTGGCACCCGTTACCTCACCCGTAATCTGTAATTGCCTGTTAATCAATAAAC
CGGTTGATTTCGTTTCAGTTGAACCTTTGGTCTCTGCGAAGGGCGAATTCGTTTAAACCT
GCAGGACTAGAGGTCCTGTATTAGAGGTCACGTGAGTGTTTTGCGACATTTTGCAC
ACCATGTGGTACGCTGGGTATTTAAGCCCGAGTGAGCACGCAGGGTCTCCATTTTG
AAGCGGGAGGTTTGAACGCGCAGCCGCCAAGCCGAATTCTGCAGATATCCATCACA
30 CTGGCGGCCGCTCGACTAGAGCGGCCGCCACCGCGGTGGAGCTCCAGCTTTTGTTC
CTTTAGTGAGGGTTAATTGCGCGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGT
GAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGT
AAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTG
CCCCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTGCTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGC
35 GCGGGGAGAGGCGGTTTTCGCTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCG
CTGCGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATA
CGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAGGCC
AGCAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTC
CGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCC
40 GACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCC
TGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTG
GCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCA
AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCCAGCCGCTGCGCCTTATCCGGTA
ACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCA
45 CTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAG
TGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTG

AAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCAC
CGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGG
ATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAA
CTCACGTAAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCT
5 TTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTC
TGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGT
TCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTA
CCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGAT
TTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAAC
10 TTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTC
GCCAGTTAATAGTTTGCACAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACG
CTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTACAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTAC
ATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGT
CAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTC
15 TCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAG
TCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGG
GATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCT
TCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCC
ACTCGTGCACCCAACCTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAG
20 CAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATG
TTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAGGGGTATTGT
CTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCG
CGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAT
TCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCA
25 AAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTT
GGAACAAGAGTCCACTATTAAGAAGCGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACC
GTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCTAATCAAGTTTTTTGGGG
TCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGC
TTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGA
30 GCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAAGCGGTCACGCTGCGCGTAACCAACACACC
CGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAA
CTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAG
GGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGA
CGTTGTAAACGACGGCCAGTGAGCGCGCGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATT
35 GGGTACCGGGCCCCCCTCGATCGAGGTCGACGGTATCGGGGGAGCTCGCAGGGTC
TCCATTTTGAAGCGGGAGGTTTGAACGCGCAGCCGCC
SEQ ID NO: 21
GGTACCCAACCTCCATGCTTAACAGTCCCCAGGTACAGCCCACCTGCGTCGCAACCA
GGAACAGCTCTACAGCTTCCTGGAGCGCCACTCGCCCTACTTCCGCAGCCACAGTGC
40 GCAGATTAGGAGCGCCACTTCTTTTTGTCATTGAAAAACATGTAAAAATAATGTAC
TAGGAGACACTTTCAATAAAGGCAAAATGTTTTTATTTGTACACTCTCGGGTGATTATT
TACCCCCCACCCTTGCCGTCTGCGCCGTTTAAAAATCAAAGGGGTCTGCCGCGCAT
CGCTATGCGCCACTGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTGTTTAGTGCTCCACTTAA
ACTCAGGCACAACCATCCGCGGCAGCTCGGTGAAGTTTTTCACTCCACAGGCTGCGCA
45 CCATCACCAACGCGTTTAGCAGGTCGGGCGCCGATATCTTGAAGTCGCAGTTGGGGC
CTCCGCCCTGCGCGCGCGAGTTGCGATAACACAGGGTTGCAGCACTGGAACACTATC

AGCGCCGGGTGGTGCACGCTGGCCAGCACGCTCTTGTCGGAGATCAGATCCGCGTC
CAGGTCCTCCGCGTTGCTCAGGGCGAACGGAGTCAACTTTGGTAGCTGCCTTCCCAA
AAAGGGTGCATGCCCAGGCTTTGAGTTGCACTCGCACCGTAGTGGCATCAGAAGGT
GACCGTGCCCGGTCTGGGCGTTAGGATACAGCGCCTGCATGAAAGCCTTGATCTGCT
5 TAAAAGCCACCTGAGCCTTTGCGCCTTCAGAGAAGAACATGCCGCAAGACTTGCCG
GAAAAGTATTGGCCGGACAGGCCGCGTCATGCACGCAGCACCTTGCGTCGGTGTT
GGAGATCTGCACCACATTTTCGGCCCCACCGGTTCTTCACGATCTTGGCCTTGCTAGA
CTGCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCCTTTTCGCTCGTCACATCCATTTCAATCACGTGC
TCCTTATTTATCATAATGCTCCCGTGTAGACACTTAAGCTCGCCTTCGATCTCAGCGC
10 AGCGGTGCAGCCACAACGCGCAGCCCCGTGGGCTCGTGGTGCTTGTAGGTTACCTCTG
CAAACGACTGCAGGTACGCCTGCAGGAATCGCCCCATCATCGTCACAAAGGTCTTGT
TGCTGGTGAAGGTCAGCTGCAACCCGCGGTGCTCCTCGTTTAGCCAGGTCTTGCTATA
CGGCCGCCAGAGCTTCCACTTGGTCAGGCAGTAGCTTGAAGTTTGCTTTAGATCGT
TATCCACGTGGTACTTGTCCATCAACGCGCGCGCAGCCTCCATGCCCTTCTCCACG
15 CAGACACGATCGGCAGGCTCAGCGGGTTTATCACCGTGCTTTCACCTTCCGCTTAC
TGGACTCTTCCTTTTCTCTTGCGTCCGCATACCCCGCGCCACTGGGTGCTCTTCATT
CAGCCGCCGCACCGTGCGCTTACCTCCCTTGCCGTGCTTGATTAGCACCGGTGGGTT
GCTGAAACCCACCATTTGTAGCGCCACATCTTCTCTTCTTCCTCGCTGTCCACGATC
ACCTCTGGGGATGGCGGGCGCTCGGGCTTGGGAGAGGGGCGCTTCTTTTTCTTTTTG
20 GACGCAATGGCCAAATCCGCCGTCGAGGTGATGGCCGCGGGCTGGGTGTGCGCGG
CACCAGCGCATCTTGTGACGAGTCTTCTTCGTCTCGGACTCGAGACGCCGCCTCAG
CCGCTTTTTTGGGGGCGCGCGGGGAGGCGGCGGCGACGGCGACGGGGACGACACGT
CCTCCATGGTTGGTGGACGTCGCGCCGCACCGCGTCCGCGCTCGGGGGTGGTTTCG
GCTGCTCCTCTTCCCGACTGGCCATTTCTTCTCCTATAGGCAGAAAAAGATCATGG
25 AGTCAGTCGAGAAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTTTGAGTTCGCCACCACCGCC
TCCACCGATGCCGCCAACGCGCCTACCACCTTCCCCGTCGAGGCACCCCCGCTTGAG
GAGGAGGAAGTGATTATCGAGCAGGACCCAGGTTTGTAAAGCGAAGACGACGAGGA
TCGCTCAGTACCAACAGAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACGACGACGAGGCAAAAC
GAGGAACAAGTCGGGCGGGGGGACCAAAAGGCATGGCGACTACCTAGATGTGGGAG
30 ACGACGTGCTGTTGAAGCATCTGCAGCGCCAGTGCGCCATTATCTGCGACGCGTTGC
AAGAGCGCAGCGATGTGCCCCCTCGCCATAGCGGATGTCAGCCTTGCTTACGAACGC
CACCTGTTCTCACCGCGCGTACCCCCCAAACGCCAAGAAAACGGCACATGCGAGCC
CAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCCGTATTTGCCGTGCCAGAGGTGCTTGCCACCTA
TCACATCTTTTTCCAAAACCTGCAAGATAACCCCTATCCTGCCGTGCCAACCGCAGCCG
35 AGCGGACAAGCAGCTGGCCTTGCGGCAGGGCGCTGTCATACCTGATATCGCCTCGCT
CGACGAAGTGCCAAAAATCTTTGAGGGTCTTGGACGCGACGAGAAACGCGCGGCAA
ACGCTCTGCAACAAGAAAACAGCGAAAATGAAAGTCACTGTGGAGTGCTGGTGAA
CTTGAGGGTGACAACGCGCGCCTAGCCGTGCTGAAACGCAGCATCGAGGTCACCCA
CTTTGCCTACCCGGCACTTAACCTACCCCCCAAGGTTATGAGCACAGTCATGAGCGA
40 GCTGATCGTGCGCCGTGCACGACCCCTGGAGAGGGATGCAAACTTGCAAGAACAAA
CCGAGGAGGGCCTACCCGCGAGTTGGCGATGAGCAGCTGGCGCGCTGGCTTGAGACG
CGCGAGCCTGCCGACTTGGAGGAGCGACGCAAGCTAATGATGGCCGCGAGTGCTTGT
TACCGTGGAGCTTGAGTGCATGCAGCGGTTCTTTGCTGACCCGGAGATGCAGCGCAA
GCTAGAGGAAACGTTGCACTACACCTTTTCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCA
45 AAATTTCCAACGTGGAGCTCTGCAACCTGGTCTCCTACCTTGGAATTTTGCACGAAA
ACCGCCTCGGGCAAAACGTGCTTCATTCCACGCTCAAGGGCGAGGCGCGCCGCGAC

TACGTCCGCGACTGCGTTTACTTATTTCTGTGCTACACCTGGCAAACGGCCATGGGC
GTGTGGCAGCAATGCCTGGAGGAGCGCAACCTAAAGGAGCTGCAGAAGCTGCTAAA
GCAAAACTTGAAGGACCTATGGACGGCCTTCAACGAGCGCTCCGTGGCCGCGCACC
TGGCGGACATTATCTTCCCCGAACGCCTGCTTAAAACCTGCAACAGGGTCTGCCAG
5 ACTTCACCAGTCAAAGCATGTTGCAAACTTTAGGAACTTTATCCTAGAGCGTTCAG
GAATTCTGCCCCGCCACCTGCTGTGCGCTTCCTAGCGACTTTGTGCCCATTAAGTACC
GTGAATGCCCTCCGCCGCTTTGGGGTCACTGCTACCTTCTGCAGCTAGCCAACTACC
TTGCCTACCACTCCGACATCATGGAAGACGTGAGCGGTGACGGCCTACTGGAGTGTG
ACTGTCGCTGCAACCTATGCACCCCCGCACCGCTCCCTGGTCTGCAATTGCAACTGC
10 TTAGCGAAAGTCAAATTATCGGTACCTTTGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGACGAAA
AGTCCGCGGCTCCGGGGTTGAACTCACTCCGGGGCTGTGGACGTGGCTTACCTTC
GCAAAATTTGTACCTGAGGACTACCAACGCCACGAGATTAGGTTCTACGAAGACCAAT
CCCCCCCCGCAAATGCGGAGCTTACCGCCTGCGTCATTACCCAGGGGCCACATCCTTG
GCCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCAAGAGTTTCTGCTACGAAAGGGACGG
15 GGGGTTTACCTGGACCCCCAGTCCGGCGAGGAGCTCAACCCAATCCCCCGCCGCC
GCAGCCCTATCAGCAGCCGCGGGCCCTTGCTTCCCAGGATGGCACCCAAAAAGAAG
CTGCAGCTGCCGCCGCCGCCACCCACGGACGAGGAGGAATACTGGGACAGTCAGGC
AGAGGAGGTTTTTGACGAGGAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGACAGCCTAGAC
GAAGCTTCCGAGGCCGAAGAGGTGTCAGACGAAACACCGTCACCTCGGTGCGATT
20 CCCCTCGCCGGCGCCCCAGAAATTGGCAACCGTTCCCAGCATCGCTACAACCTCCGC
TCCTCAGGCGCCGCCGCGCACTGCCTGTTGCGCGACCCAACCGTAGATGGGACACCAC
TGGAACCAGGGCCGGTAAGTCTAAGCAGCCGCCGCCGTTAGCCCAAGAGCAACAAC
AGCGCCAAGGCTACCGCTCGTGGCGCGGGCACAAGAACGCCATAGTTGCTTGCTTG
CAAGACTGTGGGGGCAACATCTCCTTCGCCCCGCCGCTTTCTTCTCTACCATCACGGC
25 GTGGCCTTCCCCCGTAACATCCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCCCTACTGCA
CCGGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCAACAGCAGCGGTACACACAGAAGCAAAGGCGAC
CGGATAGCAAGACTCTGACAAAGCCCAAGAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGCAGG
AGGAGGAGCGCTGCGTCTGGCGCCCAACGAACCCGTATCGACCCGCGAGCTTAGAA
ATAGGATTTTTTCCCACTCTGTATGCTATATTTCAACAAAGCAGGGGCCAAGAACAAG
30 AGCTGAAAATAAAAAACAGGTCTCTGCGCTCCCTCACCCGCGAGCTGCCTGTATCACA
AAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTGGAAGACGCGGAGGCTCTCTTCAGCAAA
TACTGCGCGCTGACTCTTAAGGACTAGTTTCGCGCCCTTTCTCAAATTTAAGCGCGA
AACTACGTCACTCCAGCGGCCACACCCGGCGCCAGCACCTGTGCTCAGCGCCATT
ATGAGCAAGGAAATTCCCACGCCCTACATGTGGAGTTACCAGCCACAAATGGGACT
35 TCGCGGCTGGAGCTGCCCAAGACTACTCAACCCGAATAAACTACATGAGCGCGGGAC
CCCACATGATATCCCGGGTCAACGGAATCCGCGCCCCACCGAAACCGAATTCTCCTCG
AACAGGCGGCTATTACCACCACACCTCGTAATAACCTTAATCCCCGTAGTTGGCCCCG
CTGCCCTGGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCCACCACTGTGGTACTTCCCAGAGACG
CCCAGGCCGAAGTTCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTTGCGGGCGGCTTTTCGT
40 CACAGGGTGCGGTCGCCCCGGGCGTTTTAGGGCGGAGTAACTTGCATGTATTGGGAAT
TGTAAGTTTTTTTAAAATGGGAAGTGACGTATCGTGGGAAAACGGAAGTGAAGATTTG
AGGAAGTTGTGGGTTTTTTGGCTTTTCGTTTCTGGGCGTAGGTTTCGCGTGCAGTTTCT
GGGTGTTTTTTGTGGACTTTAACCCTTACGTCATTTTTTTAGTCCTATATATACTCGCTC
TGTAAGTTGGCCCTTTTTACACTGTGACTGATTGAGCTGGTGCCGTGTCGAGTGGTGT
45 TTTTAATAGGTTTTTTTACTGGTAAGGCTGACTGTTATGGCTGCCGCTGTGGAAGCGC
TGTATGTTGTTCTGGAGCGGGAGGGTGCTATTTTGCCTAGGCAGGAGGGTTTTTCAG

GTGTTTATGTGTTTTTCTCTCCTATTAATTTTGTATACCTCCTATGGGGGCTGTAATG
TTGTCTCTACGCTGCGGGTATGTATTCCCCGGGCTATTTTCGGTCGCTTTTATAGCAC
TGACCGATGTAAACCAACCTGATGTGTTTACCGAGTCTTACATTATGACTCCGGACA
TGACCGAGGAAGTGTGCGGTGGTGCTTTTTTAATCACGGTGACCAGTTTTTTTACGGTC
5 ACGCCGGCATGGCCGTAGTCCGTCTTATGCTTATAAGGGTTGTTTTCTGTGTTGTAAG
ACAGGCTTCTAATGTTTAAATGTTTTTTTTTTTGTATTTTATTTTGTGTTTAAATGCAG
GAACCCGCAGACATGTTTGAGAGAAAAATGGTGTCTTTTTCTGTGGTGGTTCCGGAA
CTTACCTGCCTTTATCTGCATGAGCATGACTACGATGTGCTTGCTTTTTTTCGCGCAGG
CTTTGCCTGATTTTTTGTAGCAGCACCTTGCATTTTATATCGCCGCCCATGCAACAAGC
10 TTACATAGGGGCTACGCTGGTTAGCATAGCTCCGAGTATGCGTGTGCATAATCAGTGT
GGGTTCTTTTGTGCATGGTTCCTGGCGGGGAAGTGGCCGCGCTGGTCCGTGCAGACCT
GCACGATTATGTTTACGCTGGCCCTGCGAAGGGACCTACGGGATCGCGGTATTTTTGT
TAATGTTCCGCTTTTGAATCTTATACAGGTCTGTGAGGAACCTGAATTTTTGCAATCA
TGATTCGCTGCTTGAGGCTGAAGGTGGAGGGCGCTCTGGAGCAGATTTTTACAATGG
15 CCGGACTTAATATTCGGGATTTGCTTAGAGACATATTGATAAGGTGGCGAGATGAAA
ATTATTTGGGCATGGTTGAAGGTGCTGGAATGTTTATAGAGGAGATTCACCCTGAAG
GGTTTAGCCTTTACGTCCACTTGGACGTGAGGGCAGTTTGCCTTTTGAAGGCCATTGT
GCAACATCTTACAAATGCCATTATCTGTTCTTTGGCTGTAGAGTTTGACCACGCCACC
GGAGGGGAGCGCGTTCACTTAATAGATCTTCATTTTGAAGTTTTGGATAATCTTTTG
20 GAATAAAAAAAAAAAAAACATGGTTCTTCCAGCTCTTCCCGCTCCTCCCGTGTGTGAC
TCGCAGAACGAATGTGTAGGTTGGCTGGGTGTGGCTTATTCTGCGGTGGTGGATGTT
ATCAGGGCAGCGGCGCATGAAGGAGTTTACATAGAACCCGAAGCCAGGGGGCGCCT
GGATGCTTTGAGAGAGTGGATATACTACAATACTACACAGAGCGAGCTAAGCGAC
GAGACCGGAGACGCAGATCTGTTTGTACGCCCGCACCTGGTTTTGCTTCAGGAAAT
25 ATGACTACGTCCGGCGTTCCATTTGGCATGACACTACGACCAACACGATCTCGGTTG
TCTCGGCGCACTCCGTACAGTAGGGATCGCCTACCTCCTTTTGAGACAGAGACCCGC
GCTACCATACTGGAGGATCATCCGCTGCTGCCCGAATGTAACACTTTGACAATGCAC
AACGTGAGTTACGTGCGAGGTCTTCCCTGCAGTGTGGGATTTACGCTGATTCAGGAA
TGGGTTGTTCCCTGGGATATGGTTCTGACGCGGGAGGAGCTTGTAATCCTGAGGAAG
30 TGTATGCACGTGTGCCTGTGTTGTGCCAACATTGATATCATGACGAGCATGATGATC
CATGGTTACGAGTCCTGGGCTCTCCACTGTCATTGTTCCAGTCCCGGTTCCCTGCAGT
GCATAGCCGGCGGGCAGGTTTTGGCCAGCTGGTTTAGGATGGTGGTGGATGGCGCC
ATGTTTAATCAGAGGTTTATATGGTACCGGGAGGTGGTGAATTACAACATGCCAAAA
GAGGTAATGTTTATGTCCAGCGTGTATGAGGGGTCGCCACTTAATCTACCTGCGC
35 TTGTGGTATGATGGCCACGTGGGTTCTGTGGTCCCCGCCATGAGCTTTGGATACAGC
GCCTTGCACTGTGGGATTTTGAACAATATTGTGGTGTGCTGTGCTGCAGTTACTGTGCTG
ATTTAAGTGAGATCAGGGTGCGCTGCTGTGCCCGGAGGACAAGGCGTCTCATGCTGC
GGGCGGTGCGAATCATCGCTGAGGAGACCACTGCCATGTTGTATTCTGAGGACG
GAGCGGCGGGCGGCAGCAGTTTATTCGCGCGCTGCTGCAGCACCAACCGCCCTATCCTG
40 ATGCACGATTATGACTCTACCCCATGTAGGCGTGGACTTCCCCTTCGCCGCCCGTT
GAGCAACCGCAAGTTGGACAGCAGCCTGTGGCTCAGCAGCTGGACAGCGACATGAA
CTTAAGCGAGCTGCCCCGGGAGTTTATTAATATCACTGATGAGCGTTTGGCTCGACA
GGAAACCGTGTGGAATATAACACCTAAGAATATGTCTGTTACCCATGATATGATGCT
TTTAAAGGCCAGCCGGGGAGAAAGGACTGTGTACTCTGTGTGTTGGGAGGGAGGTG
45 GCAGGTTGAATACTAGGGTTCTGTGAGTTTGATTAAGGTACGGTGATCAATATAAGC
TATGTGGTGGTGGGGCTATACTACTGAATGAAAAATGACTTGAAATTTTCTGCAATT

GAAAAATAAACACGTTGAAACATAACATGCAACAGGTTACGATTCTTTATTCCTGG
GCAATGTAGGAGAAGGTGTAAGAGTTGGTAGCAAAAAGTTTCAGTGGTGTATTTTCCA
CTTTCCCAGGACCATGTAAAAGACATAGAGTAAGTGCTTACCTCGCTAGTTTCTGTG
GATTCACTAGAATCGATGTAGGATGTTGCCCCCTCTGACGCGGTAGGAGAAGGGGA
5 GGGTGCCCTGCATGTCTGCCGCTGCTCTTGCTCTTGCCGCTGCTGAGGAGGGGGGCG
CATCTGCCGCAGCACCCGGATGCATCTGGGAAAAGCAAAAAGGGGGCTCGTCCCTGT
TTCCGGAGGAATTTGCAAGCGGGGTCTTGATGACGGGGAGGCAAACCCCCGTTCTG
CCGCAGTCCGGCCGGCCCCGAGACTCGAACCAGGGGGTCTGCGACTCAACCCCTTGA
AAATAACCCTCCGGCTACAGGGAGCGAGCCACTTAATGCTTTTCGCTTTCCAGCCTAA
10 CCGCTTACGCCGCGCGCGGCCAGTGGCCAAAAAAGCTAGCGCAGCAGCCGCCGCGC
CTGGAAGGAAGCCAAAAGGAGCGCTCCCCCGTTGTCTGACGTCGCACACCTGGGTT
CGACACGCGGGCGGTAAACCGCATGGATCACGGCGGACGGCCGGATCCGGGGTTCTGA
ACCCCGGTCTGTCGCCATGATACCCTTGCGAATTTATCCACCAGACCACGGAAGAGT
GCCCCGTTACAGGCTCTCCTTTTGACGGTCTAGAGCGTCAACGACTGCGCACGCCT
15 CACCGGCCAGAGCGTCCCGACCATGGAGCACTTTTTGCGCTGCGCAACATCTGGAA
CCGCGTCCGCGACTTTCCGCGCGCCTCCACCACCGCCGCCGGCATCACCTGGATGTC
CAGGTACATCTACGGATTACGTGACGTTTAAACCATATGATCAGCTCACTCAAAGG
CGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCA
AAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCA
20 TAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGC
GAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTG
CGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGG
GAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCCGGTGTAGGTCTG
TTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCCGACCGCTGCGCCT
25 TATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGG
CAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAG
TTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGC
GCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAA
CAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGA
30 AAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGG
AACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACC
TAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA
ACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGT
CTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGG
35 AGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCG
GCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGG
TCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTA
AGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTTTGCAGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTG
GTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGG
40 CGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCG
ATCGTTGTCAGAAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTG
CATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACT
CAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGT
CAATACGGGATAATAACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGA
45 AAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCTG
ATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTT

CTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGAC
ACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAG
GGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATA
GGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTT
5 TGTAAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGA
AATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGTTG
TTCCAGTTTGGACAAGAGTCCACTATTAAGAAGTGGACTCCAACGTCAAAGGG
CGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCTAATCAAG
TTTTTTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCC
10 GATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAA
AGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTCACGCTGCGCGTAA
CCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGATGGATCC

SEQ ID NO: 22

15 CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCC
ATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTG
ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTA
TCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCA
TTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTA
20 GTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAG
GGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGC
TCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGA
25 AGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCG
CCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGA
GCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGG
TTTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACCTGCCT
GAAATCACTTTTTTTCAGGT

30

权利要求书

1. 一种用于艾滋病病毒(HIV)感染基因治疗的基因序列构建体,其包含一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子(包括纳米抗体)的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽(由 2-50 氨基酸残基组成)的基因编码序列,以达到表达一种由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子,其具有两种或两种以上作用靶点。

5
2. 根据权利要求 1 所述的基因序列构建体,其中所述单链抗体分子包含重链可变区域和/或轻链可变区域。
3. 根据权利要求 2 所述的基因序列构建体,其中所述轻链可变区域包含 κ 或 λ 轻链的轻链可变区域。

10
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的基因序列构建体,其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的基因序列构建体,其包含三个或三个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列。

15
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的基因序列构建体,其包含四个或四个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的基因序列构建体,其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的基因序列构建体,其包含三个或三个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。

20
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的基因序列构建体,其包含四个或四个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的基因序列构建体,其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有三种或三种以上作用靶点。

25

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有四种或四种以上作用靶点。

5 12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有五种或五种以上作用靶点。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有六种或六种以上作用靶点。

10 14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。

15 15. 根据权利要求 14 所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的不带恒定区的单链抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有三种或三种以上作用靶点。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的基因序列构建体，其中所述的具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

20 17. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列，其中所述的抗体分子的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

25 18. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其中所述的多肽的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列

包含抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41)的抗体分子的基因编码序列。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的基因序列构建体, 其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列
5 包含结合人 CD4 受体位点的抗体分子的基因编码序列。

21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的基因序列构建体, 其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列包含抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列。

22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的基因序列构建体, 其包含二个或二
10 个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列, 其中所述的二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列包含抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41)的抗体分子的基因编码序列和结合人 CD4 受体位点的抗体分子的基因编码序列, 和其中所述
15 的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列包含抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列。

23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的基因序列构建体, 其包括(i)抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41) 单克隆抗体的轻链互补决定区 (LCDR1, LCDR2 和 LCDR3) 和重链互补决定区 (HCDR1, HCDR2 和
20 HCDR3) 的基因编码序列、(ii)结合人 CD4 受体位点的单克隆抗体的轻链互补决定区 (LCDR1, LCDR2 和 LCDR3) 和重链互补决定区 (HCDR1, HCDR2 和 HCDR3) 的基因编码序列、(iii)抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列, 其中抗体的轻链和重链的编码序列可以不分先后的次序通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的基因序列构建体, 其包括(i)抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41) 单克隆抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH) 的基因编码序列、(ii)结合人 CD4 受体位点的单克隆抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH) 的基因编码序列、(iii)抑制 HIV 与
25

CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列，其中抗体的轻链可变区 (VL)和重链可变区(VH)的编码序列可以不分先后的次序通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的基因序列构建体，其另外包含启动子位于具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列的上游。

26. 根据权利要求 1-25 中任一项所述的基因序列构建体，其另外包含分泌信号肽编码序列位于具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列的上游。

27. 根据权利要求 1-26 中任一项所述的基因序列构建体，其包含第一个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列，第二个具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列，和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其选自：

VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker；或

VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-peptide inhibitor；或

其它把 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合在构建体中按不同的先后次序排列而成的构建体；

其中，VL2 和 VH2 分别为第一个抗体分子的轻链和重链的可变区片段；VL1 和 VH1 分别为第二个抗体分子的轻链和重链的可变区片段；linker 为连接头多肽；peptide inhibitor 为抑制 HIV 感染的多肽（例如，抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽）。

28. 根据权利要求 27 所述的基因序列构建体，其为 VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1，或把其中 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合按不同的先后次序排列而成的构建体。

29. 根据权利要求 27 所述的基因序列构建体，其为 VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-peptide inhibitor，或把其中 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合按不同的先后次序排列而成的构建体。

30. 根据权利要求 27、28、和 29 所述的基因序列构建体，其中 VL2 和 VH2 的蛋白序列包括 SEQ ID NO: 2，或其功能性片段，或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

31. 根据权利要求 27、28、和 29 所述的基因序列构建体，其中 VL1 和 VH1 的蛋白序列包括 SEQ ID NO: 3，或其功能性片段，或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

32. 根据权利要求 27、28、和 29 所述的基因序列构建体，其中连接头多肽（linker）的序列选自以下的氨基酸序列：GGGGS、(GGGGS)²、(GGGGS)³、(GGGGS)⁴、(GGGGS)⁵、(GGGGS)⁶、和 (GGGGS)⁷，或其它可选的连接头多肽序列。

33. 根据权利要求 27 和 29 所述的基因序列构建体，其中抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽可选自膜融合抑制多肽 P52、C34、T20 等。

34. 根据权利要求 33 所述的基因序列构建体，其中，膜融合抑制多肽 P52 的序列包括 SEQ ID NO: 5 或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列；C34 的多肽序列包括 SEQ ID NO: 6 或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列；T20 的多肽序列包括 SEQ ID NO: 7 或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

35. 病毒载体基因组，其包含前述权利要求中任一项的构建体。

36. 病毒载体系统，其包含根据权利要求 35 的基因组。

37. 根据权利要求 36 的病毒载体系统，其为慢病毒载体系统或腺相关病毒载体系统。

38. 根据权利要求 37 的慢病毒载体系统，其包含权利要求 35 的基因组以及其它编码和表达生产慢病毒所需的包装组件的核苷酸序列，其会被导入生产细胞生产包含权利要求 35 的基因组的慢病毒颗粒。

39. 根据权利要求 37 的腺相关病毒载体系统，其包含权利要求 35 的基因组以及其它编码和表达生产腺相关病毒所需的包装组件的核苷酸序列，其会被导入生产细胞生产包含权利要求 35 的基因组的腺相关病毒颗粒。

40. 一种病毒颗粒，其包含根据权利要求 1-34 中任一项所述的构建体的基因组。

41. 药物组合物，其包含根据权利要求 40 所述的一种病毒颗粒，以及药
学上可接受的载体或稀释剂，或者在体外被根据权利要求 38 所述的慢病毒颗
5 粒所转导的细胞，其包括但不限于被转导的肌肉细胞，肝脏细胞，或
CD4+ T 细胞。

42. 根据权利要求 38-40 所述的一种病毒颗粒或根据权利要求 41 所述的药
物组合物，其用于注射到体内以表达两种或两种以上作用靶点的抗体分子蛋
白，其可通过结合 HIV 感染人 CD4+ T 细胞不同步骤中涉及的多个结合位点
10 从而高效和广谱地阻断 HIV 对人 CD4+ T 细胞的感染进程，以用于对 HIV 感
染的基因治疗，从而达到对艾滋病病毒感染者的长期治疗。

43. 一种抑制 HIV 感染的方法，包括向细胞施用权利要求 38-41 所述的一
种病毒颗粒或药物组合物。

44. 根据权利要求 43 所述的方法，其中所述的细胞包含肌肉细胞，肝脏
15 细胞，或 CD4+ T 细胞等。

45. 根据权利要求 43 所述的方法，其方法包括使用根据权利要求 38-41 所
述的一种病毒颗粒或药物组合物在体外或体内对权利要求 44 所述的细胞进行
转导。

46. 一种在需要治疗的受试者中治疗 HIV 感染的方法，所述方法包括向该
20 受试者施用治疗有效剂量的权利要求 38-41 所述的一种病毒颗粒或药物组
合物。

47. 根据权利要求 46 所述的方法，其中所述的受试者包含 HIV 早期感染
者或已经在接受鸡尾酒药物疗法的 HIV 感染者或对鸡尾酒药物疗法具有抗性
的 HIV 感染者。

48. 根据权利要求 42 所述的方法，通过肌肉注射根据权利要求 38-41 所述
的一种病毒颗粒或药物组合物。

49. 根据权利要求 42 所述的方法，通过静脉注射根据权利要求 38-41 所述
的一种病毒颗粒或药物组合物或经其转导的 CD4+ T 细胞。

50. 根据权利要求 48 和 49 所述的方法注射到体内的病毒颗粒和药物组合
物，其能表达具有多作用靶点的抗 HIV 的蛋白分子并分泌到血液中，其能作
用于多个 HIV 感染的节点，而能有效地阻断 HIV 感染路径并有效地避免由于
HIV 发生逃逸突变而失去对 HIV 感染的抑制能力，从而达到单次注射给药即
5 具有对 HIV 感染的长期（例如，药效持续一年或数年）甚至永久的治疗效果。

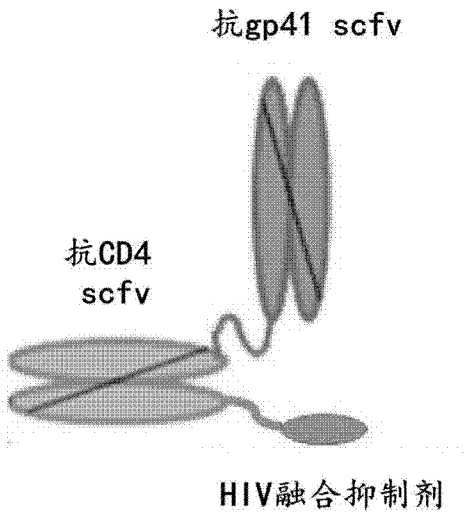


图 1



图 2

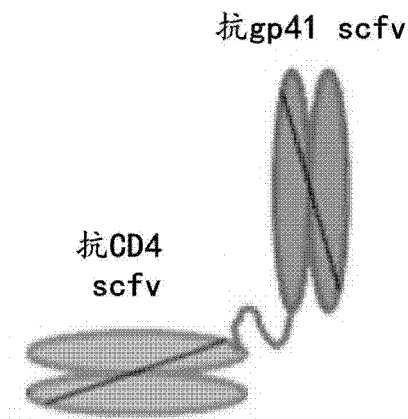


图 3



图 4

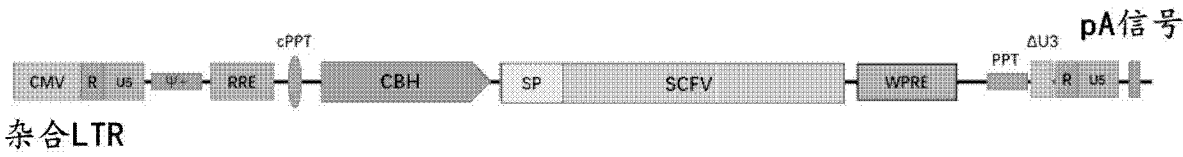


图 5

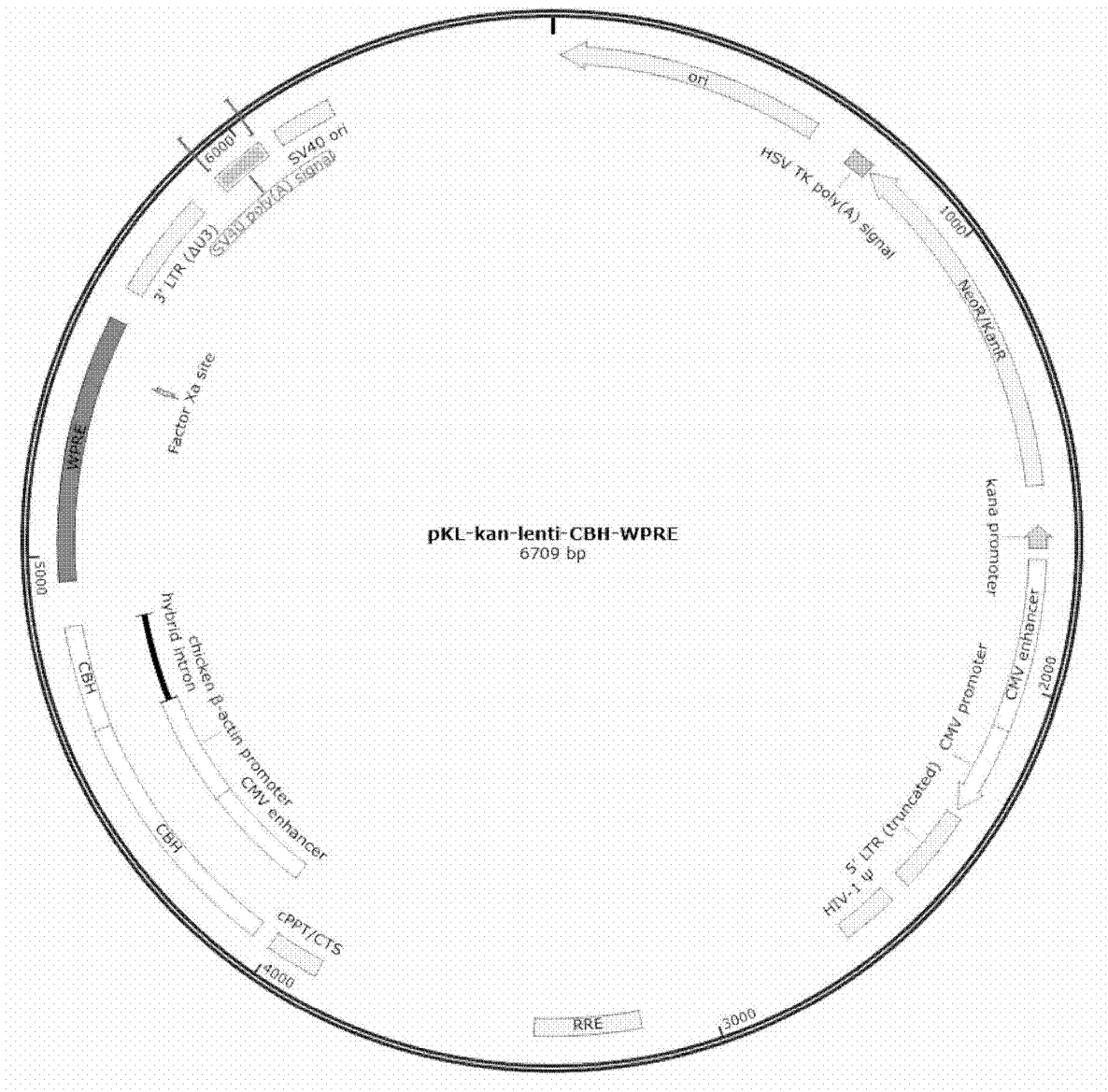


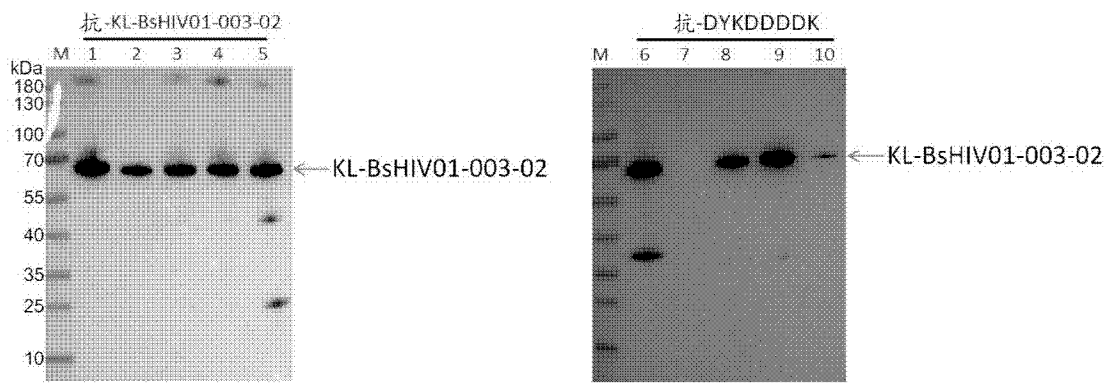
图 6



图 7



图 8



泳道: 1和6, 通过Flag-标签 (DYKDDDDK) 亲和纯化的Flag-KL-BsHIV01-003-02;
2和7, 通过蛋白L亲和纯化的KL-BsHIV01-003-02;
3和8, 来自0.1 EU肠激酶裂解的5 μ g纯化的Flag-KL-BsHIV01-003-02的等分试样;
4和9, 来自0.1 EU肠激酶裂解的20 μ g纯化的Flag-KL-BsHIV01-003-02的等分试样;
5和10, 来自0.5 EU肠激酶裂解的5 μ g纯化的Flag-KL-BsHIV01-003-02的等分试样;

图 9

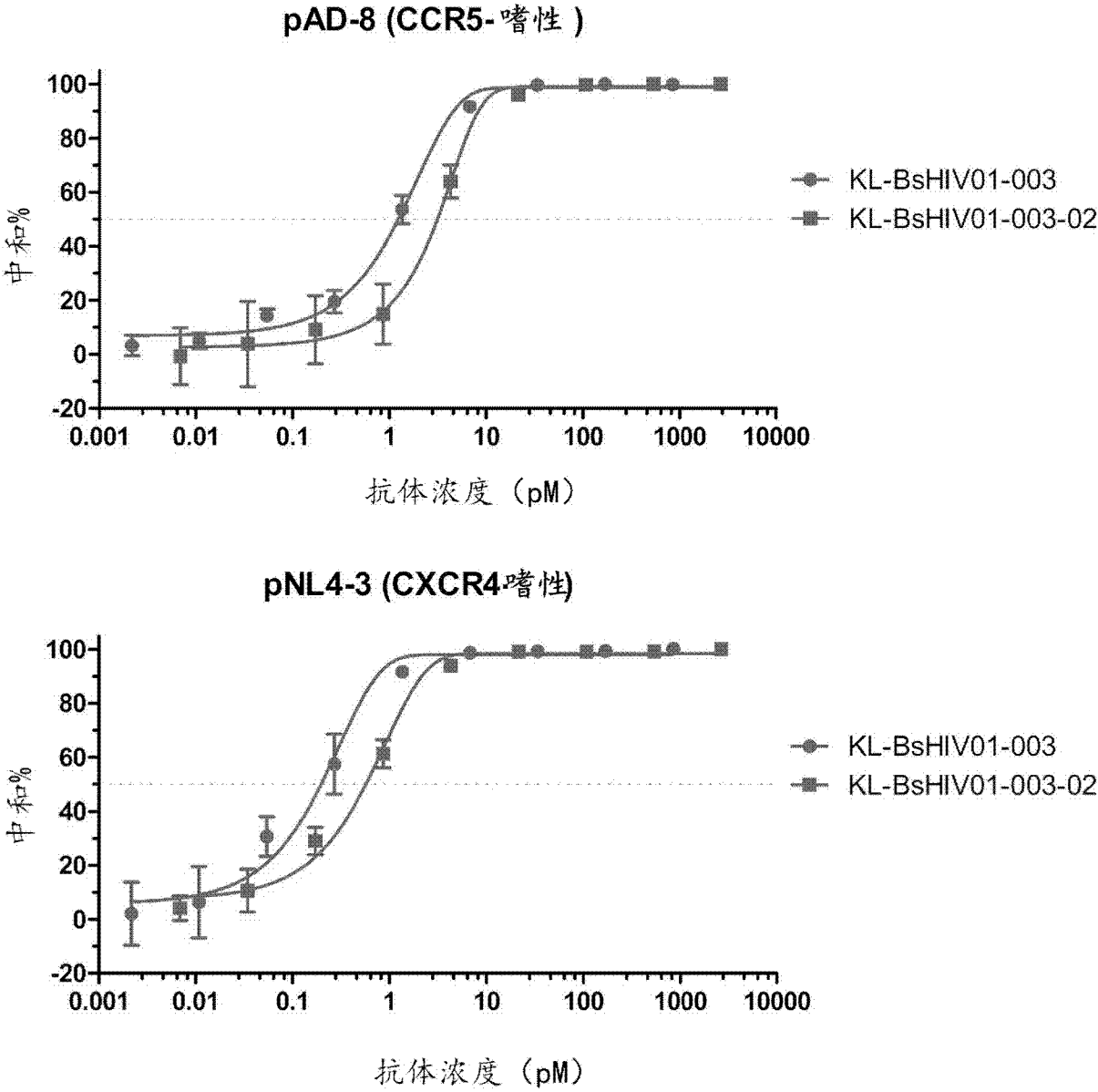


图 10

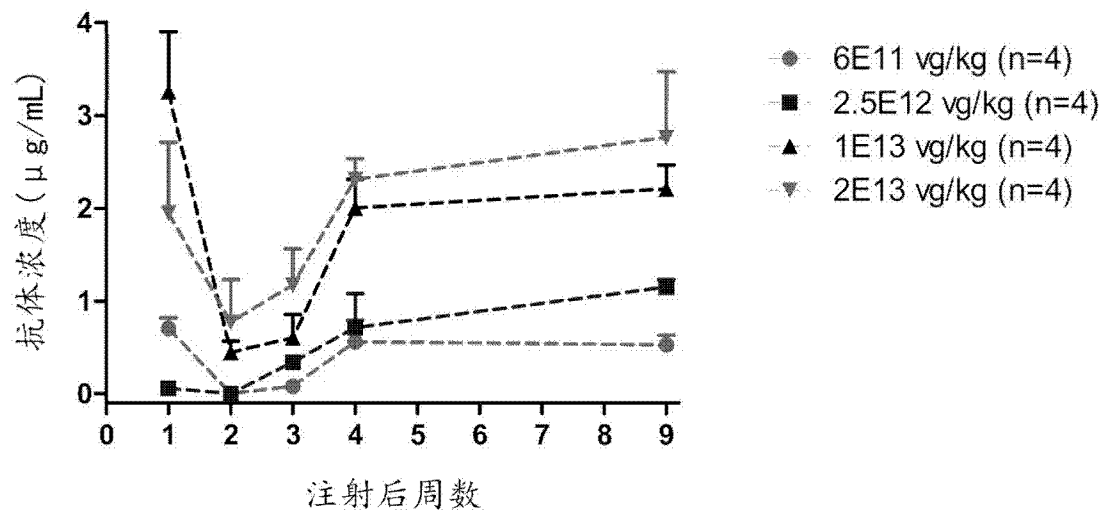


图 11

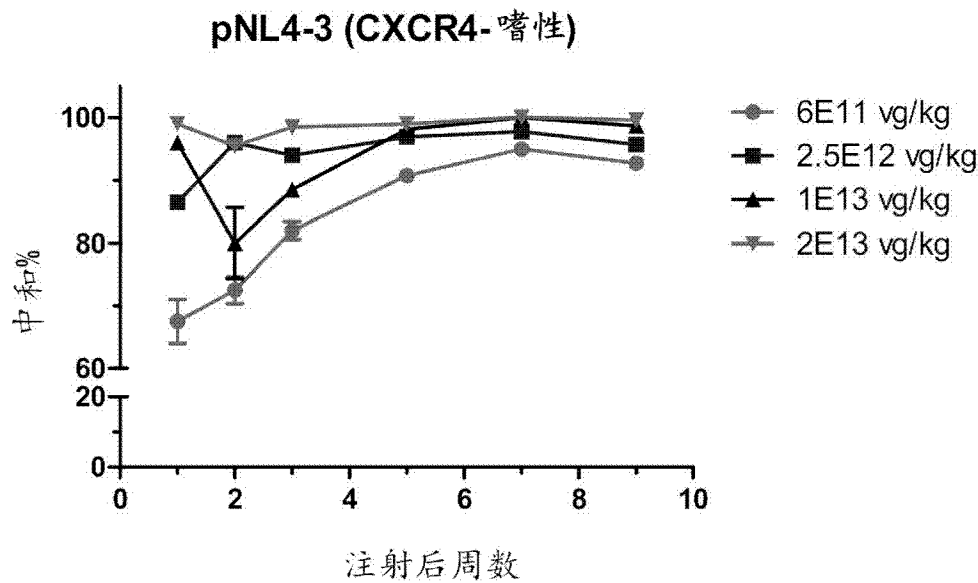


图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115831

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12N 15/62(2006.01)i; C12N 7/01(2006.01)i; C12N 5/10(2006.01)i; C07K 16/10(2006.01)i; A61K 39/42(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N; C07K; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, baidu, pubmed, STN, genbank, 中文专利序列检索系统, Chinese Patent Sequence Retrieval Systemv: 康霖生物科技 (杭州) 有限公司, 吴昊泉, HIV, 融合蛋白, fusion protein, CD4, gp160, gp120, gp41, MPER, hu5A8, imab, 抗体, scfv, 恒定区, 膜融合抑制剂, HIV fusion inhibitor, P52, C34, T20, SEQ ID NOs: 2, 3, 5-7														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>FALKENHAGEN, A. et al. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells." <i>Gene Therapy</i>, 05 December 2013 (2013-12-05), page 2, left column, paragraph 3 from the bottom to right column, paragraph 3, and page 3, and figure 1</td> <td>1-29, 32-50</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>FALKENHAGEN, A. et al. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells." <i>Gene Therapy</i>, 05 December 2013 (2013-12-05), page 2, left column, paragraph 3 from the bottom to right column, paragraph 3, and page 3, and figure 1</td> <td>30, 31, 35-50</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>FALKENHAGEN, A. et al. "Further Characterization of the Bifunctional HIV Entry Inhibitor sCD4-FIT45." <i>Molecular Therapy: Nucleic Acids</i>, Vol. 7, 30 June 2017 (2017-06-30), page 387, the abstract, and page 389, and figure 1</td> <td>1-18, 20, 21, 25-29, 32-50</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	FALKENHAGEN, A. et al. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells." <i>Gene Therapy</i> , 05 December 2013 (2013-12-05), page 2, left column, paragraph 3 from the bottom to right column, paragraph 3, and page 3, and figure 1	1-29, 32-50	Y	FALKENHAGEN, A. et al. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells." <i>Gene Therapy</i> , 05 December 2013 (2013-12-05), page 2, left column, paragraph 3 from the bottom to right column, paragraph 3, and page 3, and figure 1	30, 31, 35-50	X	FALKENHAGEN, A. et al. "Further Characterization of the Bifunctional HIV Entry Inhibitor sCD4-FIT45." <i>Molecular Therapy: Nucleic Acids</i> , Vol. 7, 30 June 2017 (2017-06-30), page 387, the abstract, and page 389, and figure 1	1-18, 20, 21, 25-29, 32-50
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	FALKENHAGEN, A. et al. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells." <i>Gene Therapy</i> , 05 December 2013 (2013-12-05), page 2, left column, paragraph 3 from the bottom to right column, paragraph 3, and page 3, and figure 1	1-29, 32-50												
Y	FALKENHAGEN, A. et al. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells." <i>Gene Therapy</i> , 05 December 2013 (2013-12-05), page 2, left column, paragraph 3 from the bottom to right column, paragraph 3, and page 3, and figure 1	30, 31, 35-50												
X	FALKENHAGEN, A. et al. "Further Characterization of the Bifunctional HIV Entry Inhibitor sCD4-FIT45." <i>Molecular Therapy: Nucleic Acids</i> , Vol. 7, 30 June 2017 (2017-06-30), page 387, the abstract, and page 389, and figure 1	1-18, 20, 21, 25-29, 32-50												
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 17 November 2022		Date of mailing of the international search report 30 November 2022												
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115831

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FALKENHAGEN, A. et al. "Further Characterization of the Bifunctional HIV Entry Inhibitor sCD4-FIT45." <i>Molecular Therapy: Nucleic Acids</i> , Vol. 7, 30 June 2017 (2017-06-30), page 387, abstract, and page 389, and figure 1	19-50
Y	HUANG, Y. X. et al. "Engineered Bispecific Antibodies with Exquisite HIV-1-Neutralizing Activity." <i>Cell</i> , Vol. 165, No. 7, 16 June 2016 (2016-06-16), page 1621, abstract, page 1621, right column, paragraph 3 to page 1622, right column, paragraph 2	19-50
X	CN 102883740 A (NEW YORK BLOOD CENTER, INC.) 16 January 2013 (2013-01-16) claims 1-12	1-18, 20, 21, 25-29, 32-50
Y	CN 102883740 A (NEW YORK BLOOD CENTER, INC.) 16 January 2013 (2013-01-16) claims 1-12	19-50
X	CN 111405910 A (ALBAJUNA THERAPEUTICS, S. L.) 10 July 2020 (2020-07-10) claims 1-25	1-18, 20, 21, 25-29, 32-50
Y	CN 111405910 A (ALBAJUNA THERAPEUTICS, S. L.) 10 July 2020 (2020-07-10) claims 1-25	19-50
X	CN 101500615 A (HOFFMANN LA ROCHE) 05 August 2009 (2009-08-05) claims 1-26	1-19, 21, 25-29, 32-50
Y	CN 101500615 A (HOFFMANN LA ROCHE) 05 August 2009 (2009-08-05) claims 1-26	20-50
Y	CN 104004092 A (THE THIRD PEOPLE'S HOSPITAL OF SHENZHEN et al.) 27 August 2014 (2014-08-27) claims 1-7	19-29, 31-50
Y	CN 103282385 A (ROCKEFELLER UNIVERSITY) 04 September 2013 (2013-09-04) claims 1-20	19-29, 31-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115831

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

[1] The actually submitted sequence table is an XML file of the standard ST.26.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115831

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **43-49**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claims 43-49 relate to a method for suppressing HIV infections or treating HIV infections, belonging to disease treatment methods as defined in PCT Rule 39.1(iv); however, the search opinion was still conducted on the basis of a pharmaceutical use thereof.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/115831

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
CN	102883740	A	16 January 2013	EP	2566493	A1	13 March 2013
				AU	2011248279	A1	01 November 2012
				CA	2794632	A1	10 November 2011
				WO	2011140092	A1	10 November 2011
				IL	222835	D0	31 December 2012
				US	2011269676	A1	03 November 2011
CN	111405910	A	10 July 2020	JP	2020519309	A	02 July 2020
				EP	3621649	A2	18 March 2020
				AR	112054	A1	18 September 2019
				RU	2019137056	A	10 June 2021
				WO	2018207023	A2	15 November 2018
				CA	3063037	A1	15 November 2018
				KR	20200003915	A	10 January 2020
				AU	2018266847	A1	28 November 2019
				BR	112019023543	A2	26 May 2020
				US	2020157192	A1	21 May 2020
				UY	37730	A	30 November 2018
CN	101500615	A	05 August 2009	None			
CN	104004092	A	27 August 2014	None			
CN	103282385	A	04 September 2013	TW	201245228	A	16 November 2012
				EP	2638072	A2	18 September 2013
				WO	2012065055	A2	18 May 2012
				JP	2014502262	A	30 January 2014
				US	2012121597	A1	17 May 2012
				None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/115831

A. 主题的分类

C12N 15/62(2006.01)i; C12N 7/01(2006.01)i; C12N 5/10(2006.01)i; C07K 16/10(2006.01)i; A61K 39/42(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C12N; C07K; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, baidu, pubmed, STN, genbank, 中文专利序列检索系统, 康霖生物科技(杭州)有限公司, 吴昊泉, HIV, 融合蛋白, fusion protein, CD4, gp160, gp120, gp41, MPER, hu5A8, imab, 抗体, scfv, 恒定区, 膜融合抑制剂, HIV fusion inhibitor, P52, C34, T20, SEQ ID NOs: 2, 3, 5-7

C. 相关文件

类 型*

引用文件, 必要时, 指明相关段落

相关的权利要求

X

FALKENHAGEN, A. 等. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells."
Gene Therapy., 2013年12月5日 (2013 - 12 - 05),
第2页左栏倒数第3段-右栏第3段、第3页图1

1-29, 32-50

Y

FALKENHAGEN, A. 等. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells."
Gene Therapy., 2013年12月5日 (2013 - 12 - 05),
第2页左栏倒数第3段-右栏第3段、第3页图1

30, 31, 35-50

X

FALKENHAGEN, A. 等. "Further Characterization of the Bifunctional HIV Entry Inhibitor sCD4-FIT45."
Molecular Therapy: Nucleic Acids., 第7卷, 2017年6月30日 (2017 - 06 - 30),
第387页摘要, 第389页图1

1-18, 20, 21,
25-29, 32-50

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年11月17日

国际检索报告邮寄日期

2022年11月30日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

张艳青

电话号码 86-(10)-53962112

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	FALKENHAGEN, A 等. "Further Characterization of the Bifunctional HIV Entry Inhibitor sCD4-FIT45." Molecular Therapy: Nucleic Acids., 第7卷, 2017年6月30日 (2017 - 06 - 30), 第387页摘要, 第389页图1	19-50
Y	HUANG, Y.X. 等. "Engineered Bispecific Antibodies with Exquisite HIV-1-Neut- ralizing Activity." Cell., 第165卷, 第7期, 2016年6月16日 (2016 - 06 - 16), 第1621页摘要, 第1621页右栏第3段-第1622页右栏第2段	19-50
X	CN 102883740 A (纽约血库公司) 2013年1月16日 (2013 - 01 - 16) 权利要求1-12	1-18, 20, 21, 25-29, 32-50
Y	CN 102883740 A (纽约血库公司) 2013年1月16日 (2013 - 01 - 16) 权利要求1-12	19-50
X	CN 111405910 A (阿尔巴朱纳治疗有限公司) 2020年7月10日 (2020 - 07 - 10) 权利要求1-25	1-18, 20, 21, 25-29, 32-50
Y	CN 111405910 A (阿尔巴朱纳治疗有限公司) 2020年7月10日 (2020 - 07 - 10) 权利要求1-25	19-50
X	CN 101500615 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年8月5日 (2009 - 08 - 05) 权利要求1-26	1-19, 21, 25-29, 32-50
Y	CN 101500615 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年8月5日 (2009 - 08 - 05) 权利要求1-26	20-50
Y	CN 104004092 A (深圳市第三人民医院 等) 2014年8月27日 (2014 - 08 - 27) 权利要求1-7	19-29, 31-50
Y	CN 103282385 A (美国洛克菲勒大学) 2013年9月4日 (2013 - 09 - 04) 权利要求1-20	19-29, 31-50

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式(细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式(细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)

2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。

3. 补充意见:

[1] 实际提交的序列表是ST. 26标准的XML文件。

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 43-49
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求43-49涉及一种抑制HIV感染或治疗HIV感染的方法，其属于PCT细则39.1 (iv) 规定的疾病的治疗方法，但仍然基于其制药用途，做出检索意见。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/115831

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102883740	A	2013年1月16日	EP	2566493	A1	2013年3月13日
				AU	2011248279	A1	2012年11月1日
				CA	2794632	A1	2011年11月10日
				WO	2011140092	A1	2011年11月10日
				IL	222835	D0	2012年12月31日
				US	2011269676	A1	2011年11月3日
CN	111405910	A	2020年7月10日	JP	2020519309	A	2020年7月2日
				EP	3621649	A2	2020年3月18日
				AR	112054	A1	2019年9月18日
				RU	2019137056	A	2021年6月10日
				WO	2018207023	A2	2018年11月15日
				CA	3063037	A1	2018年11月15日
				KR	20200003915	A	2020年1月10日
				AU	2018266847	A1	2019年11月28日
				BR	112019023543	A2	2020年5月26日
				US	2020157192	A1	2020年5月21日
				UY	37730	A	2018年11月30日
CN	101500615	A	2009年8月5日	无			
CN	104004092	A	2014年8月27日	无			
CN	103282385	A	2013年9月4日	TW	201245228	A	2012年11月16日
				EP	2638072	A2	2013年9月18日
				WO	2012065055	A2	2012年5月18日
				JP	2014502262	A	2014年1月30日
				US	2012121597	A1	2012年5月17日
无							