MD/EP 3718565 T2 2022.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3718565** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***A61K 39/12*** (2006.01.01)
A61P 11/00 (2006.01.01)
C07K 16/10 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0275

(22) Data de depozit: 2016.10.21

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european: 20164728.6, 2016.10.21

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3718565, 2020.10.07

(31) Numărul cererii prioritare: 201562245031 P; 201562244813 P; 201562244946 P; 201562244802 P; 201562244837 P; 201562247362 P; 201562247483 P; 201562247394 P; 201562247297 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.10.22; 2015.10.22; 2015.10.22; 2015.10.22; 2015.10.22; 2015.10.28; 2015.10.28; 2015.10.28; 2015.10.28

(33) Ţara cererii prioritare: US; US; US; US; US; US; US; US; US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2022, 2022.09.30

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 17/2022, 2022.04.27

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2021, 2021.04.30

(71) Solicitant: MODERNATX, INC., US

(72) Inventatori: CIARAMELLA Giuseppe, US; HIMANSU Sunny, US

(73) Titular: MODERNATX, INC., US

(74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia

(54) Vaccinuri împotriva virusului respirator

(57) Rezumat:

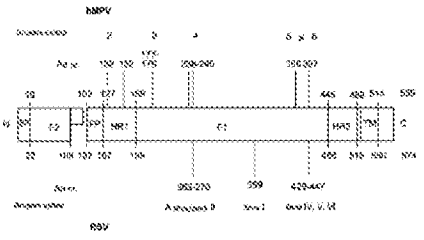
1

Dezvăluirea se referă la vaccinuri cu acid ribonucleic (ARN) cu virus respirator şi la vaccinuri combinate, precum şi la metode de utilizare a vaccinurilor şi compoziţiilor care cuprind vaccinurile.

Secvenţe: 147
Revendicări: 13
Figuri: 21

2

Fig. 1



MD/EP 3718565 T2 2022.09.30

(54) Respiratory virus vaccines

(57) Abstract:

1

The disclosure relates to respiratory virus ribonucleic acid (RNA) vaccines and combination vaccines, as well as methods of using the vaccines and compositions comprising the vaccines.

2

Sequences: 147
Claims: 13
Fig.: 21

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

FUNDAMENTAREA INVENŢIEI

Boala respiratorie este un termen medical care cuprinde afecţiunile patologice care afectează organele şi ţesuturile care fac posibil schimbul de gaze în organismele superioare şi include afecţiuni ale tractului respirator superior, ale traheei, ale bronhiilor, ale bronhiolelor, ale alveolelor, ale pleurei şi ale cavităţii pleurale şi ale nervilor şi muşchilor respiraţiei. Bolile respiratorii variază de la boli uşoare şi autolimitante, cum ar fi răceala comună, până la entităţi care ameninţă viaţa, cum ar fi pneumonia bacteriană, embolia pulmonară, astmul acut şi cancerul pulmonar. Boala respiratorie este o cauză comună şi semnificativă de îmbolnăvire şi deces în întreaga lume. În SUA, aproximativ 1 miliard de "răceli comune" apar în fiecare an. Afecţiunile respiratorii sunt printre cele mai frecvente motive de spitalizare în rândul copiilor.

Metapneumovirusul uman (hMPV) este un virus ARN monocatenar cu sens negativ din genul *Pneumovirinae* şi din familia *Paramyxo viridae* şi este strâns înrudit cu subgrupul C de metapneumovirus aviar (AMPV). Acesta a fost izolat pentru prima dată în anul 2001 în Ţările de Jos, prin utilizarea tehnicii RAP-PCR (PCR primat arbitrar cu ARN) pentru identificarea virusurilor necunoscute care cresc în celulele cultivate. hPMV este pe locul doi, după RSV, printre cauzele importante ale bolii virale a tractului respirator inferior (LRI) la copiii mici. Epidemiologia sezonieră a hMPV pare să fie similară cu cea a RSV, dar incidenţa infecţiilor şi a bolii pare să fie substanţial mai mică.

Virusul paragripal de tip 3 (PIV3), cum ar fi hMPV, este, de asemenea, un virus ARN monocatenar cu sens negativ din genul *Pneumovirinae* şi din familia *Paramyxoviridae* şi este o cauză majoră a infecţiilor respiratorii acute ubicue la sugari şi la copii mici. Incidenţa sa atinge vârful în jurul vârstei de 4-12 luni, iar virusul este responsabil de 3-10% din spitalizări, în principal de bronşiolită şi pneumonie. PIV3 poate fi fatal şi, în unele cazuri, este asociat cu boli neurologice, cum ar fi convulsiile febrile. Acesta poate conduce, de asemenea, la remodelarea căilor respiratorii, o cauză semnificativă de morbiditate. În regiunile în curs de dezvoltare ale lumii, sugarii şi copiii mici prezintă cel mai mare risc de mortalitate, fie de la infecţia virală primară cu PIV3, fie ca o consecinţă secundară, cum ar fi infecţiile bacteriene. Virusurile paragripale umane (hPIV) de tipurile 1, 2 şi 3 (hPIV1, hPIV2 şi hPIV3), de asemenea, la fel ca hMPV, sunt pe locul doi după RSV printre cauzele importante ale LRI virale la copiii mici.

RSV este, de asemenea, un virus ARN monocatenar cu sens negativ din genul *Pneumovirinae* şi din familia *Paramyxoviridae,* Simptomele la adulţi seamănă de obicei cu o infecţie a sinusurilor sau o răceală comună, deşi infecţia poate fi asimptomatică. La adulţii mai în vârstă (*de exemplu*, >60 ani), infecţia cu RSV poate evolua spre bronşiolită sau pneumonie. Simptomele la copii sunt adesea mai severe, incluzând bronşiolita şi pneumonia. Se estimează faptul că în Statele Unite, majoritatea copiilor este infectată cu RSV până la vârsta de trei ani. Virionul RSV constă dintr-o nucleocapsidă internă compusă din ARN viral legat de nucleoproteină (N), fosfoproteină (P) şi proteină de polimerază mare (L). Nucleocapsida este înconjurată de proteina de matrice (M) şi este încapsulată de un strat dublu lipidic în care sunt încorporate proteinele de fuziune virală (F) şi de ataşare (G), precum şi proteina hidrofobă mică (SH). Genomul viral codifică, de asemenea, două proteine nestructurale (NS1 şi NS2), care inhibă activitatea interferonului de tip I, precum şi proteina M-2.

Problemele de sănătate continue asociate cu hMPV, PIV3 şi RSV reprezintă un motiv de îngrijorare la nivel internaţional, întărind importanţa dezvoltării unor vaccinuri candidate eficiente şi sigure împotriva acestor virusuri.

În pofida deceniilor de cercetare, în prezent nu există vaccinuri (Sato şi Wright, Pediatr. Infect. Dis, J. 2008;27(10 Suppl):S123-5). Cu toate acestea, tehnologia recombinantă a fost utilizată pentru a ţinti formarea de vaccinuri pentru serotipurile hPIV-1, 2 şi 3, de exemplu, şi a luat forma mai multor vaccinuri intranazale cu virusuri vii atenuate. În studiile de fază I s-a dovedit faptul că două vaccinuri sunt, în special, imunogene şi bine tolerate împotriva hPIV-3. Vaccinurile candidate împotriva hPIV1 şi hPIV2 rămân mai puţin avansate (Durbin şi Karron, Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2003;37(12):1668-77).

Virusul rujeolei (MeV), cum ar fi hMPV, PIV3 şi RSV, este un virus ARN monocatenar cu sens

negativ, care este cauza rujeolei, o infecție a sistemului respirator. MeV este din genul *Morbillivirus* din familia *Paramyxoviridae*. Oamenii sunt gazdele naturale ale virusului; nu este cunoscută existența unor rezervoare animale. Simptomele rujeolei includ febră, tuse, nas care curge, ochi roșii și o erupție eritematoasă maculopapulară generalizată. Virusul este extrem de contagios și se răspândește prin tuse

În plus față de hMPV, PIV, RSV și MeV, este cunoscut faptul că betacoronavirusurile provoacă boli respiratorii. Betacoronavirusurile (BetaCoV) sunt unul dintre cele patru genuri de coronavirusuri din subfamilia *Coronavirinae* din familia *Coronaviridae,* din ordinul *Nidovirales.* Acestea sunt virusuri ARN monocatenar cu sens pozitiv anvelopate, de origine zoonotică. Genurile de coronavirus sunt fiecare compuse din linii virale diferite, genul betacoronavirus conținând patru astfel de linii. BetaCoV-urile de cea mai mare importanță clinică în ceea ce privește oamenii sunt OC43 și HKU1 din linia A, SARS-CoV din linia B și MERS-CoV din linia C. MERS-CoV este primul betacoronavirus aparținând liniei C despre care este cunoscut faptul că infectează oamenii.

Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) sau EMC/2012 (HCoV-EMC/2012), denumit inițial noul coronavirus 2012 sau pur și simplu noul coronavirus, a fost raportat pentru prima dată în 2012, după secvențierea genomului unui virus izolat din probele de spută de la o persoană, care s-a îmbolnăvit în timpul unei epidemii de gripă nouă din 2012. În iulie 2015, cazuri de MERS-CoV au fost raportate în peste 21 de țări. Epidemiile de MERS-CoV au stârnit îngrijorări serioase la nivel mondial, întărind importanța dezvoltării de vaccinuri candidate eficiente și sigure împotriva MERS-CoV.

Sindromul respirator acut sever (SARS) a apărut în China în 2002 și s-a răspândit în alte țări, înainte de a fi putut fi controlat. Din cauza îngrijorării pentru reapariția sau eliberarea deliberată a coronavirusului SARS, a fost inițiată dezvoltarea unui vaccin.

Vaccinarea cu acid dezoxiribonucleic (ADN) este o tehnică utilizată pentru a stimula răspunsurile imune umorale și celulare la antigenii străini, cum ar fi antigenii hMPV și/sau antigenii PIV și/sau antigenii RSV. Injectarea directă a ADN-ului modificat genetic (*de exemplu*, ADN-ul plasmidic nud) într-o gazdă vie are ca rezultat faptul că un număr mic de celule ale sale produc direct un antigen, având ca rezultat un răspuns imunologic protector. Cu toate acestea, cu această tehnic apar potențiale probleme, inclusiv eventuala mutageneză inserțională, care ar putea conduce la activarea oncogenelor sau la inhibarea genelor supresoare de tumori.

Shim și colaboratorii, BMC Immunol, 11:65 (2010) dezvăluie faptul că imunizarea intranazală cu ADN plasmidic care codifică proteina spike a SARS-CoV/nanoparticulelor de polietilenimină provoacă răspunsuri imune umorale și celulare specifice antigenului la șoarecii BALB/c.

Du și colaboratorii, Virology, 353(1), 6-16 (2006) dezvăluie faptul că virusul adeno-asociat recombinant care exprimă domeniul de legare la receptor al proteinei S SARS-CoV este capabil să producă anticorpi neutralizanți la șoarecii BALB/c.

REZUMAT

Pe baza dezvăluirii, care este conținută în prezentul document, prezenta invenție furnizează un vaccin cu ARN mesager (ARNm) betacoronavirus (BetaCoV), care cuprinde cel puțin o polinucleotidă ARNm având un cadru de citire deschis care codifică cel puțin o polipeptidă antigenică BetaCoV; în care cel puțin o polipeptidă antigenică BetaCoV este (a) o proteină spike (S) sau un fragment imunogen al acesteia, sau (b) o subunitate S1 sau o subunitate S2 a proteinei S sau un fragment imunogen al acesteia; în care vaccinul BetaCoV este formulat într-o nanoparticulă lipidică, în care nanoparticula lipidică cuprinde 40-60% lipide cationice, 5-15% lipide necationice, 1-2% lipide PEG și 30-50% colesterol.

Într-un alt aspect, prezenta invenție furnizează vaccinul ARNm BetaCoV conform invenției pentru utilizare într-o metodă de prevenire și/sau tratare a unei boli BetaCoV la un subiect.

Prezenta invenție și unele variante de realizare preferate ale acesteia sunt prezentate în revendicările anexate.

DESCRIERE DETALIATĂ

Informațiile tehnice prezentate mai jos pot, în unele privințe, să depășească domeniul de aplicare

al invenţiei, care este definit exclusiv de revendicările anexate. Informaţiile tehnice suplimentare sunt furnizate pentru a amplasa invenţia propriu-zisă într-un context tehnic mai larg şi pentru a ilustra posibilele dezvoltări tehnice conexe.

În plus, referirile incidentale la metodele de tratament al corpului uman sau animal prin intervenţie chirurgicală sau terapie şi metodele de diagnosticare practicate pe corpul uman sau animal nu trebuie să fie interpretate ca pretinzând protecţie pentru astfel de metode ca atare, ci trebuie să fie interpretate ca referindu-se la produse, în special substanţe sau compoziţii, pentru utilizare în oricare dintre aceste metode.

În prezentul document sunt furnizate vaccinuri cu acid ribonucleic (ARN) care se bazează pe cunoaşterea faptului că ARN-ul mesager (ARNm) poate direcţiona în siguranţă mecanismele celulare ale corpului pentru a produce aproape orice proteină de interes, de la proteine native la anticorpi şi alte constructe proteice complet noi, care pot avea activitate terapeutică în interiorul şi în exteriorul celulelor. Vaccinurile ARNm conform prezentei dezvăluiri pot fi utilizate pentru a induce un răspuns imun echilibrat împotriva BetaCoV (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1), cuprinzând atât imunitatea celulară, cât şi umorală, fără a risca posibilitatea mutagenezei inserţionale, de exemplu. hMPV, PIV, RSV, MeV, BetaCoV (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1) şi combinaţiile acestora sunt denumite în prezentul document "virusuri respiratori". Astfel, termenul "vaccinuri ARN cu virus respirator" include vaccinuri ARN hMPV, vaccinuri ARN PIV, vaccinuri ARN RSV, vaccinuri ARN MeV, vaccinuri ARN BetaCoV şi orice combinaţie de două sau mai multe dintre vaccinuri ARN hMPV, vaccinuri ARN PIV, vaccinuri ARN RSV, vaccinuri ARN MeV şi vaccinuri ARN BetaCoV.

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) pot fi utilizate în diferite situaţii în funcţie de prevalenţa infecţiei sau de gradul sau nivelul nevoii medicale nesatisfăcute. Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) au proprietăţi superioare prin aceea că produc titre de anticorpi mult mai mari şi produc răspunsuri mai devreme decât tratamentele terapeutice antivirale disponibile comercial. Deşi nu doreşte legarea de teorie, se crede că vaccinurile ARN (*adică*, ARNm), ca polinucleotide ARNm, este mai bine să fie proiectate pentru a produce conformaţia proteică adecvată în urma translaţiei, deoarece vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) cooptează mecanisme celulare naturale. Spre deosebire de vaccinurile tradiţionale, care sunt fabricate *ex vivo* şi pot declanşa răspunsuri celulare nedorite, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) sunt prezentate sistemului celular într-un mod mai nativ.

Surprinzător, în unele aspecte, s-a demonstrat, de asemenea, faptul că eficacitatea vaccinurilor ARNm poate fi îmbunătăţită semnificativ atunci când sunt combinate cu un adjuvant de flagelină, în special, atunci când unul sau mai multe ARNm-uri care codifică antigen sunt combinate cu un ARNm care codifică flagelină.

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) combinate cu adjuvantul de flagelină (*adică*, adjuvantul de flagelină codificat cu ARNm) au proprietăţi superioare prin aceea că pot produce titre de anticorpi mult mai mari şi pot produce răspunsuri mai devreme decât formulările de vaccin disponibile comercial. Deşi nu se doreşte legarea de teorie, se crede faptul că vaccinurile ARN (*adică*, ARNm), ca polinucleotide ARNm, este mai bine să fie proiectate pentru a produce conformaţia proteică adecvată în urma translaţiei, atât pentru antigen cât şi pentru adjuvant, deoarece vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) cooptează mecanismul celular natural. Spre deosebire de vaccinurile tradiţionale, care sunt fabricate *ex vivo* şi pot declanşa răspunsuri celulare nedorite, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) sunt prezentate sistemului celular într-un mod mai nativ.

Unele variante de realizare ale prezentei dezvăluiri furnizează vaccinuri ARN (*adică*, ARNm) care includ cel puţin o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică sau un fragment imunogen al acesteia (*de exemplu*, un fragment imunogen capabil de a induce un răspuns imun la polipeptida antigenică) şi cel puţin un ARN (*adică*, o polinucleotidă ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică un adjuvant de flagelină.

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă de flagelină (*de exemplu*, o polipeptidă de flagelină codificată) este o proteină de flagelină. În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă de flagelină (*de exemplu*, o polipeptidă de flagelină codificată) este un fragment de flagelină imunogen. În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă de flagelină şi cel puţin o polipeptidă antigenică sunt codificate de o singură polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm). În alte variante de realizare, cel puţin o

polipeptidă de flagelină şi cel puţin o polipeptidă antigenică sunt fiecare codificate de o polinucleotidă ARN diferită.

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă de flagelină este identică în proporţie de cel puţin 80%, cel puţin 85%, cel puţin 90%, sau cel puţin 95% cu o polipeptidă de flagelină având o secvenţă identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 54-56.

În prezentul document, în unele variante de realizare, este furnizat un vaccin cu acid ribonucleic (ARN) (*adică* ARNm), care cuprinde cel puţin o polinucleotidă (*de exemplu*, cel puţin 2, 3, 4 sau 5 polinucleotide) ARN (*adică* ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică (*de exemplu*, cel puţin 2, 3, 4 sau 5) BetaCoV (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH, HCoV-HKU1). În prezentul document, utilizarea sintagmei "polipeptidă antigenică" cuprinde fragmente imunogene ale polipeptidei antigenice (un fragment imunogen care induce (sau este capabil să inducă) un răspuns imun la BetaCoV, dacă nu se specifică altfel.

De asemenea, în unele variante de realizare, în prezentul document este furnizat un vaccin ARN (*adică*, ARNm) care cuprinde cel puţin o polinucleotidă ARN (*de exemplu*, cel puţin 2, 3, 4 sau 5) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică (*de exemplu*, cel puţin 2, 3, 4 sau 5) BetaCoV (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH, HCoV-HKU1) sau un fragment imunogen al acestuia, legată de o peptidă semnal.

De asemenea, dezvăluit în prezentul document, în unele cazuri, este un acid nucleic (*de exemplu*, ADN) care codifică cel puţin o polinucleotidă (*de exemplu*, cel puţin 2, 3, 4 sau 5) ARN (*de exemplu*, ARNm) BetaCoV (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH, HCoV-HKU1).

De asemenea, dezvăluit în prezentul document, în unele cazuri, este un vaccin pentru utilizare într-o metodă de inducere a unui răspuns imun la un subiect, metoda cuprinzând administrarea la subiect a unui vaccin care cuprinde cel puţin o polinucleotidă (*de exemplu*, cel puţin 2, 3, 4 sau 5) ARN (*adică*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică (*de exemplu*, cel puţin 2, 3, 4 sau 5) BetaCoV (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH, HCoV-HKU1).

BetaCoV

În cadrul invenţiei, vaccinul ARN (*adică* ARNm) cuprinde cel puţin o polinucleotidă ARN (*adică* ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică BetaCoV. În unele variante de realizare, BetaCoV este MERS-CoV. În unele variante de realizare, BetaCoV este SARS-CoV. În unele variante de realizare, BetaCoV este HCoV-OC43. În unele variante de realizare, BetaCoV este HCoV-229E. În unele variante de realizare, BetaCoV este HCoV-NL63. În unele variante de realizare, BetaCoV este HCoV-HKU1. În cadrul invenţiei, acea cel puţin o polipeptidă antigenică este o proteină structurală de betacoronavirus. În unele variante de realizare, o proteină structurală de betacoronavirus este o proteină spike (S). În unele variante de realizare, o proteină structurală de betacoronavirus este o subunitate S1 sau o subunitate S2 a proteinei spike (S) sau un fragment imunogen al acesteia.

Ca urmare a proprietăţilor lor de exprimare la suprafaţă, se crede faptul că vaccinurile care prezintă polinucleotide ARN care codifică proteine structurale au o activitate imunogenă preferată şi, prin urmare, pot fi cele mai adecvate pentru utilizare în vaccinurile conform prezentei dezvăluiri.

Invenţia furnizează vaccinuri împotriva betacoronavirus (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH, HCoV-HKU1 sau o combinaţie a acestora) care includ cel puţin o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică de betacoronavirus (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH, HCoV-HKU1). De asemenea, în prezentul document sunt furnizate vaccinuri pan-betacoronavirus. Astfel, un vaccin împotriva betacoronavirus care cuprinde o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică oricare unul, doi, trei sau patru dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 şi HCoV-HKU1, de exemplu, poate fi eficient împotriva oricăruia dintre, oricărei combinaţii dintre sau a tuturor dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-

NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1. Alte betacoronavirusuri sunt cuprinse în prezenta dezvăluire.

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică este o proteină structurală MERS-CoV. În unele variante de realizare, proteina structurală MERS-CoV este o proteină spike (S) (*a se vedea, de exemplu,* Coleman CM şi colaboratorii Vaccine 2014;32:3169-74). În unele variante de realizare, proteina structurală MERS-CoV este o subunitate S1 sau o subunitate S2 a proteinei spike (S) sau un fragment imunogen al acesteia (Li J şi colaboratorii Viral Immunol 2013;26(2):126-32; He Y şi colaboratorii Biochem Biophys Res Commun 2004;324(2):773-81).

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică MERS-CoV cuprinde o secvenţă de aminoacizi identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 24-28 sau 33 (Tabelul 11). În unele variante de realizare, secvenţa de aminoacizi a polipeptidei antigenice MERS-CoV este secvenţa de aminoacizi identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 24-28 sau 33 sau este un fragment din aceasta sau este un omolog sau o variantă având identitate în proporţie de cel puţin 80% (*de exemplu*, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%) cu aceasta (Tabelul 11).

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică MERS-CoV este codificată de o secvenţă de acid nucleic identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 20-23 (Tabelul 10).

În unele variante de realizare, cel puţin o polinucleotidă ARN MERS-CoV (*de exemplu*, ARNm) este codificată de o secvenţă de acid nucleic sau de un fragment dintr-o secvenţă de nucleotide identificat(ă) prin oricare dintre SECV ID NR: 20-23 (Tabelul 10). În unele variante de realizare, cel puţin o polinucleotidă ARN MERS-CoV (*de exemplu*, ARNm) cuprinde o secvenţă de acid nucleic sau un fragment dintr-o secvenţă de nucleotide identificat(ă) prin oricare dintre SECV ID NR: 65-68 (Tabelul 10).

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică este obţinută din tulpina MERS-CoV Riyadh_14_2013, 2cEMC/2012, sau Hasa_1_2013.

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică este o proteină structurală SARS-CoV. În unele variante de realizare, proteina structurală SARS-CoV este o proteină spike (S). În unele variante de realizare, proteina structurală SARS-CoV este o subunitate S1 sau o subunitate S2 a proteinei spike (S) sau un fragment imunogen al acesteia.

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică SARS-CoV cuprinde o secvenţă de aminoacizi identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 29, 32 sau 34 (Tabelul 11). În unele variante de realizare, secvenţa de aminoacizi a polipeptidei antigenice SARS-CoV este secvenţa de aminoacizi identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 29, 32 sau 34 sau este un fragment din aceasta sau este un omolog sau o variantă având identitate în proporţie de cel puţin 80% (*de exemplu*, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%) cu aceasta (Tabelul 11).

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică este o proteină structurală HCoV-OC43. În unele variante de realizare, proteina structurală HCoV-OC43 este o proteină spike (S). În unele variante de realizare, proteina structurală HCoV-OC43 este o subunitate S1 sau o subunitate S2 a proteinei spike (S) sau un fragment imunogen al acesteia.

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică HCoV-OC43 cuprinde o secvenţă de aminoacizi identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 30 (Tabelul 11). În unele variante de realizare, secvenţa de aminoacizi a polipeptidei antigenice HCoV-OC43 este secvenţa de aminoacizi identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 30 sau este un fragment din aceasta sau este un omolog sau o variantă având identitate în proporţie de cel puţin 80% (*de exemplu*, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%) cu aceasta (Tabelul 11).

În unele variante de realizare, o polipeptidă antigenică este o proteină structurală HCoV-HKU1. În unele variante de realizare, proteina structurală HCoV-HKU1 este o proteină spike (S). În unele variante de realizare, proteina structurală HCoV-HKU1 este o subunitate S1 sau o subunitate S2 a proteinei spike (S) sau un fragment imunogen al acesteia.

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică HCoV-HKU1 cuprinde o secvenţă de aminoacizi identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 31 (Tabelul 11). În unele variante de realizare, secvenţa de aminoacizi a polipeptidei antigenice HCoV-HKU1 este secvenţa de aminoacizi identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 31 sau este un fragment din aceasta sau este un omolog sau

o variantă având identitate în proporţie de cel puţin 80% (*de exemplu*, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%) cu aceasta (Tabelul 11).

În unele variante de realizare, un cadru de citire deschis al unui vaccin ARN (*adică,* ARNm) este optimizat prin codoni.

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (*adică*, ARNm) cuprinde, de asemenea, un adjuvant.

Tabelele 4, 7, 12 şi 15 oferă numerele de inventar de interes ale Centrului Naţional pentru Informaţii Biotehnologice (NCBI). Ar trebui să se înţeleagă faptul că sintagma "o secvenţă de aminoacizi din Tabelele 4, 7, 12 şi 15" se referă la o secvenţă de aminoacizi identificată prin unul sau mai multe numere de inventar NCBI enumerate în Tabelele 4, 7, 12 şi 15.

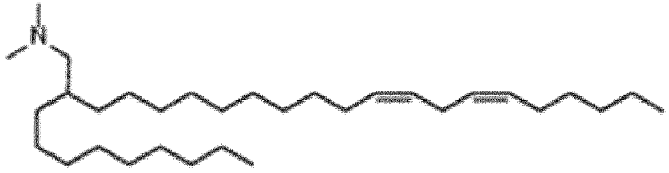
Unele variante de realizare ale prezentei dezvăluiri furnizează un vaccin care include cel puţin o polinucleotidă de acid ribonucleic (ARN) (*de exemplu*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică (*adică* cel puţin o polipeptidă antigenică BetaCoV, *de exemplu*, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1), cel puţin un capac terminal 5' şi cel puţin o modificare chimică, formulat într-o nanoparticulă lipidică.

În unele variante de realizare, un capac terminal 5' este 7mG(5')ppp(5')NlmpNp.

În unele variante de realizare, cel puţin o modificare chimică este selectată dintre pseudouridină, N1-metilpseudouridină, N1-etilpseudouridină, 2-tiouridină, 4'-tiouridină, 5-metilcitozină, 5-metiluridină, 2-tio-1-metil-1-deaza-pseudouridină, 2-tio-1-metil-pseudouridină, 2-tio-5-aza-uridină, 2-tio-dihidropseudouridină, 2-tio-dihidrouridină, 2-tio-pseudouridină, 4-metoxi-2-tio-pseudouridină, 4-metoxi-pseudouridină, 4-tio-1-metil-pseudouridină, 4-tio-pseudouridină, 5-aza-uridină, dihidropseudouridină, 5-metoxiuridină şi 2'-O-metil uridină. În unele variante de realizare, modificarea chimică este în poziţia 5 a uracilului, În unele variante de realizare, modificarea chimică este o N1-metilpseudouridină. În unele variante de realizare, modificarea chimică este o N1-etilpseudouridină.

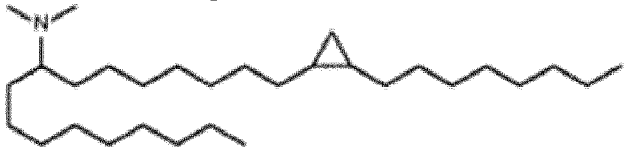
În cadrul invenţiei, o nanoparticulă lipidică cuprinde o lipidă cationică, o lipidă modificată cu PEG, un colesterol şi o lipidă necationică. În unele variante de realizare, o lipidă cationică este o lipidă cationică ionizabilă, iar lipida necationică este o lipidă neutră. În unele variante de realizare, o lipidă cationică este selectată din grupul constând din 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolan (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirat (DLin-MC3-DMA), di((Z)-non-2-en-1-il) 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecandioat (L319), (12Z,15Z)-N,N-dimetil-2-nonilhenicoză-12,15-dienă-1-amină (L608) şi N,N-dimetil-1-[(1S,2R)-2-octilciclopropil]heptadecan-8-amină (L530).

În unele variante de realizare, lipida este



(L608).

În unele variante de realizare, lipida este



(L530).

În unele variante de realizare, o nanoparticulă lipidică cuprinde compuşi cu Formula (I) şi/sau Formula (II), discutate în cele ce urmează.

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei este formulat într-o nanoparticulă lipidică, care cuprinde un compus selectat dintre Compuşii 3, 18, 20, 25, 26, 29, 30, 60, 108-112 şi 122, descrise în cele ce urmează.

Unele variante de realizare ale prezentei dezvăluiri furnizează un vaccin care include cel puţin o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică (*adică* cel puţin o polipeptidă antigenică BetaCoV, *de exemplu*, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1), în care cel puţin 80% (*de exemplu*, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%) din uracilul din cadrul de citire deschis au o modificare chimică, în care vaccinul este formulat într-o nanoparticulă lipidică (*adică*, o nanoparticulă lipidică cuprinde o lipidă cationică, o lipidă modificată cu PEG, un colesterol şi o lipidă necationică).

În unele variante de realizare, 100% din uracilul din cadrul de citire deschis are o modificare chimică. În unele variante de realizare, o modificare chimică se află în poziţia 5 a uracilului. În unele variante de realizare, o modificare chimică este o N1-metil pseudouridină. În unele variante de realizare, 100% din uracilul din cadrul de citire deschis au o N1-metil pseudouridină în poziţia 5 a uracilului.

În unele variante de realizare, un cadru de citire deschis al unei polinucleotide ARN (*adică*, ARNm) codifică cel puţin două polipeptide antigenice (*adică*, cel puţin două polipeptide antigenice BetaCoV, *de exemplu,* selectate dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV -229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1). În unele variante de realizare, cadrul de citire deschis codifică cel puţin cinci sau cel puţin zece polipeptide antigenice. În unele variante de realizare, cadrul de citire deschis codifică cel puţin 100 de polipeptide antigenice. În unele variante de realizare, cadrul de citire deschis codifică 2-100 de polipeptide antigenice.

În unele variante de realizare, un vaccin cuprinde cel puţin două polinucleotide ARN (*adică*, ARNm), fiecare având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică (*adică*, cel puţin o polipeptidă antigenică BetaCoV, *de exemplu,* selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1). În unele variante de realizare, vaccinul cuprinde cel puţin cinci sau cel puţin zece polinucleotide ARN (*adică*, ARNm), fiecare având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică sau un fragment imunogen al acesteia. În unele variante de realizare, vaccinul cuprinde cel puţin 100 de polinucleotide ARN (*adică*, ARNm), fiecare având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică. În unele variante de realizare, vaccinul cuprinde 2-100 de polinucleotide ARN (*adică*, ARNm), fiecare având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică.

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică (adică, cel puţin o polipeptidă antigenică BetaCoV, de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1) este fuzionată cu o peptidă semnal. În unele variante de realizare, peptida semnal este selectată dintre: o peptidă semnal HulgGk (METPAQLLFLLLLWLPDTTG; SECV ID NR: 15); o peptidă semnal epsilon-1 cu lanţ greu IgE (MDWTWILFLVAAATRVHS; SECV ID NR: 16); o secvenţă semnal PRM de encefalită japoneză (MLGSNSGQRVVFTILLLLVAPAYS; SECV ID NR: 17), o secvenţă semnal de proteină VSVg (MKCLLYLAFLFIGVNCA; SECV ID NR: 18) şi o secvenţă semnal JEV de encefalită japoneză (MWLVSLAIVTACAGA; SECV ID NR: 19).

În unele variante de realizare, peptida semnal este fuzionată la extremitatea N-terminală a cel puţin unei polipeptide antigenice. În unele variante de realizare, o peptidă semnal este fuzionată la extremitatea C-terminală a cel puţin unei polipeptide antigenice.

În unele variante de realizare, cel puţin o polipeptidă antigenică (adică cel puţin o polipeptidă antigenică BetaCoV, de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1) cuprinde un situs glicozilat N-legat mutant.

Invenţia furnizează un vaccin ARNm, aşa cum este prezentat în revendicări, formulat într-o nanoparticulă lipidică. În unele variante de realizare, nanoparticula are un diametru mediu de 50-200 nm. În unele variante de realizare, lipida cationică este o lipidă cationică ionizabilă şi lipida necationică este o lipidă neutră. În unele variante de realizare, lipida cationică este selectată dintre 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolan (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirat (DLin-MC3-DMA) şi di((Z)-non-2-en-1-ii) 9-((t-(dimetilamino)butanoil)o)(i)heptadecandioat (L319).

În unele variante de realizare, o nanoparticulă lipidică cuprinde compuşi cu Formula (I) şi/sau Formula (II), aşa cum se discută în cele ce urmează.

În unele variante de realizare, o nanoparticulă lipidică cuprinde Compușii 3,18,20,25,26,29,30,60,108-112 sau 122, așa cum se discută în cele ce urmează.

În unele variante de realizare, nanoparticula are o valoare a polidispersității mai mică de 0,4 (de exemplu, mai mică de 0 3, 02 sau 0,1).

În unele variante de realizare, nanoparticula are o sarcină neutră netă la o valoare a pH-ului neutră.

În unele variante de realizare, vaccinul împotriva virusului respirator este multivalent.

Unele cazuri ale prezentei dezvăluiri furnizează metode de inducere a unui răspuns imun specific antigenului la un subiect, cuprinzând administrarea la subiect a oricărui vaccin ARN (de exemplu, ARNm), așa cum este furnizat în prezentul document, într-o cantitate eficientă pentru a produce un răspuns imun specific antigenului.

În unele cazuri, un răspuns imun specific antigenului cuprinde un răspuns al celulelor T sau un răspuns al celulelor B.

În unele cazuri, o metodă de producere a unui răspuns imun specific antigenului cuprinde administrarea la un subiect a unei singure doze (fără doză de rapel) dintr-un vaccin ARN (de exemplu, ARNm) conform prezentei dezvăluiri.

În unele cazuri, o metodă cuprinde, de asemenea, administrarea la subiect a unei a doua doze (de rapel) dintr-un vaccin ARN (de exemplu, ARNm). Pot fi administrate doze suplimentare dintr-un vaccin ARN (de exemplu, ARNm).

În unele cazuri, subiecții prezintă o rată de seroconversie de cel puțin 80% (de exemplu, cel puțin 85%, cel puțin 90%, sau cel puțin 95%) după prima doză sau cea de a doua doză (de rapel) din vaccin. Seroconversia este perioada de timp în care un anticorp specific se dezvoltă și devine detectabil în sânge. După ce a avut loc seroconversia, un virus poate fi detectat în testele de sânge pentru anticorp. În timpul unei infecții sau imunizări, antigenii intră în sânge, iar sistemul imunitar începe să producă anticorpi ca răspuns. Înainte de seroconversie, antigenul în sine poate fi sau nu detectabil, dar anticorpii sunt considerați absenți. În timpul seroconversiei, anticorpii sunt prezenți, dar nu sunt încă detectabili. În orice moment după seroconversie, anticorpii pot fi detectați în sânge, indicând o infecție anterioară sau curentă.

În unele cazuri, un vaccin ARN (de exemplu, ARNm) este administrat la un subiect prin injectare intradermică sau intramusculară.

Unele cazuri ale prezentei dezvăluiri furnizează metode de inducere a unui răspuns imun specific antigenului la un subiect, incluzând administrarea la un subiect a unui vaccin ARN (de exemplu, ARNm) într-o cantitate eficientă pentru a produce un răspuns imun specific antigenului la un subiect. Răspunsurile imune specifice antigenului la un subiect pot fi determinate, în unele cazuri, prin testarea titrului de anticorpi (pentru t[I]Ter al unui anticorp care se leagă la o polipeptidă antigenică hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV) după administrarea la subiect a oricăruia dintre vaccinurile ARN (de exemplu, ARNm) conform prezentei dezvăluiri. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este crescut cu cel puțin 1 log comparativ cu un martor. În unele cazuri, nivelul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este crescut cu 1-3 log comparativ cu un martor.

În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect este crescut de cel puțin 2 ori comparativ cu un martor. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este crescut de cel puțin 5 ori comparativ cu un martor. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este crescut de cel puțin 10 ori comparativ cu un martor. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este crescut cu 2-10 ori comparativ cu un martor.

În unele cazuri, martorul este un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect căruia nu i s-a administrat un vaccin ARN (de exemplu, ARNm) conform prezentei dezvăluiri. În unele cazuri, martorul este un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect căruia i

s-a administrat vaccinul hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virusuri vii atenuate sau inactivate (a se vedea, de exemplu, Ren J. şi colaboratorii, J of Gen. Virol 2015; 96: 1515-1520), sau în care martorul este un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect căruia i s-a administrat un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat. În unele cazuri, martorul este un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect căruia i s-a administrat un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu particule pseudovirale (VLP) (a se vedea, de exemplu, Cox RG şi colaboratorii, J \1rol iunie 2014; 88(11): 6368-6379).

În unele cazuri ale dezvăluirii, un vaccin ARN (de exemplu, ARNm) conform prezentei dezvăluiri este administrat la un subiect într-o cantitate eficientă (o cantitate eficientă pentru a induce un răspuns imun). În unele cazuri, cantitatea eficientă este o doză echivalentă cu o reducere de cel puţin 2 ori, cel puţin 4 ori, cel puţin 10 ori, cel puţin 100 de ori, cel puţin 1000 de ori a dozei standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant, în care titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este echivalent cu un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect martor căruia i s-a administrat doza standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant, un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV purificat, un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virusuri vii atenuate, un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virusuri inactivate sau un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV VLP. În unele cazuri, cantitatea eficientă este o doză echivalentă cu o reducere de 2-1000 de ori a dozei standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant, în care titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este echivalent cu un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect martor căruia i s-a administrat doza standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant, un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV purificat, un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virusuri vii atenuate, un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virusuri inactivate sau un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV VLP.

În unele cazuri, martorul este un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect căruia i s-a administrat un vaccin cu particule pseudovirale (VLP) cuprinzând proteine structurale de hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV.

În unele variante de realizare, vaccinul ARNm conform invenţiei este formulat într-o cantitate eficientă pentru a produce un răspuns imun specific antigenului la un subiect.

În unele variante de realizare, cantitatea eficientă este o doză totală cuprinsă în intervalul de la 25 µg până la 1000 µg, sau de la 50 µg până la 1000 µg. În unele variante de realizare, cantitatea eficientă este o doză totală de 100 µg. În unele variante de realizare, cantitatea eficientă este o doză de 25 µg administrată la subiect de două ori în total. În unele variante de realizare, cantitatea eficientă este o doză de 100 µg administrată la subiect de două ori în total. În unele variante de realizare, cantitatea eficientă este o doză de 400 µg administrată la subiect de două ori în total. În unele variante de realizare, cantitatea eficientă este o doză de 500 µg administrată la subiect de două ori în total.

În unele variante de realizare, eficacitatea (sau eficienţa) unui vaccin ARNm este mai mare decât 60%.

Eficacitatea vaccinului poate fi evaluată folosind analize standard (a se vedea, de exemplu, Weinberg şi colaboratorii, J Infect Di5, 1 iunie 2010;201(11):1607-10). De exemplu, eficacitatea vaccinului poate fi măsurată prin studii dublu-orb, randomizate, controlate clinic. Eficacitatea vaccinului poate fi exprimată ca o reducere proporţională a ratei de atac a bolii (RA) între cohortele de studiu nevaccinate (ARU) şi cele vaccinate (ARV) şi poate fi calculată din riscul relativ (RR) de boală în rândul grupului vaccinat cu utilizarea următoarelor formule:

$$\text{Eficacitate} = (ARU - ARV)/ARU \times 100;$$

şi

$$\text{Eficacitate} = (1\text{-}RR) \times 100.$$

De asemenea, eficacitatea vaccinului poate fi evaluată folosind analize standard (a se vedea, de exemplu, Weinberg şi colaboratorii, J Infect Di5, 1 iunie 2010;201(11):1607-10). Eficacitatea vaccinului este o evaluare a modului în care un vaccin (care s-ar fi dovedit deja a avea o eficacitate ridicată a vaccinului) reduce boala la o populaţie. Această măsură poate evalua ponderea netă a beneficiilor şi

efectelor adverse ale unui program de vaccinare, nu doar ale vaccinului în sine, în condiţii naturale de teren, mai degrabă decât într-un studiu clinic controlat. Eficacitatea vaccinului este proporţională cu eficacitatea (potenţa) vaccinului, dar este, de asemenea, afectată de cât de bine sunt imunizate grupurile ţintă din populaţie, precum şi de alţi factori care nu sunt legaţi de vaccin şi care influenţează rezultatele "reale" ale spitalizărilor, vizitelor ambulatorii sau costurile. De exemplu, poate fi utilizată o analiză retrospectivă a cazului-martor, în care ratele de vaccinare dintr-un set de cazuri infectate şi martori adecvaţi sunt comparate. Eficacitatea vaccinului poate fi exprimată ca o diferenţă de rată, cu utilizarea cotei de risc (OR) pentru dezvoltarea infecţiei în ciuda vaccinării:

$$\text{Eficacitate} = (1 - OR) \times 100.$$

În unele variante de realizare, eficacitatea (sau eficienţa) unui vaccin ARN (adică, ARNm) este cel puţin 65%, cel puţin 70%, cel puţin 75%, cel puţin 80%, cel puţin 85%, sau cel puţin 90%.

În unele variante de realizare, vaccinul imunizează subiectul împotriva BetaCoV (de exemplu, selectat dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1), timp de până la 2 ani. În unele variante de realizare, vaccinul imunizează subiectul împotriva BetaCoV (de exemplu, selectat dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1), timp de mai mult de 2 ani, mai mult de 3 ani, mai mult de 4 ani, sau timp de 5-10 ani.

În unele variante de realizare, subiectul are aproximativ 5 ani sau mai puţin. De exemplu, subiectul poate avea vârsta cuprinsă în intervalul de la aproximativ 1 an până la aproximativ 5 ani (de exemplu, aproximativ 1, 2, 3, 5 sau 5 ani), sau în intervalul de la aproximativ 6 luni până la aproximativ 1 an (de exemplu, aproximativ 6,7,8,9,10,11 sau 12 luni). În unele variante de realizare, subiectul are aproximativ 12 luni sau mai puţin (de exemplu, 12,11,10,9,8,7,6,5,4,3,2 luni sau 1 lună). În unele variante de realizare, subiectul are aproximativ 6 luni sau mai puţin.

În unele variante de realizare, subiectul s-a născut la termen (de exemplu, la aproximativ 37-42 de săptămâni). În unele variante de realizare, subiectul s-a născut prematur, de exemplu, la aproximativ 36 de săptămâni de gestaţie sau mai devreme (de exemplu, la aproximativ 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26 sau 25 de săptămâni) . De exemplu, subiectul poate să se fi născut la aproximativ 32 de săptămâni de gestaţie sau mai devreme. În unele variante de realizare, subiectul s-a născut prematur între aproximativ 32 de săptămâni şi aproximativ 36 de săptămâni de gestaţie. La astfel de subiecţi, un vaccin ARN (de exemplu, ARNm) poate fi administrat mai târziu în viaţă, de exemplu, la vârsta cuprinsă în intervalul de la aproximativ 6 luni până la aproximativ 5 ani, sau mai mult.

În unele variante de realizare, subiectul este gravidă (de exemplu, în primul, cel de al doilea sau cel de al treilea trimestru) atunci când i se administrează un vaccin ARN (adică ARNm). Astfel, prezenta dezvăluire furnizează vaccinuri ARN (adică ARNm) pentru imunizarea mamei, pentru a îmbunătăţi transmiterea de la mamă la copil a protecţiei împotriva virusului.

În unele variante de realizare, subiectul este un adult tânăr cu vârsta cuprinsă între aproximativ 20 de ani şi aproximativ 50 de ani (de exemplu, aproximativ 20, 25, 30, 35, 40, 45 sau 50 de ani).

În unele variante de realizare, subiectul este un subiect în vârstă de aproximativ 60 de ani, aproximativ 70 de ani sau mai în vârstă (de exemplu, aproximativ 60, 65, 70, 75, 80, 85 sau 90 de ani).

În unele variante de realizare, subiectul are o boală pulmonară cronică (de exemplu, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau astm). Două forme de BPOC includ bronşita cronică, care implică o tuse pe termen lung cu mucus şi emfizemul, care implică deteriorarea plămânilor în decursul timpului. Astfel, un subiect căruia i s-a administrat un vaccin ARN (adică, ARNm) poate avea bronşită cronică sau emfizem.

În unele variante de realizare, subiectul a fost expus la BetaCoV (de exemplu, selectat dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1); subiectul este infectat cu BetaCoV (de exemplu, selectat dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1); sau subiectul este expus riscului de infectare cu BetaCoV (de exemplu, selectat dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, subiectul este imunocompromis (are un sistem imunitar afectat, de exemplu, are o tulburare imunitară sau o tulburare autoimună).

În unele variante de realizare, vaccinurile cu acid nucleic descrise în prezentul document sunt modificate chimic. În alte variante de realizare vaccinurile cu acid nucleic sunt nemodificate.

Dezvăluirea se referă, de asemenea, la o compoziție sau la o metodă de vaccinare a unui subiect care cuprinde administrarea la subiect a unui vaccin cu acid nucleic cuprinzând una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care codifică o primă polipeptidă antigenică, în care un dozaj cuprins între 10 µg/kg și 400 pg /kg din vaccinul cu acid nucleic este administrat la subiect. În unele cazuri, dozajul de polinucleotidă ARN este de 1-5 µg, 5-10 µg, 10-15 µg, 15-20 µg, 10-25 µg, 20-25 µg, 20-50 µg, 30-50 µg, 40-50 µg, 40-60 µg, 60-80 µg, 60-100 µg, 50-100 µg, 80-120 µg, 40-120 µg, 40-150 µg, 50-150 µg, 50-200 µg, 80-200 µg, 100-200 µg, 120-250 µg, 150-250 µg, 180-280 µg, 200-300 µg, 50-300 µg, 80-300 µg, 100-300 µg, 40-300 µg, 50-350 µg, 100-350 µg, 200-350 µg, 300-350 µg, 320-400 µg, 40-380 µg, 40-100 µg, 100-400 µg, 200-400 µg sau 300-400 µg per doză. În unele cazuri, vaccinul cu acid nucleic este administrat la subiect prin injecție intradermică sau intramusculară. În unele cazuri, vaccinul cu acid nucleic este administrat la subiect în ziua zero. În unele cazuri, o a doua doză de vaccin cu acid nucleic este administrată la subiect în ziua douăzeci și unu.

În unele cazuri, un dozaj de 25 de micrograme de polinucleotidă ARN este inclus în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, un dozaj de 100 de micrograme de polinucleotidă ARN este inclus în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, un dozaj de 50 de micrograme de polinucleotidă ARN este inclus în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, un dozaj de 75 de micrograme de polinucleotidă ARN este inclus în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, un dozaj de 150 de micrograme de polinucleotidă ARN este inclus în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, un dozaj de 400 de micrograme de polinucleotidă ARN este inclus în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, un dozaj de 200 de micrograme de polinucleotidă ARN este inclus în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, polinucleotida ARN se acumulează la un nivel de 100 de ori mai mare în ganglionul limfatic local în comparație cu ganglionul limfatic distal. În alte cazuri, vaccinul cu acid nucleic este modificat chimic, iar în alte cazuri vaccinul cu acid nucleic nu este modificat chimic.

Dezvăluirea se referă, de asemenea, la vaccinul cu acid nucleic care cuprinde una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care codifică o primă polipeptidă antigenică, în care polinucleotida ARN nu include un element de stabilizare și un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic, în care un adjuvant nu este inclus în vaccin. În unele cazuri, elementul de stabilizare este o buclă stem de histonă. În unele cazuri, elementul de stabilizare este o secvență de acid nucleic având un conținut crescut de GC în raport cu secvența de tip sălbatic.

Dezvăluirea se referă, de asemenea, la vaccinuri cu acid nucleic care cuprind una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care codifică o primă polipeptidă antigenică, în care polinucleotida ARN este prezentă în formularea pentru administrare in vivo la o gazdă, ceea ce conferă un titru de anticorp superior criteriului de seroprotecție pentru primul antigen pentru un procent acceptabil de subiecți umani. În unele cazuri, titrul de anticorp produs de vaccinurile ARNm conform dezvăluirii este un titru de anticorp neutralizant. În unele cazuri, titrul de anticorp neutralizant este mai mare decât un vaccin cu proteine. În alte cazuri, titrul de anticorp neutralizant produs de vaccinurile ARNm conform invenției este mai mare decât un vaccin cu proteine conținând adjuvant. În alte cazuri, titrul de anticorp neutralizant produs de vaccinurile ARNm conform dezvăluirii este 1.000-10.000, 1.200-10.000, 1.400-10.000, 1.500-10.000, 1.000-5.000, 1.000-4.000, 1.800-10.000, 2000-10.000, 2.000-5.000, 2.000-3.000, 2.000-4.000, 3.000-5.000, 3.000-4.000, sau 2.000-2.500. Un titru de neutralizare este exprimat de obicei ca cea mai mare diluție serică necesară pentru a obține o reducere cu 50% a numărului de plăci.

De asemenea, sunt dezvăluite vaccinuri cu acid nucleic care cuprind una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care codifică o primă polipeptidă antigenică, în care polinucleotida ARN este prezentă într-o formulare pentru administrare in vivo la o gazdă pentru a produce un anticorp t[1]Ter de durată mai mare decât un titru de anticorp determinat de un vaccin ARNm având un element de stabilizare sau formulat cu un adjuvant și care codifică prima polipeptidă antigenică. În unele cazuri, polinucleotida ARN este formulată pentru a produce anticorpi de neutralizare în termen de o săptămână de la o singură administrare. În unele cazuri, adjuvantul este selectat dintre o peptidă cationică și un acid nucleic imunostimulator. În unele cazuri, peptida cationică este protamina.

Dezvăluirea se referă, de asemenea, la vaccinuri cu acid nucleic care cuprind una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care cuprinde cel puțin o modificare chimică sau opțional nicio modificare a nucleotidei, cadrul de citire deschis codificând o primă polipeptidă antigenică, în care polinucleotida ARN este prezentă în formulare pentru administrarea in vivo la o gazdă, astfel încât nivelul de exprimare a antigenului în gazdă să depășească semnificativ nivelul de exprimare a antigenului produs de un vaccin ARNm având un element de stabilizare sau formulat cu un adjuvant și care codifică prima polipeptidă antigenică.

Dezvăluirea se referă, de asemenea, la vaccinuri cu acid nucleic care cuprind una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care cuprinde cel puțin o modificare chimică sau, opțional, nicio modificare a nucleotidei, cadrul de citire deschis codificând o primă polipeptidă antigenică, în care vaccinul are cel puțin de 10 ori mai puțină polinucleotidă ARN decât este necesară pentru un vaccin ARNm nemodificat pentru a produce un titru de anticorpi echivalent. În unele cazuri, polinucleotida ARN este prezentă într-un dozaj de 25-100 de micrograme.

Dezvăluirea include, de asemenea, metode de creare, menținere sau restabilire a memoriei antigenice la o tulpină de virus respirator la un individ sau la o populație de indivizi, cuprinzând administrarea la individul menționat sau la populația menționată a unui vaccin cu acid nucleic de stimulare a memoriei antigenice, care cuprinde (a) cel puțin o polinucleotidă ARN, polinucleotida menționată cuprinzând cel puțin o modificare chimică sau, opțional, nicio modificare a nucleotidei și două sau mai multe cadre de citire deschise optimizate prin codoni, cadrele de citire deschise menționate codificând un set de polipeptide antigenice de referință și (b) opțional un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic. În unele cazuri, vaccinul este administrat la individ printr-o cale selectată din grupul constând din administrare intramusculară, administrare intradermică și administrare subcutanată. În unele cazuri, etapa de administrare cuprinde punerea în contact a unui țesut muscular al subiectului cu un dispozitiv adecvat pentru injectarea compoziției. În unele cazuri, etapa de administrare cuprinde punerea în contact a unui țesut muscular al subiectului cu un dispozitiv adecvat pentru injectarea compoziției în combinație cu electroporare.

Dezvăluirea include, de asemenea, metode de vaccinare a unui subiect cuprinzând administrarea la subiect a unui dozaj unic cuprins între 25 ug/kg și 400 ug/kg dintr-un vaccin cu acid nucleic care cuprinde una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care codifică o primă polipeptidă antigenică într-o cantitate eficientă pentru vaccinarea subiectului.

Dezvăluirea se referă, de asemenea, la vaccinuri cu acid nucleic care cuprind una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care cuprinde cel puțin o modificare chimică, cadrul de citire deschis codificând o primă polipeptidă antigenică, în care vaccinul are de cel puțin 10 ori mai puțină polinucleotidă ARN decât este necesar pentru ca un vaccin ARNm nemodificat să producă un titru de anticorpi echivalent. În unele cazuri, polinucleotida ARN este prezentă într-un dozaj de 25-100 de micrograme.

Dezvăluirea se referă, de asemenea, la vaccinuri cu acid nucleic care cuprind o polinucleotidă ARN formulată în LNP având un cadru de citire deschis care nu cuprinde modificări ale nucleotidei (nemodificat), cadrul de citire deschis codificând o primă polipeptidă antigenică, în care vaccinul are de cel puțin 10 ori mai puțină polinucleotidă ARN decât este necesară pentru un vaccin ARNm nemodificat, care nu este formulat într-o LNP, pentru a produce un titru de anticorpi echivalent. În unele cazuri, polinucleotida ARN este prezentă într-un dozaj de 25-100 de micrograme.

Datele prezentate în Exemple demonstrează răspunsuri imune îmbunătățite semnificativ folosind formulările conform invenției. Atât vaccinurile ARN modificate chimic, cât și cele nemodificate sunt utile conform invenției. Surprinzător, spre deosebire de rapoartele din stadiul tehnicii conform cărora era de preferat să se utilizeze ARNm nemodificat chimic formulat într-un purtător pentru producerea de vaccinuri, în prezentul document este descris faptul că vaccinurile ARNm-LNP modificate chimic necesitau o doză eficientă de ARNm mult mai mică decât în cazul ARNm-ului nemodificat, adică, de zece ori mai mică decât ARNm-ul nemodificat atunci când este formulat în alți purtători decât LNP. Atât vaccinurile ARN modificate chimic, cât și cele nemodificate conform invenției produc răspunsuri imune mai bune decât vaccinurile ARNm formulate într-un purtător lipidic diferit.

Dezvăluirea include, de asemenea, o metodă de tratare a unui subiect în vârstă de 60 de ani sau mai mult, care cuprinde administrarea la subiect a unui vaccin cu acid nucleic care cuprinde una sau mai

multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care codifică o polipeptidă antigenică, într-o cantitate eficientă pentru vaccinarea subiectului.

Dezvăluirea include o metodă de tratare a unui subiect tânăr de 17 de ani sau mai puțin, care cuprinde administrarea la subiect a unui vaccin cu acid nucleic care cuprinde una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care codifică o polipeptidă antigenică a virusului respirator, într-o cantitate eficientă pentru vaccinarea subiectului.

Dezvăluirea include o metodă de tratare a unui subiect adult, care cuprinde administrarea la subiect a unui vaccin cu acid nucleic care cuprinde una sau mai multe polinucleotide ARN având un cadru de citire deschis care codifică o polipeptidă antigenică a virusului respirator, într-o cantitate eficientă pentru vaccinarea subiectului.

Dezvăluirea include o metodă de vaccinare a unui subiect cu un vaccin combinat care include cel puțin două secvențe de acid nucleic care codifică antigenii respiratorii, în care dozajul pentru vaccin este un dozaj terapeutic combinat, în care dozajul fiecărui acid nucleic individual care codifică un antigen este un dozaj subterapeutic. În unele cazuri, dozajul combinat este de 25 de micrograme de polinucleotidă ARN în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, dozajul combinat este de 100 de micrograme de polinucleotidă ARN în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, dozajul combinat este de 50 de micrograme de polinucleotidă ARN în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, dozajul combinat este de 75 de micrograme de polinucleotidă ARN în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, dozajul combinat este de 150 de micrograme de polinucleotidă ARN în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, dozajul combinat este de 400 de micrograme de polinucleotidă ARN în vaccinul cu acid nucleic administrat la subiect. În unele cazuri, dozajul subterapeutic al fiecărui acid nucleic individual care codifică un antigen este de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 sau 20 de micrograme. În alte cazuri, vaccinul cu acid nucleic este modificat chimic, iar în alte variante de realizare, vaccinul cu acid nucleic nu este modificat chimic.

În aspectele preferate, vaccinurile conform invenției (adică vaccinuri ARNm încapsulate în LNP) produc niveluri, concentrații și sau titre de anticorpi specifici antigenului în sângele sau limfa unui subiect vaccinat, care sunt eficiente din punct de vedere profilactic și/sau terapeutic. Așa cum este definit în prezentul document, sintagma titru de anticorpi se referă la cantitatea de anticorp specific antigenului produsă la un subiect, de exemplu, un subiect uman. În variante de realizare, cu titlu de exemplu, titrul de anticorp este exprimat ca inversul celei mai mari diluții (într-o diluție în serie) care oferă totuși un rezultat pozitiv. În variante de realizare, cu titlu de exemplu, titrul de anticorp este determinat sau măsurat prin test imunosorbant legat de enzimă (ELISA). În variante de realizare, cu titlu de exemplu, titrul de anticorp este determinat sau măsurat prin test de neutralizare, de exemplu, prin test de microneutralizare. În anumite aspecte, măsurarea titrului de anticorp este exprimată ca un raport, cum ar fi 1:40, 1:100, etc.

În variante de realizare, cu titlu de exemplu, ale invenției, un vaccin eficient produce un titru de anticorp mai mare decât 1:40, mai mare decât 1:100, mai mare decât 1:400, mai mare decât 1:1000, mai mare decât 1:2000, mai mare decât 1:3000, mai mare decât 1:4000, mai mare decât 1:500, mai mare decât 1:6000, mai mare decât 1:7500, mai mare decât 1:10000. În variante de realizare, cu titlu de exemplu, titrul de anticorp este produs sau atins la 10 zile după vaccinare, la 20 de zile după vaccinare, la 30 de zile după vaccinare, la 40 de zile după vaccinare sau la 50 sau mai multe zile după vaccinare. În variante de realizare, cu titlu de exemplu, titrul este produs sau atins după o singură doză de vaccin administrată la subiect. În alte variante de realizare, titrul este produs sau atins după mai multe doze, de exemplu, după o primă și o a doua doză (de exemplu, o doză de rapel.)

În aspecte, cu titlu de exemplu, ale invenției, anticorpii specifici antigenului sunt măsurați în unități de µg/ml sau sunt măsurați în unități de IUIL (Unități Internaționale per litru) sau mlU/ml (mili Unități Internaționale per ml). În variante de realizare, cu titlu de exemplu, ale invenției, un vaccin eficient produce >0,5 µg/ml, >0,1 µg/ml, >0,2 µg/ml, >0,35 µg/ml, >0,5 µg/ml, >1 µg/ml, >2 µg/ml, >5 µg/ml sau >10 µg/ml. În variante de realizare, cu titlu de exemplu, ale invenției, un vaccin eficient produce >10 mlU/ml, >20 mlU/ml, >50 mlU/ml, >100 mlU/ml, >200 mlU/ml, >500 mlU/ml sau > 1000 mlU/ml. În variante de realizare, cu titlu de exemplu, nivelul sau concentrația de anticorp este produs(ă) sau atins(ă) până la 10 zile după vaccinare, până la 20 de zile după vaccinare, până la 30 de zile după vaccinare, până la 40 de zile după vaccinare sau până la 50 sau mai multe zile după vaccinare. În variante de realizare, cu titlu de exemplu, nivelul sau concentrația este produs(ă) sau atins(ă) după o singură doză de vaccin administrată la subiect. În alte variante de realizare, nivelul sau concentrația este produs(ă) sau

atins(ă) în urma unor doze multiple, de exemplu, după o primă şi o a doua doză (de exemplu, o doză de rapel). În variante de realizare, cu titlu de exemplu, nivelul sau concentraţia este determinat(ă) sau măsurat(ă) prin test imunosorbant legat de enzimă (ELISA). În variante de realizare, cu titlu de exemplu, nivelul sau concentraţia de anticorp este determinat(ă) sau măsurat(ă) prin test de neutralizare, de exemplu, prin test de microneutralizare.

Detaliile diferitelor variante de realizare ale dezvăluirii sunt prezentate în descrierea de mai jos. Alte caracteristici, obiecte şi avantaje ale dezvăluirii vor fi evidente din descriere şi din revendicări.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Obiectele, caracteristicile şi avantajele de mai sus şi altele vor fi evidente din următoarea descriere a variantelor de realizare particulare ale dezvăluirii, aşa cum este ilustrat în desenele însoţitoare, în care reperele similare se referă la părţi similare, în diferite vizualizări. Desenele nu sunt neapărat la scară, accentul fiind pus, în schimb, pe ilustrarea principiilor diferitelor variante de realizare ale invenţiei.

Fig. 1 prezintă o schemă a unui exemplu al unui construct de vaccin ARN (*de exemplu* ARNm) conform prezentei dezvăluiri. Constructul descrie un metapneumovirus uman şi o proteină de fuziune de lungime completă a virusului respirator sinciţial uman, obţinută din tulpini de tip sălbatic (The Journal of General Virology. 2008;89(Pt 12):3113-3118).

Fig. 2A-2C sunt grafice care arată nivelurile de anticorpi specifici proteinei de fuziune anti-hMPV în limfa şoarecilor imunizaţi cu vaccinuri ARNm hMPV în ziua 0 (Fig. 2A), ziua 14 (Fig. 2B) şi ziua 35 (Fig. 2C) după imunizare. Şoarecii au fost imunizaţi cu o doză unică (2 µg sau 10 µg) în ziua 0 şi li s-a administrat o doză de rapel (2 µg sau 10 µg) în ziua 21. Anticorpii specifici proteinei de fuziune hMPV au fost detectaţi până la o diluţie de până la 1:10000 a limfei în ziua 35 pentru ambele doze.

Fig. 3A-3C sunt grafice care arată rezultatul izotipării IgG în limfa şoarecilor imunizaţi cu vaccinuri ARNm hMPV. Nivelurile de anticorpi specifici proteinei de fuziune hMPV IgG2a (Fig. 3A) şi IgG1 (Fig. 3B) în limfă sunt măsurate prin ELISA. Fig. 3C arată faptul că vaccinul ARNm cu proteină de fuziune hMPV a indus un răspuns al citokinelor Th1/Th2 mixt cu o înclinaţie către Th1.

Fig. 4 este un grafic care arată neutralizarea *in vitro* a unei tulpini hMPV B2 (TN/91-316) folosind limfe de şoareci imunizaţi cu un vaccin ARNm care codifică proteina de fuziune hMPV. Limfa de şoarece obţinută de la şoareci care au primit o doză de 10 µg sau 2 µg a conţinut anticorpi de neutralizare a hMPV.

Fig. 5A-5C sunt grafice care arată un răspuns al citokinelor Th1 indus de un fond de peptide de fuziune hMPV (15-meri-5O (suprapunere)) în splenocite izolate de la şoareci imunizaţi cu vaccinurile ARNm hMPV. Mediul fără virus a fost folosit ca martor negativ şi a fost inclusă Concanavalina A (ConA, un martor pozitiv pentru stimularea splenocitelor). Citokinele testate au inclus IFN-γ (Fig. 5A), IL-2 (Fig. 5B) şi IL12 (Fig. 5C).

Fig. 6A-6E sunt grafice care prezintă răspunsul citokinelor Th2 indus de un fond de peptide de fuziune hMPV (15-meri-50) în splenocite izolate de la şoareci imunizaţi cu vaccinurile ARNm hMPV. Mediul fără virusuri a fost folosit ca martor negativ şi a fost inclusă, de asemenea, Concanavalina A. Citokinele testate au inclus IL-10 (Fig. 6A), TNF-α (Fig. 6B), IL4 (Fig. 6C), IL-5 (Fig. 6D) şi IL-6 (Fig. 6E).

Fig. 7A-7C sunt grafice care arată răspunsul Th1 indus de virusul hMPV inactivat în splenocite izolate de la şoareci imunizaţi cu vaccinuri ARNm hMPV. Mediul fără virusuri a fost folosit ca martor negativ şi a fost inclusă Concanavalina A. Citokinele testate au inclus IFN-γ (Fig. 7A), IL-2 (Fig. 7B), şi IL-12 (Fig. 7C).

Fig. 8A-8E sunt grafice care arată răspunsul Th2 indus de virusul hMPV inactivat în splenocite izolate de la şoareci imunizaţi cu vaccinuri ARNm hMPV. Mediul fără virusuri a fost folosit ca martor negativ şi a fost inclusă Concanavalina A. Citokinele testate includ IL-10 (Fig. 8A), TNF-α (Fig. 8B), IL4 (Fig. 8C), IL-5 (Fig. 8D) şi IL-6 (Fig. 8E).

Fig. 9A-9B sunt grafice care arată rezultatele experimentelor de provocare pe şobolani de bumbac. Au fost utilizate două doze diferite de vaccinuri ARNm hMPV (doze de 2 µg sau 10 µg) pentru a imuniza şobolanii de bumbac înainte de provocare. Vaccinurile ARNm hMPV au redus titrul viral în plămânul şi nasul şobolanului de bumbac, doza de 10 µg fiind mai eficientă în reducerea titrului viral. Utilizarea unei doze de 10 µg a condus la o protecţie de 100% a plămânului şi la o reducere de ~2 log a titrului viral nazal. Utilizarea unei doze de 2 µg a condus la o reducere de 1 log a titrului viral pulmonar şi la nicio reducere a titrului viral nazal. Vaccinul a fost administrat în ziua 0, iar un rapel a fost administrat în ziua 21.

Fig. 10 este un grafic care arată histopatologia pulmonară a şobolanilor de bumbac cărora li s-au administrat vaccinuri ARNm hMPV. Patologia asociată cu boala amplificată de vaccin nu a fost observată la grupurile imunizate.

Fig. 11 este un grafic care arată titrele de anticorpi de neutralizare a hMPV la şobolani de bumbac cărora li s-au administrat vaccinuri ARNm hMPV (doze de 2 µg sau 10 µg) în zilele 35 şi 42 după imunizare.

Fig. 12 este un grafic care arată încărcătura virală în plămâni si nas la şobolanii de bumbac provocaţi cu o tulpină hMPV/A2 după imunizare cu vaccinurile ARNm indicate (vaccin ARNm hMPV sau vaccin ARNm hMPV/PIV combinat). Şobolanii de bumbac vaccinaţi au prezentat încărcături virale reduse în plămâni si nas după provocare, comparativ cu martorul.

Fig. 13 este un grafic care arată încărcătura virală în plămâni si nas la şobolanii de bumbac provocaţi cu o tulpină PIV3 după imunizare cu vaccinurile ARNm indicate (vaccin ARNm PIV sau vaccin ARNm hMPV/PIV combinat). Şobolanii de bumbac vaccinaţi au prezentat încărcături virale reduse în plămâni si nas după provocare, comparativ cu martorul.

Fig. 14 este un grafic care arată titrele de anticorp de neutralizare a hMPV la şobolani de bumbac cărora li s-au administrat diferite dozaje ale vaccinurilor ARNm hMPV sau ale vaccinurilor ARNm hMPV/PIV combinate în ziua 42 după imunizare. Dozajele vaccinului sunt indicate în Tabelul 9.

Fig. 15 este un grafic care arată titrele de anticorp de neutralizare a PIV3 la şobolani de bumbac cărora li s-au administrat diferite dozaje ale vaccinurilor ARNm PIV sau ale vaccinurilor ARNm hMPV/PIV combinate în ziua 42 după imunizare. Dozajele vaccinului sunt indicate în Tabelul 9.

Fig. 16 este un grafic care arată punctajul histopatologic pulmonar al şobolanilor de bumbac imunizaţi cu vaccinuri ARNm hMPV, vaccinuri ARNm PIV sau vaccinuri ARNm hMPV/PIV combinate, aşa cum este indicat în Tabelul 9. S-a observat o apariţie scăzută a alevolitei şi a pneumoniei interstiţiale, neindicând nicio intensificare dependentă de anticorpi (ADE) a bolilor asociate hMPV.

Fig. 17 este un grafic care prezintă titrele de anticorp de neutralizare a MERS-CoV reciproce la şoareci imunizaţi cu vaccin ARNm împotriva betacoronavirus care codifică proteina Spike MERS-CoV de lungime completă, în zilele 0, 21, 42 şi 56 după imunizare.

Fig. 18 este un grafic care prezintă titrele de anticorp de neutralizare a MERS-CoV reciproce la şoareci imunizaţi cu vaccin ARNm împotriva betacoronavirus care codifică, fie proteina Spike de lungime completă MERS-CoV, fie subunitatea S2 a proteinei Spike. Proteina spike de lungime completă a indus un răspuns imun mai puternic în comparaţie cu subunitatea S2 singură.

Fig. 19A-19C sunt grafice care arată încărcătura virală în nas şi gât, lavajul bronhoalveolar (BAL) sau plămânii iepurilor albi din Noua Zeelandă la 4 zile după provocarea cu MERS-CoV. Iepurii albi din Noua Zeelandă au fost imunizaţi cu o doză de 20 µg (în ziua 0) sau cu două doze de 20 µg (în ziua 0 şi 21) de vaccin ARNm MERS-CoV care codifică proteina Spike de lungime completă înainte de provocare. Fig. 19A arată faptul că două doze de vaccin ARNm MERS-CoV au condus la o reducere de 3 log a încărcăturii virale în nas şi au condus la o protecţie completă în gâtul iepurilor albi din Noua Zeelandă. Fig. 19B arată faptul că două doze de vaccin ARNm MERS-CoV au condus la o reducere de 4 log a încărcăturii virale în BAL la iepurii albi din Noua Zeelandă. Fig. 19C arată faptul că o doză de vaccin ARNm MERS-CoV a condus la o reducere de 2 log a încărcăturii virale, în timp ce două doze de vaccin ARNm MERS-CoV au condus la o reducere de peste 4 log a încărcăturii virale în plămânii iepurilor albi din Noua Zeelandă.

Fig. 20A-20B sunt imagini şi grafice care arată încărcătura virală sau virusul replicat detectat(ă) prin PCR în plămânii iepurilor albi din Noua Zeelandă la 4 zile după provocarea cu MERS-CoV. Iepurii albi din Noua Zeelandă au fost imunizaţi cu o singură doză de 20 µg (în ziua 0, Grupul 1a) de vaccin ARNm MERS-CoV care codifică proteina Spike de lungime completă, două doze de 20 µg (în ziua 0 şi 21, Grupul 1b) de vaccin ARNm MERS-CoV care codifică proteina Spike de lungime completă sau placebo (Grupul 2) înainte de provocare. Fig. 20A arată faptul că două doze de 20 µg din vaccinul ARNm MERS-CoV au redus cu peste 99% (2 log) virusurile din plămânii iepurilor albi din Noua Zeelandă. Fig. 20B arată faptul că grupul de iepuri albi din Noua Zeelandă care a primit 2 doze de vaccin ARNm MERS-CoV de 20 µg nu a avut niciun virus MERS-CoV replicant detectabil în plămânii lor.

Fig. 21 este un grafic care prezintă titrele de anticorp de neutralizare a MERS-CoV la iepurii albi din Noua Zeelandă imunizaţi cu vaccinul ARNm MERS-CoV care codifică proteina Spike de lungime completă. Imunizarea iepurilor albi din Noua Zeelandă a fost efectuată aşa cum este descris în Fig. 21A-21C. Rezultatele arată faptul că două doze de 20 µg de vaccin ARNm MERS-CoV au indus o cantitate semnificativă de anticorpi de neutralizare împotriva MERS-CoV (EC_{50} între 500-1000). Titrul de anticorpi indus de vaccinul ARNm MERS-CoV este de 3-5 ori mai bun decât orice alt vaccin testat în acelaşi model.

DESCRIERE DETALIATĂ SUPLIMENTARĂ

Prezenta dezvăluire furnizează, în unele variante de realizare, vaccinuri care cuprind polinucleotide ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică de betacoronavirus (*de exemplu*, coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), SARS-CoV, coronavirusul uman (HCoV)-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH (New Haven) şi

HCoV-HKU1) (*a se vedea*, *de exemplu*, Esper F. şi colaboratorii Emerging Infectious Diseases, 12(5), 2006; şi Pyrc K. şi colaboratorii Journal of Virology, 81(7):3051-57, 2007). În unele variante de realizare, un vaccin ARN (*adică*, ARNm) cuprinde un adjuvant, cum ar fi un adjuvant de flagelină, aşa cum este furnizat în prezentul document.

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) (*adică*, vaccinul ARN BetaCoV), în unele variante de realizare, pot fi utilizate pentru a induce un răspuns imun echilibrat, cuprinzând atât imunitatea celulară, cât şi cea umorală, fără multe dintre riscurile asociate cu vaccinarea ADN.

Metapneumovirus uman (hMPV)

hMPV are o omologie substanţială cu virusul respirator sinciţial (RSV) în ceea ce priveşte glicoproteinele sale de suprafaţă. Proteina de fuziune hMPV (F) este legată de alte proteine de fuziune ale paramixovirusului şi pare să aibă regiuni omoloage care pot avea funcţii similare. Secvenţa de aminoacizi a proteinei de fuziune hMPV conţine caracteristici specifice altor proteine F ale paramixovirusului, inclusiv un situs de clivare presupus şi potenţiale situsuri de glicozilare N-legate. Proteinele de fuziune ale paramixovirusului sunt sintetizate ca precursori inactivi (F0) care sunt clivaţi de proteazele celulei gazdă în domeniile F1 şi F2 active la fuziune din punct de vedere biologic (*a se vedea*, *de exemplu*, Cseke G. şi colaboratorii Journal of Virology 2007;81(2):698-707), hMPV are un situs de clivaj presupus, spre deosebire de cele două situsuri stabilite pentru RSV F şi împarte doar 34% identitate de secvenţă de aminoacizi cu RSV F. F2 este extracelular şi disulfură legată de F1. Proteinele de fuziune sunt glicoproteine de tip I existente ca trimeri, cu două domenii de repetare a heptadei 4-3 la regiunile N- şi C-terminale ale proteinei (HR1 şi HR2), care formează elice alfa super răsucite. Aceste super răsuciri devin alăturate într-un mod antiparalel atunci când proteina suferă o schimbare conformaţională în stare de fuziune. Există o peptidă de fuziune hidrofobă N lângă repetarea heptadei N-terminală, despre care se crede că se inserează în membrana celulei ţintă, în timp ce asocierea repetărilor heptadei aduce domeniul transmembranar în apropiere, inducând fuziunea membranei (*a se vedea*, *de exemplu*, Baker, KA şi colaboratorii Mol. Cell 1999;3:309-319).

Acest mecanism a fost propus pentru o serie de virusuri diferite, inclusiv RSV, virusul gripal şi virusul imunodeficienţei umane. Proteinele de fuziune sunt determinanţi antigenici majori pentru toate paramixovirusurile cunoscute şi pentru alte virusuri care au proteine de fuziune similare, cum ar fi virusul imunodeficienţei umane, virusul gripal şi virusul Ebola.

Virusul paragripal uman de tip 3 (PIV3)

Virusurile paragripale aparţin familiei *Paramyxoviridae*. Acestea sunt virusuri anvelopate cu un genom ARN monocatenar cu sens negativ. Virusurile paragripale aparţin subfamiliei *Paramyxoviridae*, care este subdivizată în trei genuri: Respirovirus (PIV-1, PIV-3 şi virusul Sendai (SeV)), Rubulavirus (PIV-2, PIV-4 şi virusul oreionului) şi Morbillivirus (virusul rujeolei, virusul pestei bovine şi virusul maladiei Carre (CDV)). Genomul lor, o moleculă ARN cu sens negativ cu lungime de ~15 500 nucleotide, codifică două glicoproteine de anvelopă, hemaglutinină-neuraminidaza (HN), proteina de fuziune (F sau F0), care este clivată în subunităţi F1 şi F2, o proteină de matrice (M), o proteină de nucleocapsidă (N) şi câteva proteine nestructurale, inclusiv replicaza virală (L). Toate virusurile paragripale, cu excepţia PIV-1, exprimă o proteină V nestructurală care blochează semnalizarea IFN în celula infectată şi acţionează, prin urmare, ca un factor de virulenţă (*a se vedea*, *de exemplu*, Nishio M şi colaboratorii J Virol. 2008;82(13):6130-38).

Hemaglutinină-neuraminidaza (HN) PIV3, o proteină structurală, se găseşte pe învelişul viral, unde este necesară pentru ataşare şi intrare în celule. Aceasta recunoaşte şi se leagă de receptorii care conţin acid sialic de pe suprafaţa celulei gazdă. Ca neuroaminidază, HN elimină acidul sialic din particulele de virus, prevenind auto-agregarea virusului şi promovând răspândirea eficientă a virusului. Mai mult, HN promovează activitatea proteinei de fuziune (F sau F0), contribuind la pătrunderea în suprafaţa celulei gazdă.

Proteina de fuziune PIV3 (PIV3 F) este situată pe anvelopa virală, unde facilitează fuziunea virală şi intrarea în celule. Proteina F este iniţial inactivă, dar clivajul proteolitic conduce la formele sale active, F1 şi F2, care sunt legate prin legături disulfurice. Acest lucru se întâmplă atunci când proteina HN îşi leagă receptorul pe suprafaţa celulei gazdă. În timpul fazelor incipiente ale infecţiei, glicoproteina F mediază penetrarea celulei gazdă prin fuziunea anvelopei virale cu membrana plasmatică. În etapele

ulterioare ale infecţiei, proteina F facilitează fuziunea celulelor infectate cu celulele alăturate neinfectate, ceea ce conduce la formarea unui sinciţiu şi răspândirea infecţiei.

Proteina de matrice (M) PIV3 se găseşte în anvelopa virală şi ajută la ansamblul viral. Aceasta interacţionează cu nucleocapsida şi glicoproteinele anvelopă, unde facilitează înmugurirea virusurilor descendente prin interacţiunile sale cu situsurile specifice de pe coada citoplasmatică a glicoproteinelor virale şi a nucleocapsidei. Aceasta joacă, de asemenea, un rol în transportul componentelor virale la situsul de înmugurire.

Fosfoproteina (P) PIV3 şi proteina de polimerază mare PIV3 (L) se găsesc în nucleocapsidă, unde fac parte din complexul ARN-polimerază. Proteina L, o ARN-polimerază dependentă de ARN viral, facilitează transcripţia genomică, în timp ce ribozomii celulei gazdă traduc ARNm-ul viral în proteine virale.

PIV3 V este o proteină nestructurală care blochează semnalizarea IFN în celula infectată, acţionând, prin urmare, ca un factor de virulenţă.

Nucleoproteina (N) PIV3 încapsidează genomul într-un raport de 1 N la 6 ribonucleotide, protejându-l de nucleaze. Nucleocapsida (NC) are o structură elicoidală. ARN-ul genomic încapsidat este denumit NC şi serveşte ca matriţă pentru transcripţie şi replicare. În timpul replicării, încapsidarea de către PIV3 N este cuplată cu sinteza ARN şi toţi produşii replicativi sunt rezistenţi la nucleaze. PIV3 N se homo-multimerizează pentru a forma nucleocapsida şi se leagă de ARN-ul genomic viral. PIV3 N leagă proteina P şi astfel poziţionează polimeraza pe matriţă.

Virusul respirator sinciţial (RSV)

RSV este un virus ARN monocatenar cu sens negativ din genul *Pneumovirinae*. Virusul este prezent în cel puţin două subgrupe antigenice, cunoscute sub numele de Grupa A şi Grupa B, care rezultă în principal din diferenţele dintre glicoproteinele G de suprafaţă. Două glicoproteine de suprafaţă RSV - G şi F- mediază ataşarea cu şi ataşarea la celulele epiteliului respirator. Glicoproteinele de suprafaţă F mediază coalescenţa celulelor învecinate. Acest lucru are ca rezultat formarea celulelor sinciţiale. RSV este cea mai frecventă cauză a bronşiolitei. Majoritatea adulţilor infectaţi dezvoltă simptome uşoare asemănătoare răcelii, cum ar fi congestie, febră scăzută şi respiraţie şuierătoare. Sugarii şi copiii mici pot suferi simptome mai severe, cum ar fi bronşiolita şi pneumonia. Boala se poate transmite de la om la om prin contactul cu secreţiile respiratorii.

Genomul RSV codifică cel puţin trei glicoproteine de suprafaţă, inclusiv F, G şi SH, patru proteine de nucleocapsidă, inclusiv L, P, N şi M2 şi o proteină de matrice, M. Glicoproteina F direcţionează penetrarea virală prin fuziune între virion şi membrana gazdă. Glicoproteina G este o glicoproteină transmembranară de tip II şi este principala proteină de ataşare. SH este o proteină membranară integrală scurtă. Proteina de matrice M se găseşte în stratul interior al stratului dublu lipidic şi ajută la formarea virionului. Proteinele de nucleocapsidă L, P, N şi M2 modulează replicarea şi transcripţia genomului RSV. Se crede faptul că glicoproteina G leagă şi stabilizează particulele virale la suprafaţa celulelor epiteliale bronşice, în timp ce glicoproteina F interacţionează cu glicozaminoglicanii celulari pentru a media fuziunea şi livrarea conţinutului de virion RSV în celula gazdă (Krzyzaniak MA şi colaboratorii PLoS Pathog 2013;9(4)).

Virusul rujeolei (MeV)

Investigaţiile epidemiologice moleculare şi supravegherea virologică contribuie în special la controlul şi prevenirea rujeolei. Aproape jumătate din decesele cauzate de rujeolă din întreaga lume au loc în India, dar datele de supraveghere virologică sunt incomplete pentru multe regiuni ale ţării. Studiile anterioare au documentat prezenţa virusului rujeolei de genotipurile D4, D7 şi D8 în India, iar genotipurile D5, D9, D11, H1 şi G3 au fost detectate în ţările vecine. Recent, genotipul MeV B3 a fost detectat în India (Kuttiatt VS şi colaboratorii Emerg Infect Dis. 2014;20(10): 1764-66).

Complexul glicoproteic al paramixovirusurilor mediază legarea receptorilor şi fuziunea membranei. În special, proteina de fuziune (F) MeV execută fuziunea membranei, după legarea receptorului de către proteina hemaglutinină (HA) (Muhlebach MD *şi colaboratorii* Journal of Virology 2008; 82(22):11437-45). Gena MeV P codifică trei proteine: P, un cofactor esenţial al polimerazei, şi V şi C, care au funcţii multiple, dar nu sunt strict necesare pentru propagarea virală în celulele cultivate. V

împarte domeniul amino-terminal cu P, dar are un domeniu carboxil-terminal de legare a zincului, în timp ce C este tradus dintr-un cadru de citire suprapus. Proteina C MeV este un factor de infectare. În timpul replicării, proteina P leagă proteinele nucleocapsidelor monomerice (N) primite cu domeniul său amino-terminal şi le poziţionează pentru asamblare în ribonucleocapsida în curs de dezvoltare. Domeniul amino-terminal al proteinei P este desfăşurat nativ (Deveaux P şi colaboratorii Journal of Virology 2004;78(21):11632-40).

***Betacoronavirusuri* (BetaCoV)**

MERS-CoV. MERS-CoV este un virus ARN monocatenar cu sens pozitiv din genul *Betacoronavirus.* Genomii sunt clasificaţi filogenetic în două clade, clada A şi clada B. Aceştia au un tropism puternic pentru celulele epiteliale bronşice neciliate, evită răspunsul imun înnăscut şi antagonizează producţia de interferon (IFN) în celulele infectate. Dipeptil peptidaza 4 (DDP4, cunoscută şi sub numele de CD26) a fost identificată ca un receptor celular funcţional pentru MERS-COV. Activitatea sa enzimatică nu este necesară pentru infecţie, deşi secvenţa sa de aminoacizi este foarte conservată între specii şi este exprimată în epiteliul bronşic uman şi în rinichi. Majoritatea persoanelor infectate dezvoltă boli respiratorii acute severe, inclusiv febră, tuse şi dificultăţi de respiraţie, iar virusul poate fi fatal. Boala se poate transmite printre oameni, în general printre cei aflaţi în contact apropiat.

Genomul MERS-CoV codifică cel puţin patru proteine accesorii unice, cum ar fi 3, 4a, 4b şi 5, două proteine replicază (cadru de citire deschis 1a şi 1b) şi patru proteine structurale majore, inclusiv spike (S), anvelopă (E), nucleocapsidice (N) şi membranare (M) (Almazan F şi colaboratorii MBio 2013;4(5):e00650-13). Proteinele accesorii joacă roluri neesenţiale în replicarea MERS-CoV, dar sunt probabil proteine structurale sau antagonişti ai interferonului, modulând eficienţa replicării in vivo şi/sau patogeneza, ca în cazul SARS-CoV (Almazan F şi colaboratorii MBio 2013;4(5):e00650-13; Totura AL şi colaboratorii Curr Opin Virol 2012;2(3):264-75; Scobey T şi colaboratorii Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(40):16157-62). Celelalte proteine ale MERS-CoV menţin funcţii diferite în replicarea virusului. Proteina E, de exemplu, implică virulenţă, iar deleţia genei E-codificatoare are ca rezultat virusuri competente pentru replicare şi virusuri defective cu privire la propagare sau virusuri atenuate (Almazan F şi colaboratorii MBio 2013;4(5):e00650-13), Proteina S este, în special, esenţială în medierea legării virusului la celulele care exprimă receptorul dipeptidil peptidaza-4 (DPP4) prin domeniul de legare la receptor (RBD) în subunitatea S1, în timp ce subunitatea S2 mediază ulterior intrarea virusului prin fuziunea membranelor de virus şi celule ţintă (Li F. J Virol 2015;89(4):1954-64; Raj VS şi colaboratorii Nature 2013;495(7440):251-4).

În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) care codifică proteina S. În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) care codifică subunitatea S1 a proteinei S. În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) care codifică subunitatea S2 a proteinei S.

În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 şi/sau S2), proteina E, proteina N şi proteina M.

În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 şi/sau S2) şi proteina E. În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 şi/sau S2) şi proteina N. În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 şi/sau S2) şi proteina M.

În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 şi/sau S2), proteina E şi proteina M. În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 şi/sau S2), proteina E şi proteina N. În unele variante de realizare, un vaccin MERS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 şi/sau S2), proteina M şi proteina N.

Un vaccin MERS-CoV poate cuprinde, de exemplu, cel puţin o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică MERS-CoV

identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 24-38 sau 33 (Tabelul 11; a se vedea, de asemenea, secvențele de aminoacizi din Tabelul 12).

Un vaccin MERS-CoV poate cuprinde, de exemplu, cel puțin o polinucleotidă ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) codificată de un acid nucleic (de exemplu, ADN) identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 20-23 (Tabelul 10).

Prezenta dezvăluire nu este limitată de o anumită tulpină de MERS-CoV. Tulpina de MERS-CoV utilizată într-un vaccin poate fi orice tulpină de MERS-CoV. Exemple nelimitative de tulpini de MERS-CoV pentru utilizare în conformitate cu prezentul document includ Riyadh_14_2013, și 2cEMC/2012, Hasa_1_2013.

SARS-CoV. Genomul SARS-CoV include un singur ARN cu catenă pozitivă, care are o lungime de aproximativ 29.700 de nucleotide. Organizarea generală a genomului SARS-CoV este similară cu cea a altor coronavirusuri. Genomul de referință include 13 gene, care codifică cel puțin 14 proteine. Două cadre de citire suprapuse (ORF) mari cuprind 71% din genom. Restul are 12 ORF-uri potențiale, inclusiv gene pentru proteinele structurale S (spike), E (anvelopă mică), M (membranară) și N (nucleocapsidică). Alte ORF-uri potențiale codifică polipeptide unice presupuse specifice SARS-CoV, cărora le lipsește o asemănare evidentă a secvenței cu proteinele cunoscute. O analiză detaliată a genomului SARS-CoV a fost publicată în J Mol Biol 2003; 331: 991-1004.

În unele variante de realizare, un vaccin SARS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică ARNm) care codifică proteina S (S, S1 și/sau S2), proteina E, proteina N și proteina M.

În unele variante de realizare, un vaccin SARS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 și/sau S2) și proteina E. În unele variante de realizare, un vaccin SARS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 și/sau S2) și proteina N. În unele variante de realizare, un vaccin SARS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 și/sau S2) și proteina M.

În unele variante de realizare, un vaccin SARS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 și/sau S2), proteina E și proteina M. În unele variante de realizare, un vaccin SARS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 și/sau S2), proteina E și proteina N. În unele variante de realizare, un vaccin SARS-CoV conform prezentei dezvăluiri cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică proteina S (S, S1 și/sau S2), proteina M și proteina N.

Un vaccin SARS-CoV poate cuprinde, de exemplu, cel puțin o polinucleotidă ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puțin o polipeptidă antigenică SARS-CoV identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 29, 32 sau 34 (Tabelul 11; a se vedea, *de asemenea*, secvențele de aminoacizi din Tabelul 12).

Prezenta dezvăluire nu este limitată de o anumită tulpină de SARS-CoV. Tulpina de SARS-CoV utilizată într-un vaccin poate fi orice tulpină de SARS-CoV.

HCoV-OC43. Coronavirusul uman OC43 este un virus ARN monocatenar anvelopat, cu sens pozitiv, din specia *Betacoronavirus-1* (genul *Betacoronavirus,* subfamilia *Coronavirinae,* familia *Coronaviridae,* ordinul *Nidovirales*). Patru genotipuri HCoV-OC43 (de la A până la D), au fost identificate cu genotipul D care, cel mai probabil, rezultă din recombinare. Secvențierea completă a genomului a două tulpini de genotip C și D și analiza bootscan arată evenimente de recombinare între genotipurile B și C în generarea genotipului D. Din 29 de tulpini identificate, niciuna nu aparține genotipului A mai vechi. Alături de HCoV-229E, o specie din genul *Alfacoronavirus*, HCoV-OC43 sunt printre virusurile cunoscute care provoacă răceala comună. Ambele virusuri pot provoca infecții severe ale tractului respirator inferior, inclusiv pneumonie la sugari, vârstnici și persoane imunocompromise, cum ar fi cele supuse chimioterapiei și cele cu HIV-SIDA.

HCoV-HKU1. Coronavirusul uman HKU1 (HCoV-HKU1) este un virus ARN monocatenar cu sens pozitiv, cu gena HE, care îl deosebește ca grup 2 sau betacoronavirus. A fost descoperit în ianuarie 2005 la doi pacienți din Hong Kong. Genomul HCoV-HKU1 este un ARN poliadenilat cu 29.926 de nucleotide. Conținutul GC este 32%, cel mai scăzut dintre toate coronavirusurile cunoscute. Organizarea

genomului este aceeaşi cu cea a altor coronavirusuri din grupul II, cu ordinul genelor caracteristice 1a, 1b, HE, S, E, M şi N. Mai mult decât atât, genele proteice accesorii sunt prezente între genele S şi E (ORF4) şi la poziţia genei N (ORF8). TRS este probabil localizată în secvenţa MUCUAAAC, care precede fiecare ORF, cu excepţia lui E. Ca şi în cazul virusului sialodacrioadenitei şi al virusului hepatitei la şoarece (MHV), translaţia proteinei E are loc posibil printr-un situs de intrare ribozomal intern. Regiunea 3' netranslatată conţine o structură de buclă-stem prezisă imediat în aval de N ORF (poziţia nucleotidei de la 29647 până la 29711). Mai în aval, o structură pseudonod este prezentă în poziţia nucleotidei de la 29708 până la 29760. Ambele structuri ARN sunt conservate în coronavirusuri din grupul II şi sunt critice pentru replicarea virusului.

HCoV-NL63. Genomul ARN al coronavirusului uman NL63 (HCoV-NL63) este de 27.553 de nucleotide, cu o coadă poli(A) (Fig. 1). Cu un conţinut GC de 34%, HCoV-NL63 are unul dintre cele mai scăzute conţinuturi de GC dintre coronavirusuri, pentru care conţinutul de GC variază de la 32 până la 42%. Regiunile netranslatate ale nucleotidelor 286 şi 287 sunt prezente la extremităţile terminale 5' şi respectiv 3'. Genele despre care se prevede că codifică proteinele S, E, M şi N se găsesc în partea 3' a genomului HCoV-NL63. Gena HE, care este prezentă în unele coronavirusuri din grupul II, este absentă şi există doar o singură proteină accesorie monocistronică ORF (ORF3) situată între genele S şi E. ARNm-urile subgenomice sunt generate pentru toate ORF-urile (S, ORF3, E, M şi N), iar secvenţa centrală a TRS a HCoV-NL63 este definită ca AACUAAA. Această secvenţă este situată în amonte de fiecare ORF, cu excepţia E ORF, care conţine secvenţa centrală suboptimală AACUAUA. Interesant este faptul că o secvenţă de 13 nucleotide cu omologie perfectă cu secvenţa lider este situată în amonte de E TRS suboptimală. Alinierea acestei secvenţe de 13 nucleotide la secvenţa lider poate acţiona ca un mecanism compensator pentru interacţiunea lider-TRS/corp-TRS afectată.

HCoV-229E. Coronavirusul uman 229E (HCoV-229E) este o specie de virus ARN monocatenar, cu sens pozitiv, din genul Alfacoronavirus din subfamilia Coronavirinae, din familia Coronaviridae, din ordinul Nidovirales. Alături de coronavirusul uman OC43, este responsabil pentru răceala comună. HCoV-NL63 şi HCoV-229E sunt două dintre cele patru coronavirusuri umane care circulă în întreaga lume. Aceste două virusuri sunt unice în relaţia lor unul faţă de celălalt. Din punct de vedere filogenetic, virusurile sunt mai strâns înrudite unul cu celălalt, decât cu orice alt coronavirus uman, dar au o identitate a secvenţei de doar 65%. Mai mult, virusurile folosesc receptori diferiţi pentru a intra în celula lor ţintă. HCoV-NL63 este asociat cu crupul la copii, în timp ce toate semnele sugerează faptul că virusul cauzează probabil răceala comună la adulţii sănătoşi. HCoV-229E este un virus al răcelii comune dovedit la adulţii sănătoşi, aşa că este probabil ca ambele virusuri să inducă simptome comparabile la adulţi, chiar dacă modul lor de infectare diferă (HCoV-NL63 şi HCoV-229E sunt două dintre cele patru coronavirusuri umane care circulă în întreaga lume). Aceste două virusuri sunt unice în relaţia lor unul faţă de celălalt. Din punct de vedere filogenetic, virusurile sunt mai strâns înrudite unul cu celălalt, decât cu orice alt coronavirus uman, dar au o identitate a secvenţei de doar 65%. Mai mult, virusurile folosesc receptori diferiţi pentru a intra în celula lor ţintă. HCoV-NL63 este asociat cu crupul la copii, în timp ce toate semnele sugerează faptul că virusul cauzează probabil răceala comună la adulţii sănătoşi. HCoV-229E este un virus al răcelii comune dovedit la adulţii sănătoşi, aşa că este probabil ca ambele virusuri să inducă simptome comparabile la adulţi, chiar dacă modul lor de infectare diferă (Dijkman R. şi colaboratorii J Formos Med Assoc. 2009 Apr;108(4):270-9).

Vaccinuri combinate

Variantele de realizare a prezentei dezvăluiri furnizează, de asemenea, vaccinuri ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) combinate. Un "vaccin ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) combinat" conform prezentei dezvăluiri se referă la un vaccin care cuprinde cel puţin o polinucleotidă (de exemplu, cel puţin 2, 3, 4 sau 5 polinucleotide) ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică o combinaţie a oricăror două sau mai multe (sau toate) polipeptide antigenice selectate dintre polipeptidele antigenice hMPV, polipeptidele antigenice PIV3, polipeptidele antigenice RSV, polipeptidele antigenice MeV şi polipeptidele antigenice BetaCoV (de exemplu, selectate dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1). În cadrul invenţiei, cel puţin o polinucleotidă ARNm codifică cel puţin o polipeptidă antigenică BetaCoV.

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică hMPV, o polipeptidă antigenică PIV3, o polipeptidă antigenică RSV, o polipeptidă antigenică MeV şi o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică hMPV și o polipeptidă antigenică BetaCoV.

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică PIV3 și o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică RSV și o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică MeV și o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică hMPV, o polipeptidă antigenică PIV3, o polipeptidă antigenică RSV și o polipeptidă antigenică BetaCoV (*de exemplu*, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică hMPV, o polipeptidă antigenică PIV3, o polipeptidă antigenică MeV și o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică hMPV, o polipeptidă antigenică RSV, o polipeptidă antigenică MeV și o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică PIV3, o polipeptidă antigenică RSV, o polipeptidă antigenică MeV și o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică hMPV, o polipeptidă antigenică PIV3 și o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică hMPV, o polipeptidă antigenică RSV și o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică hMPV, o polipeptidă antigenică MeV și o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (adică, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică PIV3, o polipeptidă

antigenică RSV şi o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1).

În unele variante de realizare, un vaccin ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) combinat cuprinde o polinucleotidă ARN (adică, ARNm) care codifică o polipeptidă antigenică RSV, o polipeptidă antigenică MeV şi o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1).

Alte vaccinuri ARN (adică ARNm) împotriva virusului respirator combinate sunt cuprinse în prezenta dezvăluire,

S-a descoperit faptul că vaccinurile ARNm descrise în prezentul document sunt superioare vaccinurilor actuale din mai multe puncte de vedere. În primul rând, livrarea nanoparticulei lipidice (LNP) este superioară altor formulări, inclusiv o abordare pe bază de protamină descrisă în literatură şi nu sunt necesari adjuvanţi suplimentari. Utilizarea LNP-urilor permite livrarea eficientă a vaccinurilor ARNm modificate chimic sau nemodificate. În plus, s-a demonstrat în prezentul document faptul că atât vaccinurile ARNm formulate cu LNP modificate, cât şi cele nemodificate au fost superioare vaccinurilor convenţionale într-o măsură semnificativă. În unele variante de realizare, vaccinurile cu ARNm conform invenţiei sunt superioare vaccinurilor convenţionale cu un factor de cel puţin 10 ori, 20 de ori, 40 de ori, 50 de ori, 100 de ori, 500 de ori sau 1.000 de ori.

Deşi s-au făcut încercări de a produce vaccinuri ARN funcţionale, inclusiv vaccinuri ARNm şi vaccinuri ARN cu autoreplicare, eficacitatea terapeutică a acestor vaccinuri ARN nu a fost încă pe deplin dovedită. Destul de surprinzător, inventatorii au descoperit, în conformitate cu aspectele invenţiei, o clasă de formulări pentru administrarea de vaccinuri ARNm in vivo, care are ca rezultat răspunsuri imune semnificativ îmbunătăţite, şi în multe privinţe sinergice, incluzând generarea sporită de antigen şi producţia de anticorpi funcţionali cu capacitate de neutralizare. Aceste rezultate pot fi obţinute chiar şi atunci când sunt administrate doze semnificativ mai mici de ARNm în comparaţie cu dozele de ARNm utilizate în alte clase de formulări pe bază de lipide. Formulările conform invenţiei au demonstrat răspunsuri imune in vivo neaşteptate semnificative, suficiente pentru a stabili eficacitatea vaccinurilor ARNm funcţionale ca agenţi profilactici şi terapeutici. În plus, vaccinurile ARN cu autoreplicare se bazează pe căile de replicare virală pentru a livra suficient ARN unei celule pentru a produce un răspuns imunogen. Formulările conform invenţiei nu necesită replicare virală pentru a produce suficientă proteină, pentru a avea ca rezultat un răspuns imun puternic. Astfel, ARNm-urile conform invenţiei nu sunt ARN cu autoreplicare şi nu includ componente necesare pentru replicarea virală.

Invenţia implică, în unele aspecte, descoperirea surprinzătoare conform căreia formulările de nanoparticule lipidice (LNP) îmbunătăţesc semnificativ eficacitatea vaccinurilor ARNm, inclusiv a vaccinurilor ARNm modificate chimic şi nemodificate. Eficacitatea vaccinurilor ARNm formulate în LNP a fost examinată in vivo folosind mai mulţi antigeni distincţi. Rezultatele prezentate în prezentul document demonstrează eficacitatea superioară neaşteptată a vaccinurilor ARNm formulate în LNP faţă de alte vaccinuri disponibile comercial.

În plus faţă de furnizarea unui răspuns imun îmbunătăţit, formulările conform invenţiei generează un răspuns imun mai rapid cu mai puţine doze de antigen decât alte vaccinuri testate. Formulările de ARNm-LNP conform invenţiei produc, de asemenea, răspunsuri imune mai bune din punct de vedere cantitativ şi calitativ decât vaccinurile formulate într-un alt purtător.

Datele descrise în prezentul document demonstrează faptul că formulările conform invenţiei au produs îmbunătăţiri semnificative neaşteptate comparativ cu vaccinurile antigenice existente. În plus, formulările ARNm-LNP conform invenţiei sunt superioare altor vaccinuri, chiar şi atunci când doza de ARNm este mai mică decât în alte vaccinuri.

Două doze de 20 µg de vaccin ARNm LNP MERS-CoV au redus semnificativ încărcătura virală şi au indus o cantitate semnificativă de anticorpi de neutralizare împotriva MERS-CoV (EC_{50} între 500-1000). Titrul de anticorpi indus de vaccinul ARNm MERS-CoV a fost de 3-5 ori mai bun decât în cazul oricăror alte vaccinuri testate pe acelaşi model.

LNP utilizată în studiile descrise în prezentul document a fost utilizată anterior pentru a livra ARNsi în diferite modele animale, precum şi la oameni. Având în vedere observaţiile făcute în asociere cu livrarea ARNsi a formulărilor LNP, faptul că LNP este utilă în vaccinuri este destul de surprinzător. S-a observat faptul că livrarea terapeutică a ARNsi formulat în LNP determină un răspuns inflamator

nedorit asociat cu un răspuns IgM tranzient, conducând obişnuit la o reducere a producţiei de antigen şi la un răspuns imun compromis. Spre deosebire de constatările observate cu ARNsi, în prezentul document se demonstrează faptul că formulările de ARNm LNP conform invenţiei generează niveluri de IgG îmbunătăţite, suficiente pentru metode profilactice şi terapeutice, mai degrabă decât răspunsuri IgM tranziente.

Acizi nucleici/Polinucleotide

Vaccinurile împotriva virusului respirator, aşa cum sunt furnizate în prezentul document, cuprind cel puţin o polinucleotidă (una sau mai multe polinucleotide) de acid ribonucleic (ARN) (*cu alte cuvinte*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică BetaCoV (de exemplu, selectată dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1) Sintagma "acid nucleic" include orice compus şi/sau substanţă care cuprinde un polimer de nucleotide (monomer nucleotidic). Aceşti polimeri sunt denumiţi polinucleotide. Astfel, sintagmele "acid nucleic" şi "polinucleotidă" sunt utilizaţi interschimbabil.

Acizii nucleici pot fi sau pot include, de exemplu, acizi ribonucleici (ARN-uri), acizi dezoxiribonucleici (ADN-uri), acizi nucleici treozici (TNA-uri), acizi gliconucleici (GNA-uri), acizi nucleici peptidici (PNA-uri), acizi nucleici blocaţi (LNA-uri, inclusiv LNA având o configuraţie β-D-ribo, α-LNA având o configuraţie α-L-ribo (un diastereomer al LNA), 2'-amino-LNA având o funcţionalizare 2'-amino şi 2'-amino-α-LNA având o funcţionalizare 2'-amino), acizi nucleici etilenici (ENA), acizi nucleici ciclohexenilici (CeNA) sau himere sau combinaţii ale acestora.

Polinucleotidele conform prezentei invenţii funcţionează ca ARN mesager (ARNm). "ARN mesager" (ARNm) se referă la orice polinucleotidă care codifică o (cel puţin o) polipeptidă (un polimer de aminoacizi care apare natural, care apare nenatural sau modificat) şi poate fi tradusă pentru a produce polipeptida codificată *in vitro, in vivo, in situ* sau *ex vivo*. Persoana de specialitate în domeniu va aprecia faptul că, cu excepţia cazului în care se menţionează altfel, secvenţele de polinucleotide prezentate în prezenta cerere vor enumera "T"-uri într-o secvenţă reprezentativă de ADN, dar în cazul în care secvenţa reprezintă ARN (de exemplu, ARNm), "T"-urile ar fi înlocuite cu "U"-uri. Astfel, oricare dintre polinucleotidele ARN codificate de un ADN identificat printr-un anumit număr de identificare a secvenţei poate cuprinde, de asemenea, secvenţa de ARN (*de exemplu*, ARNm) corespunzătoare codificată de ADN, în care fiecare "T" al secvenţei de ADN este înlocuit cu "U."

Componentele de bază ale unei molecule de ARNm includ obişnuit cel puţin o regiune de codificare, o regiune netranslatată (UTR) 5', o UTR 3', un capac 5' şi o coadă poli-A. Polinucleotidele conform prezentei dezvăluiri pot funcţiona ca ARNm, dar se pot distinge de ARNm-ul de tip sălbatic prin caracteristicile lor de proiectare funcţionale şi/sau structurale, care servesc la depăşirea problemelor existente în ceea ce priveşte exprimarea eficientă a polipeptidelor cu ajutorul terapiei bazate pe acizi nucleici.

În unele variante de realizare, o polinucleotidă ARN a unui vaccin ARN (adică, ARNm) codifică 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 4-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-10, 7-9, 7-8, 8-10, 8-9 sau 9-10 polipeptide antigenice. În unele variante de realizare, o polinucleotidă ARN (adică ARNm) a unui vaccin împotriva virusului respirator codifică cel puţin 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 sau 100 de polipeptide antigenice. În unele variante de realizare, o polinucleotidă ARN (adică ARNm) a unui vaccin împotriva virusului respirator codifică cel puţin 100 sau cel puţin 200 de polipeptide antigenice. În unele variante de realizare, o polinucleotidă ARN a unui vaccin împotriva virusului respirator codifică 1-10, 5-15, 10-20,15-25, 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 1-50, 1-100, 2-50 sau 2-100 de polipeptide antigenice.

Polinucleotidele conform prezentei dezvăluiri, în unele variante de realizare, sunt optimizate prin codoni. Metodele de optimizare prin codoni sunt cunoscute în domeniu şi pot fi utilizate în conformitate cu prezentul document. Optimizarea prin codoni, în unele variante de realizare, poate fi utilizată pentru a potrivi frecvenţele codonilor în organismele ţintă şi gazdă pentru a asigura o pliere adecvată; pentru a influenţa conţinutul de GC, pentru a creşte stabilitatea ARNm sau pentru a reduce structurile secundare; pentru a minimiza codonii repetaţi în tandem sau ciclurile de baze care pot afecta construcţia sau exprimarea genei; pentru a personaliza regiunile de control transcripţional şi translaţional; pentru a insera sau elimina secvenţe de trafic proteic; pentru a elimina/adăuga situsuri de modificare post-translaţie în proteinele codificate (de exemplu, situsuri de glicozilat); pentru a adăuga, elimina sau amesteca domenii proteice; pentru a insera sau elimina situsurile de restricţie; pentru a modifica situsurile de legare a

ribozomului şi situsurile de degradare a ARNm; pentru a ajusta ratele de translaţie, pentru a permite diferitelor domenii ale proteinei să se plieze corespunzător; sau pentru a reduce sau elimina structurile secundare problematice din polinucleotidă. Instrumentele, algoritmii şi serviciile de optimizare prin codoni sunt cunoscute în domeniu, exemplele nelimitative includ servicii de la GeneArt (Life Technologies), DNA2.0 (Menlo Park CA) şi/sau metode proprii. În unele variante de realizare, secvenţa cadrului de citire deschis (ORF) este optimizată utilizând algoritmi de optimizare.

În unele variante de realizare, o secvenţă optimizată prin codoni are mai puţin de 95% identitate de secvenţă, mai puţin de 90% identitate de secvenţă, mai puţin de 85% identitate de secvenţă, mai puţin de 80% identitate de secvenţă sau mai puţin de 75% identitate de secvenţă cu o secvenţă care apare natural sau de tip sălbatic (de exemplu, o secvenţă de ARNm care apare natural sau de tip sălbatic, care codifică o polipeptidă sau o proteină de interes (de exemplu, o proteină antigenică sau o polipeptidă antigenică)).

În unele variante de realizare, o secvenţă optimizată prin codoni are o identitate de secvenţă între 65% şi 85% (de exemplu, între aproximativ 67% şi aproximativ 85% sau între aproximativ 67% şi aproximativ 80%) cu o secvenţă care apare natural sau o secvenţă de tip sălbatic (de exemplu, o secvenţă de ARNm care apare natural sau de tip sălbatic, care codifică o polipeptidă sau o proteină de interes (de exemplu, o proteină sau o polipeptidă antigenică)). În unele variante de realizare, o secvenţă optimizată prin codoni are o identitate de secvenţă între 65% şi 75% sau de aproximativ 80% cu o secvenţă care apare natural sau o secvenţă de tip sălbatic (de exemplu, o secvenţă de ARNm care apare natural sau de tip sălbatic, care codifică o polipeptidă sau o proteină de interes (de exemplu, o proteină sau o polipeptidă antigenică)).

În unele variante de realizare, un ARN (adică, ARNm) optimizat prin codoni poate fi, de exemplu, unul în care nivelurile de G/C sunt îmbunătăţite. Conţinutul de G/C al moleculelor de acid nucleic poate influenţa stabilitatea ARN-ului. ARN-uri având o cantitate crescută de resturi de guanină (G) şi/sau citozină (C) pot fi mai stabile din punct de vedere funcţional decât acizii nucleici care conţin o cantitate mare de nucleotide adenină (A) şi timină (T) sau uracil (U). WO02/098443 dezvăluie o compoziţie farmaceutică care conţine un ARNm stabilizat prin modificări de secvenţă în regiunea translatată. Ca urmare a degenerării codului genetic, modificările funcţionează prin înlocuirea codonilor existenţi cu cei care promovează o mai mare stabilitate a ARN-ului fără a modifica aminoacidul rezultat. Abordarea este limitată la regiunile de codificare ale ARN.

Antigeni/Polipeptide antigenice

În unele variante de realizare, o polipeptidă antigenică (adică, o polipeptidă antigenică BetaCoV) are o lungime mai mare de 25 de aminoacizi şi mai scurtă de 50 de aminoacizi. Polipeptidele includ produşi genici, polipeptide care apar natural, polipeptide sintetice, omologi, ortologi, paralogi, fragmente şi alţi echivalenţi, variante şi analogi ai celor de mai sus. O polipeptidă poate fi o singură moleculă sau poate fi un complex multimolecular, cum ar fi un dimer, un trimer sau un tetramer. Polipeptidele pot cuprinde, de asemenea, polipeptide cu lanţ unic sau cu multiple lanţuri, cum ar fi anticorpi sau insulină şi pot fi asociate sau legate unele de celelalte. Cel mai frecvent, legăturile disulfidice se găsesc în polipeptidele cu multiple lanţuri. Termenul "polipeptidă" se poate aplica, de asemenea, polimerilor de aminoacizi în care unul sau mai multe resturi de aminoacizi sunt un analog chimic artificial al unui aminoacid corespunzător care apare natural.

O "variantă de polipeptidă" este o moleculă care diferă cu privire la secvenţa sa de aminoacizi în raport cu o secvenţă nativă sau o secvenţă de referinţă. Variantele secvenţei de aminoacizi pot avea substituţii, deleţii, şi/sau inserţii, sau o combinaţie dintre oricare două sau trei dintre cele de mai sus, în anumite poziţii din secvenţa de aminoacizi, în comparaţie cu o secvenţă nativă sau de referinţă. Obişnuit, variantele au cel puţin 50% identitate cu o secvenţă nativă sau cu o secvenţă de referinţă. În unele variante de realizare, variantele au cel puţin 80% identitate sau cel puţin 90% identitate cu o secvenţă nativă sau cu o secvenţă de referinţă.

În unele variante de realizare sunt furnizate "imitatori de variantă". Un "imitator de variantă" conţine cel puţin un aminoacid care ar imita o secvenţă activată. De exemplu, glutamatul poate servi ca un imitator pentru fosfor-treonină şi/sau fosfor-serină. Alternativ, imitatorii de variantă pot conduce la dezactivare sau la un produs inactivat care conţine imitatorul. De exemplu, fenilalanina poate acţiona ca o substituţie de inactivare pentru tirozină sau alanina poate acţiona ca o substituţie de inactivare pentru serină.

Termenul "ortologi" se referă la gene din diferite specii care au evoluat dintr-o genă ancestrală comună prin speciație. În general, ortologii păstrează aceeași funcție în cursul evoluției. Identificarea ortologilor este importantă pentru predicția fiabilă a funcției genelor în genomii nou secvenționați.

Termenul "analogi" include variante de polipeptide care diferă prin una sau mai multe modificări ale aminoacizilor, de exemplu, substituții, adiții sau deleții ale resturilor de aminoacizi care încă mențin una sau mai multe dintre proprietățile polipeptidei părinte sau de pornire.

Prezenta dezvăluire are în vedere mai multe tipuri de compoziții, care sunt pe bază de polinucleotide sau polipeptide, inclusiv variante și derivați. Acestea includ variante de substituție, de inserție, de deleție și covalente, și derivați. Termenul "derivat" este utilizat sinonim cu termenul "variantă" și în general se referă la o moleculă, care a fost modificată și/sau schimbată în orice mod în raport cu o moleculă de referință sau o moleculă de pornire.

Ca atare, polinucleotidele care codifică peptide sau polipeptide care conțin substituții, inserții și/sau adiții, deleții și modificări covalente în raport cu secvențele de referință, în special în raport cu secvențele polipeptidice prezentate în prezentul document, sunt incluse în sfera prezentei dezvăluiri. De exemplu, secvențe etichetă sau aminoacizi, cum ar fi una sau mai multe lizine, pot fi adăugate la secvențele peptidice conform dezvăluirii (de exemplu, la capetele N-terminale sau C-terminale). Secvențele etichetă pot fi utilizate pentru detectarea, purificarea sau localizarea peptidelor. Lizinele pot fi utilizate pentru a crește solubilitatea peptidelor sau pentru a permite biotinilarea. Alternativ, resturile de aminoacizi localizate la regiunile carboxi și amino terminale ale secvenței de aminoacizi a unei peptide sau proteine pot fi opțional deletate asigurând secvențe truncate. Anumiți aminoacizi (de exemplu, resturi C-terminale sau resturi N-terminale) pot fi deletate alternativ în funcție de utilizarea secvenței, ca de exemplu, exprimarea secvenței ca parte a unei secvențe mai mari care este solubilă, sau legate de un suport solid.

"Variantele de substituție", atunci când se face referire la polipeptide, sunt cele care au cel puțin un rest de aminoacid într-o secvență nativă sau de pornire îndepărtată și un aminoacid diferit introdus în locul său în aceeași poziție. Substituțiile pot fi simple, în care a fost substituit un singur aminoacid din moleculă, sau ele pot fi multiple, în care doi sau mai mulți (de exemplu 3, 4 sau 5) aminoacizi au fost substituiți în aceeași moleculă.

Așa cum este utilizată în prezentul document, sintagma "substituție de aminoacid conservativă" se referă la substituirea unui aminoacid care este prezent normal în secvență cu un aminoacid diferit având dimensiune, sarcină sau polaritate similare. Exemple de substituții conservative includ substituirea unui rest nepolar (hidrofob), cum ar fi izoleucina, valina și leucina cu un alt rest nepolar. La fel, exemplele de substituții conservatoare includ substituirea unui reziduu polar (hidrofil) cu un altul, cum ar fi între arginină și lizină, între glutamină și asparagină, și între glicină și serină. În plus, substituirea unui reziduu bazic, cum ar fi lizina, arginina sau histidina, cu un altul sau substituirea unui reziduu acid, cum ar fi acidul aspartic sau acidul glutamic, cu un alt reziduu acid sunt exemple suplimentare de substituții conservatoare. Exemple de substituții neconservative includ substituirea unui rest de aminoacid nepolar (hidrofob), cum ar fi izoleucina, valina, leucina, alanina, metionina, cu un rest polar (hidrofil), cum ar fi cisteina, glutamina, acidul glutamic sau lizina și/sau a unui rest polar cu un rest nepolar.

"Caracteristici", atunci când se face referire la polipeptide sau polinucleotide, sunt definite ca fiind componente distincte pe bază de secvență de aminoacizi sau pe bază de nucleotidă ale unei molecule. Caracteristicile polipeptidelor codificate de polinucleotide includ manifestări de suprafață, forma conformațională locală, pliuri, bucle, semibucle, domenii, semidomenii, situsuri, extremități terminale și orice combinație (combinații) a (ale) acestora.

Așa cum este utilizat în prezentul document, atunci când se face referire la polipeptide, termenul "domeniu" se referă la un motiv al unei polipeptide care are una sau mai multe caracteristici sau proprietăți structurale sau funcționale identificabile (de exemplu, capacitate de legare, rolul de situs pentru interacțiunile proteină-proteină).

Așa cum este utilizat în prezentul document, atunci când se face referire la polipeptide, termenul "situs", deoarece se referă la variante de realizare privind aminoacizi, este utilizat sinonim cu "resturi de aminoacid" și "lanț lateral de aminoacizi". Așa cum este utilizat în prezentul document, atunci când se face referire la polinucleotide, termenul "situs", deoarece se referă la variante de realizare pe bază de

nucleotide, este utilizat sinonim cu "nucleotide". Un situs reprezintă o poziţie în cadrul unei peptide sau polipeptide sau polinucleotide care poate fi modificată, manipulată, alterată, derivatizată sau variată în cadrul moleculelor pe bază de polipeptide sau pe bază de polinucleotide.

Aşa cum sunt utilizate în prezentul document, sintagmele "extremităţi terminale" sau "extremitate terminală", atunci când se face referire la polipeptide sau polinucleotide, se referă la o extremitate a unei polipeptide sau polinucleotide. O astfel de extremitate nu este limitată doar la primul sau ultimul situs al polipeptidei sau polinucleotidei, ci poate include aminoacizi suplimentari sau nucleotide suplimentare în regiunile terminale. Moleculele pe bază de polipeptide pot fi caracterizate ca având atât o extremitate N-terminală (terminată de un aminoacid cu o grupare amino liberă (NH_2)), cât şi o extremitate C-terminală (terminată de un aminoacid cu o grupare carboxil liberă (COOH)). În unele cazuri, proteinele sunt alcătuite din mai multe lanţuri polipeptidice reunite prin legături disulfidice sau prin forţe necovalente (multimeri, oligomeri). Aceste proteine vor avea mai multe extremităţi N-terminale şi C-terminale. Alternativ, extremităţile terminale ale polipeptidelor pot fi modificate în aşa fel încât să înceapă sau să se termine, după caz, cu un fragment non-polipeptidic, cum ar fi un conjugat organic.

După cum este recunoscut de persoanele de specialitate în domeniu, fragmentele de proteine, domeniile proteice funcţionale şi proteinele omoloage sunt, de asemenea, considerate ca făcând parte din sfera polipeptidelor de interes. De exemplu, în prezentul document este furnizat orice fragment de proteină (adică o secvenţă polipeptidică, care este cel puţin cu un rest de aminoacid mai scurtă decât o secvenţă polipeptidică de referinţă, dar identică din toate celelalte puncte de vedere) al unei proteine de referinţă cu o lungime de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 sau mai mult de 100 de aminoacizi. Într-un alt exemplu, orice proteină care include un segment de 20, 30, 40, 50 sau 100 de aminoacizi (contigui) care sunt în proporţie de 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% sau 100% identici cu oricare dintre secvenţele descrise în prezentul document pot fi utilizate în conformitate cu dezvăluirea. În unele variante de realizare, o polipeptidă include 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 sau mai multe mutaţii, aşa cum se arată în oricare dintre secvenţele furnizate în prezentul document sau la care se face referire în prezentul document. Într-un alt exemplu, orice proteină care include un segment de 20, 30, 40, 50 sau 100 de aminoacizi care sunt în proporţie mai mare de 80%, 90%, 95%, sau 100% identici cu oricare dintre secvenţele descrise în prezentul document, în care proteina are un segment de 5, 10, 15, 20, 25 sau 30 de aminoacizi care sunt în proporţie mai mică de 80%, 75%, 70%, 65% până la 60% identici cu oricare dintre secvenţele descrise în prezentul document poate fi utilizată în conformitate cu dezvăluirea.

Moleculele polipeptidice sau polinucleotidice conform prezentei dezvăluiri pot împărtăşi un anumit grad de asemănare sau identitate a secvenţei cu moleculele de referinţă (de exemplu, polipeptide de referinţă sau polinucleotide de referinţă), de exemplu, cu molecule descrise în domeniu (*de exemplu*, molecule proiectate sau concepute sau molecule de tip sălbatic). Termenul "identitate", aşa cum este cunoscut în domeniu, se referă la o relaţie între secvenţele a două sau mai multe polipeptide sau polinucleotide, aşa cum este determinată prin compararea secvenţelor. În domeniu, identitatea înseamnă, de asemenea, gradul de înrudire a secvenţei dintre două secvenţe, aşa cum este determinat de numărul de potriviri dintre şiruri de două sau mai multe resturi de aminoacizi sau resturi de acid nucleic. Identitatea măsoară procentul de potriviri identice dintre cea mai mică dintre două sau mai multe secvenţe cu alinieri la breşă (dacă există) adresate de un anumit model matematic sau program de calculator (adică "algoritmi"). Identitatea peptidelor înrudite poate fi calculată cu uşurinţă prin metode cunoscute. "% de identitate", aşa cum se aplică secvenţelor de polipeptide sau de polinucleotide, este definit ca fiind procentul de resturi (resturi de aminoacizi sau resturi de acid nucleic) din secvenţa de aminoacizi sau de acid nucleic candidată, care sunt identice cu resturile din secvenţa de aminoacizi sau din secvenţa de acid nucleic ale unei a doua secvenţe după alinierea secvenţelor şi introducerea de breşe, dacă este necesar, pentru a obţine procentul maxim de identitate. Metodele şi programele de calculator pentru aliniere sunt bine cunoscute în domeniu. Identitatea depinde de un calcul al procentului de identitate, dar poate avea o valoare diferită din cauza breşelor şi penalizărilor introduse în calcul. În general, variantele unei anumite polinucleotide sau polipeptide au cel puţin 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, dar mai puţin de 100% identitate de secvenţă cu polinucleotida sau polipeptida de referinţă respectivă, aşa cum se determină cu ajutorul programelor de aliniere a secvenţei şi al parametrilor descrişi în prezentul document şi aşa cum este cunoscut de persoanele de specialitate în domeniu. Astfel de instrumente de aliniere le includ pe cele din suita BLAST (Stephen F. Altschul, şi colaboratorii (1997)." Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs," Nucleic Acids Res. 25:3389-3402). O altă tehnică populară de aliniere locală se bazează pe algoritmul Smith-Waterman (Smith, T.F. & Waterman, MS (1981) "Identification of common molecular subsequences." J. Mol. Biol. 147:195-197). O tehnică generală de aliniere globală bazată pe programarea dinamică este algoritmul Needleman-Wunsch (Needleman, S.B. & Wunsch, C.D.

(1970) "A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequences of two proteins." J. Mol. Biol. 48:443-453). Mai recent, a fost dezvoltat un algoritm de aliniere rapidă a secvenței globale (FOGSAA) care se presupune că produce alinierea globală a secvențelor de nucleotide și de proteine mai rapid decât alte metode de aliniere globală optimă, inclusiv algoritmul Needleman-Wunsch. Alte instrumente sunt descrise în prezentul document, specific în definiția "identității" de mai jos.

Așa cum este utilizat în prezentul document, termenul "omologie" se referă la înrudirea generală dintre moleculele polimerice, *de exemplu* dintre moleculele de acid nucleic (*de exemplu* moleculele de ADN și/sau moleculele de ARN) și/sau dintre moleculele de polipeptidice. Moleculele polimerice (*de exemplu* moleculele de acid nucleic (*de exemplu* moleculele de ADN și/sau moleculele de ARN) și/sau moleculele polipeptidice) care au în comun un nivel prag de similaritate sau identitate determinat de alinierea resturilor, care se potrivesc, sunt denumite omoloage. Omologia este un termen calitativ care descrie o relație între molecule și se poate baza pe asemănarea sau identitatea cantitativă. Similaritatea sau identitatea este un termen cantitativ care definește gradul de potrivire a secvenței dintre două secvențe comparate. În unele variante de realizare, moleculele polimerice sunt considerate a fi "omoloage" între ele dacă secvențele lor sunt în proporție de cel puțin 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, sau 99% identice sau similare. Termenul "omolog" se referă necesar la o comparație între cel puțin două secvențe (secvențe de polinucleotide sau de polipeptide). Două secvențe de polinucleotide sunt considerate omoloage dacă polipeptidele, pe care le codifică, corespund cel puțin 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% sau chiar 99% cu cel puțin un segment de cel puțin 20 de aminoacizi. În unele variante de realizare, secvențele de polinucleotide omoloage se caracterizează prin capacitatea de a codifica un segment de cel puțin 4-5 aminoacizi specificați unic. Pentru secvențe de polinucleotide cu o lungime mai mică de 60 de nucleotide, omologia este determinată de capacitatea de a codifica un segment de cel puțin 4-5 aminoacizi specificați unic. Două secvențe de proteine sunt considerate omoloage dacă proteinele sunt în proporție de cel puțin 50%, 60%, 70%, 80% sau 90% identice cu cel puțin un segment de cel puțin 20 de aminoacizi.

Omologia implică faptul că secvențele comparate s-au abătut în evoluție de la o origine comună. Termenul "omolog" se referă la o primă secvență de aminoacizi sau secvență de acid nucleic (de exemplu, genă (ADN sau ARN) sau secvență de proteine) care este înrudită cu o a doua secvență de aminoacizi sau secvență de acid nucleic prin coborâre de la o secvență ancestrală comună. Termenul "omolog" se poate aplica relației dintre gene și/sau proteine separate de evenimentul de speciație sau relației dintre gene și/sau proteine separate prin evenimentul de duplicare genetică. "Ortologii" sunt gene (sau proteine) din diferite specii care au evoluat dintr-o genă (sau proteină) ancestrală comună prin speciație. De obicei, ortologii își păstrează aceeași funcție în cursul evoluției. "Paralogii" sunt gene (sau proteine) înrudite prin duplicare într-un genom. Ortologii păstrează aceeași funcție în cursul evoluției, în timp ce paralogii dezvoltă noi funcții, chiar dacă acestea sunt legate de cea originală.

Așa cum este utilizat în prezentul document, termenul "identitate" se referă la înrudirea generală dintre moleculele polimerice, de exemplu dintre moleculele polinucleotidice (*de exemplu* moleculele de ADN și/sau moleculele de ARN) și/sau dintre moleculele de polipeptide. Calculul identității procentuale a două secvențe de acid polinucleic, de exemplu, poate fi efectuat prin alinierea celor două secvențe în scopuri de comparație optimă (de exemplu, pot fi introduse breșe într-una sau în ambele dintre o primă și o a doua secvență de acid nucleic pentru alinierea optimă și secvențele neidentice pot fi ignorate în scopuri de comparație). În anumite variante de realizare, lungimea unei secvențe aliniate în scopuri de comparație este de cel puțin 30%, de cel puțin 40%, de cel puțin 50%, de cel puțin 60%, de cel puțin 70%, de cel puțin 80%, de cel puțin 90%, de cel puțin 95%, sau de 100% din lungimea secvenței de referință. Se compară apoi nucleotidele la pozițiile nucleotidice corespunzătoare. Când o poziție din prima secvență este ocupată de același nucleotid ca poziția corespunzătoare din cea de a doua secvență, atunci moleculele sunt identice la acea poziție. Identitatea procentuală dintre cele două secvențe este o funcție a numărului de poziții identice împărțite de secvențe, luând în considerare numărul de spații goale și lungimea fiecărui spațiu gol, care trebuie introdus pentru alinierea optimă a celor două secvențe. Compararea secvențelor și determinarea identității procentuale între două secvențe pot fi realizate folosind un algoritm matematic. De exemplu, identitatea procentuală dintre două secvențe de acid nucleic poate fi determinată folosind metode, cum sunt cele descrise în Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; Computer Analysis of Sequence Data, partea I, Griffin, A. M. și Griffin, HG, ed., Humana Press, New Jersey, 1994; și Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. și Devereux, J., ed., M Stockton Press, New York, 1991. De exemplu, identitatea procentuală între două secvențe de acid nucleic poate fi determinată folosind algoritmul lui Meyers și Miller (CABIOS, 1989, 4:11-17), care a fost încorporat în programul

ALIGN (versiunea 2.0) folosind un tabel de resturi în greutate PAM120, o penalizare a lungimii breşei de 12 şi o penalizare a breşei de 4. Identitatea procentuală dintre două secvenţe de acid nucleic poate fi, alternativ, determinată folosind programul GAP din pachetul software GCG utilizând o matrice NWSgapdna.CMP. Metodele utilizate obişnuit pentru a determina identitatea procentuală între secvenţe includ, dar nu sunt limitate la cele dezvăluite în Carillo, H. şi Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48:1073 (1988). Tehnicile de determinare a identităţii sunt codificate în programe de calculator disponibile public. Exemple de programe de calculator pentru a determina omologia între două secvenţe includ, dar nu se limitează la, pachetul de programe GCG, Devereux, J., şi colaboratorii, Nucleic Acids Research, 12(1), 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, şi FASTA Altschul, S. F. şi colaboratorii, J. Molec. Biol., 215, 403 (1990)).

Vaccinuri multiproteice şi multicomponente

Prezenta dezvăluire cuprinde vaccinuri împotriva virusului respirator care cuprind multiple polinucleotide ARN (*adică*, ARNm), fiecare codificând o singură polipeptidă antigenică, precum şi vaccinuri împotriva virusului respirator care cuprind o singură polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) care codifică mai mult de o polipeptidă antigenică (de exemplu, ca polipeptidă de fuziune). Astfel, o compoziţie de vaccin care cuprinde o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică o primă polipeptidă antigenică şi o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică o a doua polipeptidă antigenică cuprinde (a) vaccinuri care cuprind o primă polinucleotidă ARN care codifică o primă polipeptidă antigenică şi o a doua polinucleotidă ARN care codifică o a doua polipeptidă antigenică şi (b) vaccinuri care cuprind o singură polinucleotidă ARN care codifică o primă şi o a doua polipeptidă antigenică (de exemplu, ca polipeptidă de fuziune). Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri, în unele variante de realizare, cuprind 2-10 (de exemplu, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10) sau mai multe, polinucleotide ARN având un cadru de citire, fiecare dintre acestea codificând o polipeptidă antigenică diferită (sau o singură polinucleotidă ARN codificând 2-10, sau mai multe, polipeptide antigenice diferite). Polipeptidele antigenice pot fi selectate dintre polipeptide antigenice hMPV, PIV3, RSV, MEV şi BetaCoV (de exemplu, selectate dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1). În cadrul invenţiei, cel puţin o polinucleotidă ARNm codifică cel puţin o polipeptidă antigenică BetaCoV.

În unele variante de realizare, un vaccin multicomponent cuprinde cel puţin o polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică fuzionată cu o peptidă semnal (de exemplu, oricare dintre SECV ID NR: 15-19). Peptida semnal poate fi fuzionată la extremitatea N-terminală sau la extremitatea C-terminală a unei polipeptide antigenice. O polipeptidă antigenică fuzionată cu o peptidă semnal poate fi selectată dintre polipeptide antigenice hMPV, PIV3, RSV, MEV şi BetaCoV (de exemplu, selectate dintre MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi HCoV-HKU1)

Peptide semnal

În unele variante de realizare, polipeptidele antigenice codificate de polinucleotide ARN (*adică*, ARNm) de virus respirator cuprind o peptidă semnal. Peptidele semnal, cuprinzând cei 15-60 de aminoacizi N-terminali ai proteinelor, sunt de obicei necesare pentru translocaţia de-a lungul membranei pe calea secretorie şi, astfel, controlează universal intrarea majorităţii proteinelor atât în eucariote, cât şi în procariote în calea secretorie. Peptidele semnal includ în general trei regiuni: o regiune N-terminală de lungime diferită, care cuprinde de obicei aminoacizi cu sarcină pozitivă; o regiune hidrofobă; şi o regiune peptidică carboxi-terminală scurtă. La eucariote, peptida semnal a unei proteine precursoare în curs de formare (pre-proteină) direcţionează ribozomul către membrana rugoasă a reticulului endoplasmatic (ER) şi iniţiază transportul lanţului peptidic în creştere de-a lungul acesteia pentru procesare. Procesarea ER produce proteine mature, în care peptida semnal este clivată din proteinele precursoare, tipic de către o peptidază semnal rezidentă în ER a celulei gazdă, sau aceasta rămâne neclivată şi funcţionează ca o membrană de ancorare. O peptidă semnal poate facilita, de asemenea, ţintirea proteinei către membrana celulară. Cu toate acestea, peptida semnal nu este responsabilă pentru destinaţia finală a proteinei mature. Proteinele secretoare lipsite de etichete de adresă suplimentare în secvenţa lor sunt secretate implicit în mediul extern. În ultimii ani, o viziune mai avansată a peptidelor semnal a evoluat, arătând faptul că funcţiile şi imunodominanţa anumitor peptide semnal sunt mult mai versatile decât se anticipa anterior.

Vaccinurile împotriva virusului respirator conform prezentei dezvăluiri pot cuprinde, de exemplu, polinucleotide ARN (*adică*, ARNm) care codifică o peptidă semnal artificială, în care secvenţa de codificare a peptidei semnal este legată operaţional la şi este în cadru cu secvenţa de codificare a polipeptidei antigenice. Astfel, vaccinurile împotriva virusului respirator conform prezentei dezvăluiri, în

unele variante de realizare, produc o polipeptidă antigenică care cuprinde o polipeptidă antigenică (*adică*, BetaCoV) fuzionată cu o peptidă semnal. În unele variante de realizare, o peptidă semnal este fuzionată cu extremitatea N-terminală a polipeptidei antigenice. În unele variante de realizare, o peptidă semnal este fuzionată cu extremitatea C-terminală a polipeptidei antigenice.

În unele variante de realizare, peptida semnal fuzionată cu polipeptida antigenică este o peptidă semnal artificială. În unele variante de realizare, o peptidă semnal artificială fuzionată cu polipeptida antigenică codificată de vaccinul ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) este obţinută dintr-o proteină de imunoglobulină, *de exemplu,* o peptidă semnal IgE sau o peptidă semnal IgG. În unele variante de realizare, o peptidă semnal fuzionată cu polipeptida antigenică codificată de un vaccin ARN (*adică*ARNm) este o peptidă semnal epsilon-1 cu lanţ greu Ig (IgE HC SP) având secvenţa: MDWTWILFLVAAATRVHS (SEQ ID NR: 16). În unele variante de realizare, o peptidă semnal fuzionată cu polipeptida antigenică codificată de vaccinul ARN (*adică*, ARNm) este o peptidă semnal HAH a regiunii V-III de lanţ IgGk (IgGk SP) având secvenţa METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SECV ID NR: 15) . În unele variante de realizare, peptida semnal este selectată dintre: secvenţa semnal PRM de encefalită japoneză (MLGSNSGQRVVFTILLLLVAPAYS; SECV ID NR: 17), secvenţa semnal a proteinei VSVg (MKCLLYLAFLFIGVNCA; SECV ID NR: 18) şi secvenţa semnal de encefalită japoneză JEV (MWLVSLAIVTACAGA; SECV ID NR: 19).

În unele variante de realizare, polipeptida antigenică codificată de un vaccin ARN (*adică*, ARNm) cuprinde o secvenţă de aminoacizi identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 5-8, 12-13, 24-34, 47-50 sau 54-56 (Tabelele 3, 6, 11, 14 sau 17; a se vedea, de asemenea, secvenţele de aminoacizi din Tabelele 4, 7, 12 sau 15) fuzionată la o peptidă semnal identificată prin oricare dintre SECV ID NR: 15-19 (Tabelul 8). Exemplele dezvăluite în prezentul document nu sunt menite să fie limitative şi orice peptidă semnal, care este cunoscută în domeniu pentru a facilita ţintirea unei proteine către ER pentru procesare şi/sau ţintirea unei proteine către membrana celulară, poate fi utilizată în conformitate cu prezenta dezvăluire.

O peptidă semnal poate avea o lungime de 15-60 de aminoacizi. De exemplu, o peptidă semnal poate avea o lungime de 15, 16,17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 sau 60 de aminoacizi. În unele variante de realizare, o peptidă semnal are o lungime de 20-60, 25-60, 30-60, 35- 60, 40-60, 45- 60, 50-60, 55-60, 15-55, 20-55, 25-55, 30-55, 35-55, 40-55, 45-55, 50-55, 15-50, 20-50, 25-50, 30-50, 35-50, 40-50, 45-50, 15-45, 20-45, 25-45, 30-45, 35-45, 40-45, 15-40, 20-40, 25-40, 30-40, 35-40, 15-35, 20-35, 25-35, 30-35, 15-30, 20-30, 25-30, 15-25, 20-25 sau 15-20 de aminoacizi.

O peptidă semnal este obişnuit clivată din polipeptida în curs de formare la joncţiunea de clivaj în timpul procesării ER. Polipeptida antigenică matură produsă de un vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform prezentei dezvăluiri nu cuprinde obişnuit o peptidă semnal.

Modificări chimice

Vaccinurile împotriva virusului respirator conform prezentei dezvăluiri, în unele variante de realizare, cuprind cel puţin polinucleotidă ARN (*adică*, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polipeptidă antigenică care cuprinde cel puţin o modificare chimică.

Sintagmele "modificare chimică" şi "modificat chimic" se referă la modificare cu privire la adenozină (A), guanozină (G), uridină (U), timidină (T) sau citidină (C) ribonucleozide sau părţile dezoxiribonucleice în cel puţin una dintre poziţiile, modelul, procentul sau populaţia lor. În general, aceşti termeni nu se referă la modificările ribonucleotidelor din fragmentele de capac 5'-terminal ale ARNm-ului, care apar natural. În ceea ce priveşte o polipeptidă, termenul "modificare" se referă la o modificare cu privire la setul canonic de 20 de aminoacizi. Polipeptidele, aşa cum sunt furnizate în prezentul document, sunt de asemenea considerate "modificate" deoarece conţin substituţii, inserţii de aminoacizi sau o combinaţie de substituţii şi inserţii.

Polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică,* polinucleotidele ARNm), în unele variante de realizare, cuprind diverse (mai mult de una) modificări diferite. În unele variante de realizare, o regiune particulară a unei polinucleotide conţine una, două sau mai multe modificări de nucleozide sau nucleotide(opţional diferite). În unele variante de realizare, o polinucleotidă ARN modificată (*adică*, o polinucleotidă ARNm modificată), introdusă într-o celulă sau într-un organism, prezintă o degradare redusă în celulă sau, respectiv, în organism, în raport cu o polinucleotidă nemodificată. În unele variante de realizare, o polinucleotidă ARN modificată (*adică*, o polinucleotidă ARNm modificată), introdusă într-

o celulă sau într-un organism, poate prezenta imunogenitate redusă în celulă sau, respectiv, în organism (de exemplu, un răspuns înnăscut redus).

Modificările polinucleotidelor le includ, fără imitare, pe cele descrise în prezentul document. Polinucleotidele (*adică*, polinucleotide ARN, *adică*, polinucleotide ARNm) pot cuprinde modificări care apar natural, care nu apar natural sau polinucleotida poate cuprinde o combinaţie de modificări care apar natural şi care nu apar natural. Polinucleotidele pot include orice modificare utilă, de exemplu, a unui zahăr, a unei nucleobaze sau a unei legături internucleozidice (de exemplu, la un fosfat de legătură, la o legătură fosfodiester sau la scheletul fosfodiester).

Polinucleotidele (*adică*, polinucleotide ARN, *adică*, polinucleotide ARNm), în unele variante de realizare, cuprind nucleotide modificate nenaturale care sunt introduse în timpul sintezei sau după sinteza polinucleotidelor, pentru a obţine funcţiile sau proprietăţile dorite. Modificările pot fi prezente pe legături internucleotidice, baze purinice sau pirimidinice sau zaharuri. Modificarea poate fi introdusă prin sinteză chimică sau cu o enzimă polimerază la terminalul unui lanţ sau oriunde altundeva în lanţ. Oricare dintre regiunile unei polinucleotide poate fi modificată chimic.

Prezenta dezvăluire furnizează nucleozide şi nucleotide modificate ale unei polinucleotide (*adică*, polinucleotide ARN, *adică*, polinucleotide ARNm). O "nucleozidă" se referă la un compus care conţine o moleculă de zahăr (de exemplu, o pentoză sau riboză) sau un derivat al acesteia în combinaţie cu o bază organică (de exemplu, o purină sau pirimidină) sau un derivat al acesteia (denumit în prezentul document, de asemenea, "nucleobază"). O "nucleotidă" se referă la o nucleozidă, incluzând o grupare fosfat. Nucleotidele modificate pot fi sintetizate prin orice metodă utilă, cum ar fi, de exemplu, chimic, enzimatic sau recombinant, pentru a include una sau mai multe nucleozide modificate sau nenaturale. Polinucleotidele pot cuprinde o regiune sau regiuni de nucleozide legate. Astfel de regiuni pot avea legături de schelet variabile. Legăturile pot fi legături fosfodiester standard, caz în care polinucleotidele ar cuprinde regiuni de nucleotide.

Împerecherea bazelor de nucleotide modificate cuprinde nu numai perechile de baze standard adenozină-timină, adenozină-uracil sau guanozină-citozină, ci şi perechile de baze formate între nucleotide şi/sau nucleotide modificate cuprinzând baze nestandard sau modificate, în care aranjamentul donorilor de legături de hidrogen şi acceptorii de legături de hidrogen permite legarea de hidrogen între o bază nestandard şi o bază standard sau între două structuri de baze nestandard complementare. Un exemplu de astfel de împerechere a bazelor non-standard este împerecherea bazelor dintre nucleotida modificată inozină şi adenină, citozină sau uracil. Orice combinaţie de bază/zahăr sau linker poate fi încorporată în polinucleotidele conform prezentei dezvăluiri.

Modificări ale polinucleotidelor (*adică*, ale polinucleotidelor ARN, *adică*, ale polinucleotidelor ARNm) care sunt utile în vaccinurile conform prezentei invenţii includ, dar nu se limitează la următoarele: 2-metiltio-N6-(cis-hidroxiizopentenil)adenozină; 2-metiltio-N6-metiladenozină; 2-metiltio-N6-treonil carbamoiladenozină; N6-glicinilcarbamoiladenozină; N6-izopenteniladenozină; N6-metiladenozină; N6-treonilcarbamoiladenozină: 1,2'-O-dimetiladenozină; 1-metiladenozină; 2'-O metiladenozină; 2'-O-riboziladenozină (fosfat); 2-metiladenozină; 2-metiltio-N6 izopenteniladenozină; 2-metiltio-N6-hidroxinorvalil carbamoiladenozină; 2'-O-metiladenozină; 2'-O-riboziladenozină (fosfat); Izopenteniladenozină; N6-(cis-hidroxiizopentenil)adenozină; N6,2'-O-dimetiladenozină; N6,2'O-dimetiladenozină; N6,N6,2'-O-trimetiladenozină; N6,N6-dimetiladenozină; N6-acetiladenozină; N6-hidroxinorvalilcarbamoiladenozină; N6-metil-N6-treonilcarbamoiladenozină; 2-metiladenozină; 2-metiltio-N6-izopenteniladenozină; 7-deaza-adenozină; N1-metil-adenozină; N6, N6(dimetil)adenină; N6-cis-hidroxi-izopentenil-adenozină; α-tio-adenozină; 2(amino)adenină; 2(aminopropil)adenină; 2(metiltio) N6 (izopentenil)adenină; 2-(alchil)adenină; 2-(aminoalchil)adenină; 2-(aminopropil)adenină; 2-(halo)adenină; 2-(halo)adenină; 2-(propil)adenină; 2'-Amino-2'-deoxi-ATP; 2'-Azido-2'-deoxi-ATP; 2'-Deoxi-2'-a-aminoadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-a-azidoadenozină TP; 6 (alchil)adenină; 6 (metil)adenină; 6-(alchil)adenină; 6-(metil)adenină; 7(deaza)adenină; 8 (alchenil)adenină; 8(alchinil)adenină; 8(amino)adenină; 8(tioalchil)adenină; 8-(alchenil)adenină; 8-(alchil)adenină; 8-(alchinil)adenină; 8-(amino)adenină; 8-(halo)adenină; 8-(hidroxil)adenină; 8-(tioalchil)adenină; 8-(tiol)adenină; 8-azido-adenozină; aza adenină; deaza adenină; N6(metil)adenină; N6-(izopentil)adenină; 7-deaza-8-aza-adenozină; 7-metiladenină; 1-Deaza adenozină TP; 2'Fluoro-N6-Bz-deoxiadenozină TP; 2'-OMe-2-Amino-ATP; 2'O-metil-N6-Bz-deoxiadenozină TP; 2'-a-Etiniladenozină TP; 2-aminoadenină; 2-Aminoadenozină TP; 2-Amino-ATP; 2'-a-Trifluorometiladenozină TP; 2-Azidoadenozină TP; 2'-b-Etiniladenozină TP; 2-Bromoadenozină TP; 2'-b-Trifluorometiladenozină TP; 2-Cloroadenozină TP; 2'-Deoxi-2',2'-difluoroadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-a-mercaptoadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-a-

tiometoxiadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-aminoadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-azidoadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-bromoadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-cloroadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-fluoroadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-iodoadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-mercaptoadenozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-tiometoxiadenozină TP; 2-Fluoroadenozină TP; 2-Iodoadenozină TP; 2-Mercaptoadenozină TP; 2-metoxi-adenină; 2-metitioadenină; 2-Trifluorometiladenozină TP; 3-Deaza-3-bromoadenozină TP; 3-Deaza-3-cloroadenozină TP; 3-Deaza-3-fluoroadenozină TP; 3-Deaza-3-iodoadenozină TP; 3-Deaza adenozină TP; 4'Azidoadenozină TP; adenozină 4'-Carbociclică TP; 4'-Etiniladenozină TP; 5'Homo-adenozină TP; 8-Aza-ATP; 8-bromo-adenozină TP; 8-Trifluorometiladenozină TP; 9-Deazaadenozină TP; 2-aminopurină; 7-deaza-2,6-diaminopurină; 7-deaza-8-aza-2,6-diaminopurină; 7-deaza-8-aza-2-aminopurină; 2,6-diaminopurină; 7-deaza-8-aza-adenină, 7-deaza-2-aminopurină; 2-tiocitidină; 3-metilcitidină; 5-formilcitidină; 5-hidroximetilcitidină; 5-metilcitidină; N4-acetilcitidină; 2'-O-metilcitidină; 2'-O-metilcitidină; 5,2'-O-dimetilcitidină; 5-formil-2'-O-metilcitidină; Lizidină; N4,2'-O-dimetilcitidină; N4-acetil-2'-O-metilcitidină; N4-metilcitidină; N4,N4-Dimetil-2'-OMe-Citidină TP; 4-metilcitidină; 5-aza-citidină; Pseudo-izo-citidină; pirolo-citidină; α-tio-citidină; 2-(tio)citozină; 2'-Amino-2'-deoxi-CTP; 2'-Azido-2'-deoxi-CTP; 2'-Deoxi-2'-a-aminocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-a-azidocitidină TP; 3 (deaza) 5 (aza)citozină; 3(metil)citozină; 3-(alchil)citozină; 3-(deaza) 5 (aza)citozină; 3-(metil)citidină; 4,2'-O-dimetilcitidină; 5(halo)citozină; 5(metil)citozină; 5(propinil)citozină; 5 (trifiuorometil)citozină; 5-(alchil)citozină; 5-(alchinil)citozină; 5-(halo)citozină; 5-(propinil)citozină; 5-(trifluorometil)citozină; 5-bromo-citidină; 5-iodo-citidină; 5-propinil citozină; 6-(azo)citozină; 6-aza-citidină; aza citozină; deaza citozină; N4 (acetil)citozină; 1-metil-1-deaza-pseudoizocitidină; 1-metil-pseudoizocitidină; 2-metoxi-5-metil-citidină; 2-metoxi-citidină; 2-tio-5-metil-citidină; 4-metoxi-1-metil-pseudoizocitidină; 4-metoxi-pseudoizocitidină; 4-tio-1-metil-1-deaza-pseudoizocitidină; 4-tio-1-metil-pseudoizocitidină; 4-tio-pseudoizocitidină; 5-aza-zebularină; 5-metil-zebularină; pirolo-pseudoizocitidină; Zebularină; (E)-5-(2-Bromo-vinil)citidină TP; 2,2'-anhidro-citidină TP hidroclorură; 2'Fluor-N4-Bz-citidină TP; 2'Fluoro-N4-Acetil-citidină TP; 2'-O-Metil-N4-Acetil-citidină TP; 2'O-metil-N4-Bz-citidină TP; 2'-a-Etinilcitidină TP; 2'-a-Trifluorometilcitidină TP; 2'-b-Etinilcitidină TP; 2'-b-Trifluorometilcitidină TP; 2'-Deoxi-2',2'-difluorocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-a-mercaptocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-a-tiometoxicitidină TP; 2'-Deoxi-2'-b-aminocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-b-azidocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-b-bromocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-b-clorocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-b-fluorocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-b-iodocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-b-mercaptocitidină TP; 2'-Deoxi-2'-b-tiometoxicitidină TP; 2'-O-Metil-5-(1-propinil)citidină TP; 3'-Etinilcitidină TP; 4'-Azidocitidină TP; citidină 4'-Carbociclică TP; 4'-Etinilcitidină TP; 5-(1-Propinil)aracitidină TP; 5-(2-Cloro-fenil)-2-tiocitidină TP; 5-(4-Aminofenil)-2-tiocitidină TP; 5-Aminoalil-CTP; 5-Cianocitidină TP; 5-Etinilara-citidină TP; 5-Etinilcitidină TP; 5'-Homo-citidină TP; 5-Metoxicitidină TP; 5-Trifluorometil-Citidină TP; N4-Amino-citidină TP; N4-Benzoil-citidină TP; Pseudoizocitidină; 7-metilguanozină; N2,2'-O-dimetilguanozină; N2-metilguanozină; Wiozină; 1,2-O-dimetilguanozină; 1-metilguanozină; 2'-O-metilguanozină; 2'-O-ribozilguanozină (fosfat); 2'-O-metilguanozină; 2'O-ribozilguanozină (fosfat); 7-aminometil-7-deaza guanozină; 7-ciano-7-deaza guanozină; Arheozină; Metilwiozină; N2,7-dimetilguanozină; N2,N2,2'-O-trimetilguanozină; N2,N2,7-trimetilguanozină; N2,N2-dimetilguanozină; N2,7,2'-O-trimetilguanozină; 6-tio-guanozină; 7-deaza-guanozină; 8-oxo-guanozină; N1-metil-guanozină; α-tio-guanozină; 2(propil)guanină; 2-(alchil)guanină; 2'-Amino-2'-deoxi-GTP; 2'-Azido-2'-deoxi-GTP; 2'-Deoxi-2'-a-aminoguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-a-azidoguanozină TP; 6(metil)guanină; 6-(alchil)guanină; 6-(metil)guanină; 6-metil-guanozină; 7(alchil)guanină; 7 (deaza)guanină; 7(metil)guanină; 7-(alchil)guanină; 7-(deaza)guanină; 7-(metil)guanină; 8 (alchil)guanină; 8(alchinil)guanină; 8 (halo)guanină; 8(tioalchil)guanină; 8-(alchenil)guanină; 8-(alchil)guanină; 8-(alchinil)guanină; 8-(amino)guanină; 8-(halo)guanină; 8-(hidroxil)guanină; 8-(tioalchil)guanină; 8-(tiol)guanină; aza guanină; deaza guanină; N (metil)guanină; N-(metil)guanină; 1-metil-6-tio-guanozină; 6-metoxi-guanozină; 6-tio-7-deaza-8-aza-guanozină; 6-tio-7-deaza-guanozină; 6-tio-7-metil-guanozină; 7-deaza-8-aza-guanozină; 7-metil-8-oxo-guanozină; N2,N2-dimetil-6-tio-guanozină; N2-metil-6-tio-guanozină; 1-Me-GTP; 2'Fluoro-N2-izobutil-guanozină TP; 2'O-metil-N2-izobutil- guanozină; TP; 2'-a-Etinilguanozină TP; 2'-a-Tnfluorometilguanozină TP; 2'-b-Etinilguanozină TP; 2'-b-Trifluorometilguanozină TP; 2'-Deoxi-2',2'-difluoroguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-a-mercaptoguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-a-tiometoxiguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-aminoguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-azidoguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-bromoguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-cloroguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-fluoroguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-iodoguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-mercaptoguanozină TP; 2'-Deoxi-2'-b-tiometoxiguanozină TP; 4'-Azidoguanozină TP; guanozină 4'-Carbociclică TP; 4'-Etinilguanozină TP; 5'-Homo-guanozină TP; 8-bromo-guanozină TP; 9-Deazaguanozină TP; N2-izobutil-guanozină TP; 1-metilinozină; Inozină; 1,2'-O-dimetilinozină; 2'-O-metilinozină; 7-metilinozină; 2'-O-metilinozină; Epoxiqueozină; galactozil-queozină; Manozilqueozină; Queozină; aliamino-timidină; aza timidină; deaza timidină; deoxi-timidină; 2'-O-metiluridină; 2-tiouridină; 3-metiluridină; 5-catoximetiluridină; 5-hidroxiuridină; 5-metiluridină; 5-taurinometil-2-tiouridină; 5-taurinometiluridină; Dihidrouridină; Pseudouridină; (3-(3-amino-3-carboxipropil)uridină; 1-metil-3-(3-amino-5-

carboxipropil)pseudouridină; 1-metilpseduouridină; 1-metil-pseudouridină; 2'-O-metiluridină; 2'-O-metilpseudouridină; 2'-O-metiluridină; 2-tio-2'-O-metiluridină; 3-(3-amino-3-carboxipropil)uridină; 3,2'-O-dimetiluridină; 3-Metil-pseudo-Uridină TP; 4-tiouridină; 5-(carboxihidroximetil)uridină; metil ester de 5-(carboxihidroximetil)uridină; 5,2'-O-dimetiluridină; 5,6-dihidro-uridină; 5-aminometil-2-tiouridină; 5-carbamoilmetil-2'-O-metiluridină; 5-carbamoilmetiluridină; 5-carboxihidroximetiluridină; metil ester de 5-carboxihidroximetiluridină; 5-carboximetilaminometil-2'-O-metiluridină; 5-carboximetilaminometil-2-tiouridină; 5-carboximetilaminometil-2-tiouridină; 5-carboximetilaminometiluridină; 5-carboximetilaminometiluridină; 5-Carbamoilmetiluridină TP; 5-metoxicarbonilmetil-2'-O-metiluridină; 5-metoxicarbonilmetil-2-tiouridină; 5-metoxicarbonilmetiluridină; 5-metoxiuridină; 5-metil-2-tiouridină; 5-metilaminometil-2-selenouridină; 5-metilaminometil-2-tiouridină; 5-metilaminometiluridină; 5-Metildihidrouridină; acid 5-Oxiacetic - Uridină TP; acid 5-Oxiacetic - metil ester-Uridină TP; N1-metil-pseudo-uridină; acid 5-oxiacetic uridină; acid 5-oxiacetic uridină metil ester; 3-(3-Amio-3-carboxipropil)-Uridină TP; 5-(izo-Pentenilaminometil)-2-tiouridină TP; 5-(izo-Pentenilaminometil)-2'O-metiluridină TP; 5-(izo-Pentenilaminometil)uridină TP; 5-propinil uracil; a-tio-uridină; 1 (aminoalchilamino-carboniletilenil)-2(tio)-pseudouracil; 1 (aminoalchilaminocarboniletilenil)-2,4-(ditio)pseudouracil; 1 (aminoalchilaminocarboniletilenil)-4 (tio)pseudouracil; 1 (aminoalchilaminocarboniletilenil)-pseudouracil; 1 (aminocarboniletilenil)-2(tio)-pseudouracil; 1 (aminocarboniletilenil)-2,4-(ditio)pseudouracil; 1 (aminocarboniletilenil)-4 (tio)pseudouracil; 1 (aminocarboniletilenil)-pseudouracil; 2(tio)-pseudouracil 1 substituit; 2,4-(ditio)pseudouracil 1 substituit; 4 (tio)pseudouracil 1 substituit; pseudouracil 1 substituit; 1-(aminoalchilamino-carboniletilenil)-2-(tio)-pseudouracil; 1-Metil-3-(3-amino-3-carboxipropil)pseudouridină TP; 1-Metil-3-(3-amino-3-carboxipropil)pseudo-UTP; 1-Metil-pseudo-UTP; 2 (tio)pseudouracil; 2' deoxi uridină; 2' fluorouridină; 2-(tio(uracil; 2,4-(dtio)psuedouracil; 2'metil, 2'amino, 2'azido, 2'fluro-guanozină; 2'-Amino-2'-deoxi-UTP; 2'-Azido-2'-deoxi-UTP; 2'-Azido-deoxiuridină TP; 2'-O-metilpseudouridină; 2'deoxi uridină; 2'fluorouridină; 2'-Deoxi-2'-a-amifioufidifie TP; 2'-Deoxi-2'-a-azidouridină TP; 2-metilpseudouridină; 3(3amino-3 carboxipropil)uracil; 4(tio)pseudouracil; 4-(tio)pseudouracil; 4-(tio)uracil; 4-tiouracil; 5 (1,3-diazol-1-alchil)uracil; 5 (2-aminopropil)uracil; 5(aminoalchil)uracil; 5 (dimetilaminoalchil)uracil; 5 (guanidiniu alchil)uracil; 5(metoxicarbonilmetil)-2-(tio)uracil; 5 (metoxicarbonil-metil)uracil; 5 (metil) 2 (tio)uracil; 5 (metil) 2,4(ditio)uracil; 5 (metil) 4 (tio)uracil; 5 (metilaminometil)-2 (tio)uracil; 5 (metilaminometil)-2,4 (ditio(uracil; 5 (metilaminometil)-4 (tio)uracil; 5 (propinil)uracil; 5 (trifluorometil)uracil; 5-(2-aminopropil)uracil; 5-(alchil)-2-(tio)pseudouracil; 5-(alchil)-2,4 (ditio)pseudouracil; 5-(alchil)-4(tio)pseudouracil; 5-(alchil)pseudouracil; 5-(alchil)uracil; 5-(alchinil)uracil; 5-(alilamino)uracil; 5-(cianoalchil)uracil; 5-(dialchilaminoalchil)uracil; 5-(dimetilaminoalchil)uracil; 5-(guanidiniu alchil)uracil; 5-(halo)uracil; 5-(1,3-diazol-1-alchil)uracil; 5-(metoxi)uracil; 5-(metoxicarbonilmetil)-2-(tio)uracil; 5-(metoxicarbonil-metil)uracil; 5-(metil) 2(tio)uracil; 5-(metil) 2,4(ditio)uracil; 5-(metil) 4(tio)uracil; 5-(metil)-2-(tio)pseudouracil; 5-(metil)-2,4 (ditio)pseudouracil; 5-(metil)-4 (tio)pseudouracil; 5-(metil)pseudouracil; 5-(metilaminometil)-2 (tio)uracil; 5-(metilaminometil)-2,4(ditio)uracil; 5-(metilaminometil)-4-(tio)uracil; 5-(propinil)uracil; 5-(trifluorometil)uracil; 5-aminoalil-uridină; 5-bromo-uridină; 5-iodo-uridină; 5-uracil; 6(azo)uracil; 6-(azo)uracil; 6-aza-uridină; aliamino-uracil; aza uracil; deaza uracil; N3 (metil)uracil; acid Pseudo-UTP-1-2-etanoic; Pseudouracil; 4-Tio-pseudo-UTP; 1-carboximetil-pseudouridină; 1-metil-1-deaza-pseudouridină; 1-propinil-uridină; 1-taurinometil-1-metil-uridină; 1-taurinometil-4-tio-uridină; 1-taurinometil-pseudouridină; 2-metoxi-4-tio-pseudouridină; 2-tio-1-metil-1-deaza-pseudouridină; 2-tio-1-metil-pseudouridină; 2-tio-5-aza-uridină; 2-tio-dihidropseudouridină; 2-tio-dihidrouridină; 2-tio-pseudouridină; 4-metoxi-2-tio-pseudouridină; 4-metoxi-pseudouridină; 4-tio-1-metil-pseudouridină; 4-tio-pseudouridină; 5-aza-uridină; Dihidropseudouridină; (±)1-(2-Hidroxipropil)pseudouridină TP; (2R)-1-(2-Hidroxipropil)pseudouridină TP; (2S)-1-(2-Hidroxipropil)pseudouridină TP; (E)-5-(2-Bromo-vinil)ara-uridină TP; (E)-5-(2-Bromo-vinil)uridină TP; (Z)-5-(2-Bromo-vinil)ara-uridină TP; (Z)-5-(2-Bromo-vinil)uridină TP; 1-(2,2,2-Trifluoroetil)-pseudo-UTP; 1-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropil)pseudouridină TP; 1-(2,2-Dietoxietil)pseudouridină TP; 1-(2,4,6-Trimetilbenzil)pseudouridină TP; 1-(2,4,6-Trimetil-benzil)pseudo-UTP; 1-(2,4,6-Trimetil-fenil)pseudo-UTP; 1-(2-Amino-2-carboxietil)pseudo-UTP; 1-(2-Aminoetil)pseudo-UTP; 1-(2-Hidroxietil)pseudouridină TP; 1-(2-Metoxietil)pseudouridină TP; 1-(3,4-Bis-trifluorometoxibenzil)pseudouridină TP; 1-(3,4-Dimetoxibenzil)pseudouridină TP; 1-(3-Amino-3-carboxipropil)pseudo-UTP; 1-(3-Amino-propil)pseudo-UTP; 1-(3-Ciclopropil-prop-2-inil)pseudouridină TP; 1-(4-Amino-4-carboxibutil)pseudo-UTP; 1-(4-Amino-benzil)pseudo-UTP; 1-(4-Amino-butil)pseudo-UTP; 1-(4-Amino-fenil)pseudo-UTP; 1-(4-Azidobenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Bromobenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Clorobenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Fluorobenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Iodobenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Metansulfonilbenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Metoxibenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Metoxi-benzil)pseudo-UTP; 1-(4-Metoxi-fenil)pseudo-UTP; 1-(4-Metilbenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Metil-benzil)pseudo-UTP; 1-(4-Nitrobenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Nitro-benzil)pseudo-UTP; 1(4-Nitro-fenil)pseudo-UTP; 1-(4-Tiometoxibenzil)pseudouridină TP; 1-(4-

Trifluorometoxibenzil)pseudouridină TP; 1-(4-Trifluorometilbenzil)pseudouridină TP; 1-(5-Amino-pentil)pseudo-UTP; 1-(6-Amino-hexil)pseudo-UTP; 1,6-Dimetil-pseudo-UTP; 1-[3-(2-{2-[2-(2-Aminoetoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-propionil]pseudouridină TP; 1-{3-[2-(2-Aminoetoxi)-etoxi]-propionil }pseudouridină TP; 1-Acetilpseudouridină TP; 1-Alchil-6-(1-propinil)-pseudo-UTP; 1-Alchil-6-(2-propinil)-pseudo-UTP; 1-Alchil-6-alil-pseudo-UTP; 1-Alchil-6-etinil-pseudo-UTP; 1-Alchil-6-homoalil-pseudo-UTP; 1-Alchil-6-vinil-pseudo-UTP; 1-Alilpseudouridină TP; 1-Aminometil-pseudo-UTP; 1-Benzoilpseudouridină TP; 1-Benziloximetilpseudouridină TP; 1-Benzil-pseudo-UTP; 1-Biotinil-PEG2-pseudouridină TP; 1-Biotinilpseudouridină TP; 1-Butil-pseudo-UTP; 1-Cianometilpseudouridină TP; 1-Ciclobutilmetil-pseudo-UTP; 1-Ciclobutil-pseudo-UTP; 1-Cicloheptilmetil-pseudo-UTP; 1-Cicloheptil-pseudo-UTP; 1-Ciclohexilmetil-pseudo-UTP; 1-Ciclohexil-pseudo-UTP; 1-Ciclooctilmetil-pseudo-UTP; 1-Ciclooctil-pseudo-UTP; 1-Ciclopentilmetil-pseudo-UTP; 1-Ciclopentil-pseudo-UTP; 1-Ciclopropilmetil-pseudo-UTP; 1-Ciclopropil-pseudo-UTP; 1-Etil-pseudo-UTP; 1-Hexil-pseudo-UTP; 1-Homoalilpseudouridină TP; 1-Hidroximetilpseudouridină TP; 1-izo-propil-pseudo-UTP; 1-Me-2-tio-pseudo-UTP; 1-Me-4-tio-pseudo-UTP; 1-Me-alfa-tio-pseudo-UTP; 1-Metansulfonilmetilpseudouridină TP; 1-Metoximetilpseudouridină TP; 1-Metil-6-(2,2,2-Trifluoroetil)pseudo-UTP; 1-Metil-6-(4-morfolino)-pseudo-UTP; 1-Metil-6-(4-tiomorfolino)-pseudo-UTP; 1-Metil-6-(fenil substituit)pseudo-UTP; 1-Metil-6-amino-pseudo-UTP; 1-Metil-6-azido-pseudo-UTP; 1-Metil-6-bromo-pseudo-UTP; 1-Metil-6-butil-pseudo-UTP; 1-Metil-6-cloro-pseudo-UTP; 1-Metil-6-ciano-pseudo-UTP; 1-Metil-6-dimetilamino-pseudo-UTP; 1-Metil-6-etoxi-pseudo-UTP; 1-Metil-6-etilcarboxilat-pseudo-UTP; 1-Metil-6-etil-pseudo-UTP; 1-Metil-6-fluoro-pseudo-UTP; 1-Metil-6-formil-pseudo-UTP; 1-Metil-6-hidroxiamino-pseudo-UTP; 1-Metil-6-hidroxi-pseudo-UTP; 1-Metil-6-iodo-pseudo-UTP; 1-Metil-6-izo-propil-pseudo-UTP; 1-Metil-6-metoxi-pseudo-UTP; 1-Metil-6-metilamino-pseudo-UTP; 1-Metil-6-fenil-pseudo-UTP; 1-Metil-6-propil-pseudo-UTP; 1-Metil-6-terț-butil-pseudo-UTP; 1-Metil-6-tritluorometoxi-pseudo-UTP; 1-Metil-6-trifluorometil-pseudo-UTP; 1-Morfolinometilpseudouridină TP; 1-Pentil-pseudo-UTP; 1-Fenil-pseudo-UTP; 1-Pivaloilpseudouridină TP; 1-Propargilpseudouridină TP; 1-Propil-pseudo-UTP; 1-propinil-pseudouridină; 1-p-tolil-pseudo-UTP; 1-terț-Butil-pseudo-UTP; 1-Tiometoxi metilpseudouridină TP; 1-Tiomorfolinometilpseudouridină TP; 1-Trifluoroacetilpseudouridină TP; 1-Trifluorometil-pseudo-UTP; 1-Vinilpseudouridină TP; 2,2'-anhidro-uridină TP; 2'-bromo-deoxiuridină TP; 2'-F-5-Metil-2'-deoxi-UTP; 2'-OMe-5-Me-UTP; 2'-OMe-pseudo-UTP; 2'-a-Etiniluridină TP; 2'a-Triluorometiluridină TP; 2'b-Etiniluridină TP; 2'b-Triluorometiluridină TP; 2'-Deoxi-2',2'-difluorouridină TP; 2'-Deoxi-2'-a-mercaptouridină TP; 2'-Deoxi-2'-a-tiometoxiuridină TP; 2'-Deoxi-2'-b-aminouridină TP; 2'-Deoxi-2'-b-azidouridină TP; 2'-Deoxi-2'-b-bromouridină TP; 2'-Deoxi-2'-b-clorouridină TP; 2'-Deoxi-2'-b-fluorouridinăTP; 2'-Deoxi-2'-b-iodouridină TP; 2'-Deoxi-2'-b-mercaptouridină TP; 2'-Deoxi-2'-b-tiometoxiuridină TP; 2-metoxi-4-tio-uridină; 2-metoxiuridină; 2'-O-Metil-5-(1-propinil)uridină TP; 3-Alchil-pseudo-UTP; 4'Azidouridină TP; uridină 4'-Catociclică TP; 4'Etiniluridină TP; 5-(1-Propinil)ara-uridină TP; 5-(2-Furanil)uridină TP; 5-Cianouridină TP; 5-Dimetilaminouridină TP; 5'-Homo-uridină TP; 5-iodo-2'-fluoro-deoxiuridină TP; 5-Feniletiniluridină TP; 5-Trideuterometil-6-deuterouridină TP; 5-Trifluorometil-Uridină TP; 5-Vinilarauridină TP; 6-(2,2,2-Trifluoroetil)-pseudo-UTP; 6-(4-Morfolino)-pseudo-UTP; 6-(4-Tiomorfolino)-pseudo-UTP; 6-(Fenil-substituit)-pseudo-UTP; 6-Amino-pseudo-UTP; 6-Azido-pseudo-UTP; 6-Bromo-pseudo-UTP; 6-Butil-pseudo-UTP; 6-Cloro-pseudo-UTP; 6-Ciano-pseudo-UTP; 6-Dimetilamino-pseudo-UTP; 6-Etoxi-pseudo-UTP; 6-Etilcarboxilat-pseudo-UTP; 6-Etil-pseudo-UTP; 6-Fluoro-pseudo-UTP; 6-Formil-pseudo-UTP; 6-Hidroxiamino-pseudo-UTP; 6-Hidroxi-pseudo-UTP; 6-lodo-pseudo-UT P; 6-izo-Propil-pseudo-UTP; 6-Metoxi-pseudo-UTP; 6-Metilamino-pseudo-UTP; 6-Metil-pseudo-UTP; 6-Fenil-pseudo-UTP; 6-Fenil-pseudo-UTP; 6-Propil-pseudo-UTP; 6-terț-Butil-pseudo-UTP; 6-Trifluorometoxi-pseudo-UTP; 6-Trifluorometil-pseudo-UTP; Alfa-tio-pseudo-UTP; Pseudouridină acid 1-(4-metilbenzensulfonic) TP; Pseudouridină acid 1-(4-metilbenzoic) TP; Pseudouridină TP acid 1-[3-(2-etoxi)]propionic; Pseudouridină TP acid 1-[3-{2-(2-[2-{2-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi}]propionic; Pseudouridină TP acid 1-[3-{2-(2-[2-{2(2-etoxi)-etoxi}-etoxi]-etoxi)-etoxi}]propionic; Pseudouridină TP acid 1-[3-{2-(2-[2-etoxi]-etoxi)-etoxi)]propionic acid; Pseudouridină TP 1-[3-{2-(2-etoxi)-etoxi}] propionic; Pseudouridină TP dietil ester de acid 1-metilfosfonic acid; Pseudouridină TP 1-metilfosfonică; Pseudo-UTP-N1-acid-3-propionic; Pseudo-UTP-N1-acid-4-butanoic; Pseudo-UTP-N1-acid-pentanoic; Pseudo-UTP-N1-acid-6-hexanoic; Pseudo-UTP-N1-acid-7-heptanoic; Pseudo-UTP-N1-acid-metil-p-benzoic; Pseudo-UTP-N1-acid-p-benzoic; Wibutozină; Hidroxiwibutozină; Izowiozină; Peroxiwibutozină; hidroxiwibutozină submodificată; 4-demetilwiozină; 2,6(diamino)purină;1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fenoxazină-1-il: 1,3-(diaza)-2-(oxo)-fentiazină-1-il;1,3-(diaza)-2-(oxo)-fenoxazină-1-il;1,3,5-(triaza)-2,6-(dioxa)-naftalen;2 (amino)purină;2,4,5-(trimetil)fenil;2'metil, 2'amino, 2'azido, 2'fluro-citidină;2' metil, 2'amino, 2'azido, 2'fluro-adenină;2'metil, 2'amino, 2'azido, 2'fluro-uridină;2'-amino-2'-deoxiriboză; 2-amino-6-Cloro-purină; 2-aza-inozinil; 2'-azido-2'-deoxiriboză; 2'fluoro-2'-deoxiriboză; baze 2'-fluoro-modificate; 2'-O-metil-riboză; 2-oxo-7-aminopiridopirimidină-3-il; 2-oxo-piridopirimidină-3-il; 2-piridinonă; 3 nitropirol; 3-(metil)-7-(propinil)izocarbostirilil; 3-(metil)izocarbostirilil; 4-(fluoro)-6-(metil)benzimidazol; 4-

(metil)benzimidazol; 4-(metil)indolil; 4,6-(dimetil)indolil; 5 nitroindol; pirimidină 5 substituită; 5-(metil)izocarbostirilil; 5-nitroindol; 6-(aza)pirimidină; 6-(azo)timină; 6-(metil)-7-(aza)indolil; 6-cloro-purină; 6-fenil-pirolo-pirimidină-2-on-3-il; 7-(aminoalchilhidroxi)-1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fentiazină-l-il; 7-(aminoalchilhidroxi)-1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fenoxazină-1-il; 7-(aminoalchilhidroxi)-1,3-(diaza)-2-(oxo)-fenoxazină-1-il; 7-(aminoalchilhidroxi)-l,3-(diaza)-2-(oxo)-fentiazină-l-il; 7-(aminoalchilhidroxi)-l,3-(diaza)-2-(oxo)-fenoxazină-l-il; 7-(aza)indolil; 7-(guanidiniu alchilhidroxi)-1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fenoxazinăl-il; 7-(guanidiniu alchilhidroxi)-1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fentiazină-l-il; 7-(guanidiniu alchilhidroxi)-1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fenoxazină-1-il; 7-(guanidiniu alchilhidroxi)-1,3-(diaza)-2-(oxo)-fenoxazină-1-il; 7-(guanidiniu alchil-hidroxi)-l,3-(diaza)-2-(oxo)-fentiazină-l-il; 7-(guanidiniu alchilhidroxi)-l,3-(diaza)-2-(oxo)-fenoxazină-l-il; 7-(propinil)izocarbostirilil; 7-(propinil)izocarbostirilil, propinil-7-(aza)indolil; 7-deaza-inozinil; 1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fenoxazină-1-il 7-substituită; 1,3-(diaza)-2-(0xo)-fenoxazină-1-il 9-(metil)-imidizopiridinil; Aminoindolil; Antracenil; bis-orto-(aminoalchilhidroxi)-6-fenil-pirolo-pirimidină-2-on-3-il; 6-fenil-pirolo-pirimidină-2-on-3-il bis-orto-substituit; Difluorotolil; Hipoxantină; Imidizopiridinil; Inozinil; Izocarbostirilil; Izoguanizină; purină N2-substituită; N6-metil-2-amino-purină; purină N6-substituită; derivat N-alchilat; Naptalenil; Nitrobenzimidazolil; Nitroimidazolil; Nitroindazolil; Nitropirazolil; Nubularină; purină O6-substituită; derivat O-alchilat; orto-(aminoalchilhidroxi)-6-fenil-pirolo-pirimidină-2-on-3-il; 6-fenil-pirolo-pirimidină-2-on-3-il orto-substituit; Oxoformicină TP; para-(aminoalchilhidroxi)-6-fenil-pirolo-pirimidină-2-on-3-il; 6-fenil-pirolo-pirimidină-2-on-3-il para-substituit; Pentacenil; Fenantracenil; Fenil; propinil-7-(aza)indolil; Pirenil; piridopirimidină-3-il; piridopirimidină-3-il, 2-oxo-7-amino-piridopirimidină-3-il; pirolo-pirimidină-2-on-3-il; Pirolopirimidinil; Pirolopirizinil; Stilbenzil; 1,2,4-triazoli substituiţi; Tetracenil; Tubercidină; Xantină; Xantozină-5'-TP; 2-tio-zebularină; 5-aza-2-tio-zebularină; 7-deaza-2-amino-purină; piridină-4-onă ribonucleozide; 2-Amino-ribozide-TP; Formicină A TP; Formicină B TP; Pirolozină TP; 2'OH-ara-adenosină TP; 2'-OH-afa-citidifie TP; 2'OH-ara-uridină TP; 2'OH-ara-guanozină TP; 5-(2-carbometoxivinil)uridină TP; şi N6-(19-Amino-pentaoxanonadecil)adenozină TP.

În unele variante de realizare, polinucleotidele (*de exemplu*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) includ o combinaţie de cel puţin două (*de exemplu*, 2, 3,4 sau mai multe) dintre nucleobazele modificate menţionate mai sus.

În unele variante de realizare, nucleobazele modificate în polinucleotide (*adică*, polinucleotide ARN, *adică*, polinucleotide ARNm) sunt selectate din grupul constând din pseudouridină (ψ), N1-metilpseudouridină($m^1\psi$), N1-etilpseudouridină, 2-tiouridină, 4-tiouridină, 5-metilcitozină, 2-tio-1-metil-1-deaza-pseudouridină, 2-tio-1-metil-pseudouridină, 2-tio-5-aza-uridină, 2-tio-dihidropseudouridină, 2-tio-dihidrouridină, 2-tio-pseudouridină, 4-metoxi-2-tio-pseudouridină, 4-metoxi-pseudouridină, 4-tio-1-metil-pseudouridină, 4-tio-pseudouridină, 5-aza-uridină, dihidropseudouridină, 5-metoxiuridină şi 2'-O-metil uridină. În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) includ o combinaţie de cel puţin două (*de exemplu*, 2, 3, 4 sau mai multe) dintre nucleobazele modificate menţionate mai sus.

În unele variante de realizare, nucleobazele modificate în polinucleotide (*adică*, polinucleotide ARN, *adică*, polinucleotide ARNm) sunt selectate din grupul constând din 1-metil-pseudouridină ($m^1\psi$), 5-metoxi-uridină (mo^5U), 5-metil-citidină (m^5C), pseudouridină (ψ), α-tio-guanozină şi α-tio-adenozină. În unele variante de realizare, polinucleotidele includ o combinaţie de cel puţin două (*de exemplu*, 2, 3, 4 sau mai multe) dintre nucleobazele modificate menţionate mai sus.

În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind pseudouridină (ψ) şi 5-metil-citidină (m^5C). În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind 1-metil-pseudouridină ($m^1\psi$). În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind 1-metil-pseudouridină($m^1\psi$) şi 5-metil-citidină (m^5C). În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind 2-tiouridină (s^2U). În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind 2-tiouridină şi 5-metil-citidină (m^5C). În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind metoxi-uridină (mo^5U). În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind 5-metoxi-uridină (mo^5U) şi 5-metil-citidină (m^5C). În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind 2'-O-metil uridină. În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind 2'-O-metil uridină şi 5-metil-citidină (m^5C). În unele variante de

realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind N6-metil-adenozină (m^6A). În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) cuprind N6-metil-adenozină (m^6A) şi 5-metil-citidină (m^5C).

În unele variante de realizare, polinucleotidele (*adică*, polinucleotidele ARN, *adică*, polinucleotidele ARNm) sunt modificate uniform (*de exemplu*, complet modificate, modificate pe întreaga secvenţă) cu o modificare particulară. De exemplu, o polinucleotidă poate fi modificată uniform cu 5-metil-citidină (m^5C), ceea ce înseamnă faptul că toate resturile de citozină din secvenţa ARNm sunt înlocuite cu 5-metil-citidină (m^5C). Similar, o polinucleotidă poate fi modificată uniform cu orice tip de rest nucleozidic prezent în secvenţă prin înlocuire cu un rest modificat, cum ar fi cele expuse mai sus.

Exemple de nucleobaze şi nucleozide, care au o citozină modificată, includ N4-acetil-citidină (ac4C), 5-metil-citidină (m^5C), 5-halo-citidină (de exemplu, 5-iodo-citidină), 5-hidroximetil-citidină (hm5C), 1-metil-pseudoizocitidină, 2-tio-citidină (s2C) şi 2-tio-5-metil-citidină.

În unele variante de realizare, o nucleobază modificată este o uridină modificată. Exemple de nucleobaze şi, în unele variante de realizare, o nucleobază modificată este o citozină modificată. Nucleozidele care au o uridină modificată includ 5-cianouridină şi 4'-tiouridină.

În unele variante de realizare, o nucleobază modificată este o adenină modificată. Exemple de nucleobaze şi nucleozide având o adenină modificată includ 7-deaza-adenină, 1-metil-adenozină (m1A), 2-metil-adenină (m2A) şi N6-metil-adenozină (m6A).

În unele variante de realizare, nucleobaza modificată este o guanină modificată. Exemple de nucleobaze şi nucleozide având o guanină modificată includ inozină (I), 1-metil-inozină (m1I), wiozină (imG), metilwiozină (mimG), 7-deaza-guanozină, 7-ciano-7-deaza-guanozină (preQ0), 7-aminometil-7-deaza-guanozină (preQ1), 7-metil-guanozină (m7G), 1-metil-guanozină (m1G), 8-oxo-guanozină, 7-metil-8-oxo-guanozină.

Polinucleotidele conform prezentei dezvăluiri pot fi modificate parţial sau total de-a lungul întregii lungimi a moleculei. De exemplu, unul sau mai multe sau toate sau un anumit tip de nucleotide (*de exemplu*, purină sau pirimidină, sau oricare dintre A, G, U, C) pot fi modificate uniform într-o polinucleotidă conform prezentei dezvăluiri sau într-o anumită regiune de secvenţă predeterminată a acesteia (*de exemplu*, în ARNm, incluzând sau excluzând coada poliA). În unele variante de realizare, toate nucleotidele X dintr-o polinucleotidă conform prezentei dezvăluiri (sau dintr-o anumită regiune de secvenţă a acestuia) sunt nucleotide modificate, în care X poate fi oricare dintre nucleotidele A, G, U, C sau oricare dintre combinaţiile A+G, A+U, A+C, G+U, G+C, U+C, A+G+U, A+G+C, G+U+C sau A+G+C.

Polinucleotida poate conţine de la aproximativ 1% până la aproximativ 100% nucleotide modificate (fie în raport cu conţinutul total de nucleotide, fie în raport cu unul sau mai multe tipuri de nucleotide, *adică*, oricare dintre A, G, U sau C) sau orice procent intermediar (*de exemplu*, de la 1% până la 20%, de la 1% până la 25%, de la 1% până la 50%, de la 1% până la 60%, de la 1% până la 70%, de la 1% până la 80%, de la 1% până la 90%, de la 1% până la 95%, de la 10% până la 20%, de la 10% până la 25%, de la 10% până la 50%, de la 10% până la 60%, de la 10% până la 70%, de la 10% până la 80%, de la 10% până la 90%, de la 10% până la 95%, de la 10% până la 100%, de la 20% până la 25%, de la 20% până la 50%, de la 20% până la 60%, de la 20% până la 70%, de la 20% până la 80%, de la 20% până la 90%, de la 20% până la 95%, de la 20% până la 100%, de la 50% până la 60%, de la 50% până la 70%, de la 50% până la 80%, de la 50% până la 90%, de la 50% până la 95%, de la 50% până la 100%, de la 70% până la 80%, de la 70% până la 90%, de la 70% până la 95%, de la 70% până la 100%, de la 80% până la 90%, de la 80% până la 95%, de la 80% până la 100%, de la 90% până la 95%, de la 90% până la 100%, şi de la 95% până la 100%). Orice procent rămas este reprezentat de prezenţa A, G, U sau C nemodificate.

Polinucleotidele pot conţine minim 1% şi maxim 100% nucleotide modificate, sau orice procent intermediar, cum ar fi cel puţin 5% nucleotide modificate, cel puţin 10% nucleotide modificate, cel puţin 25% nucleotide modificate, cel puţin 50% nucleotide modificate, cel puţin 80% nucleotide modificate sau cel puţin 90% nucleotide modificate. De exemplu, polinucleotidele pot conţine o pirimidină modificată, cum ar fi un uracil sau o citozină modificate. În unele variante de realizare, cel puţin 5%, cel puţin 10%, cel puţin 25%, cel puţin 50%, cel puţin 80%, cel puţin 90% sau 100% din uracilul din polinucleotidă este înlocuit cu un uracil modificat (*de exemplu*, un uracil 5-substituit). Uracilul modificat poate fi înlocuit cu

un compus având o singură structură unică sau poate fi înlocuit cu o multitudine de compuși având structuri diferite (*de exemplu*, 2, 3, 4 sau mai multe structuri unice). În unele variante de realizare, cel puțin 5%, cel puțin 10%, cel puțin 25%, cel puțin 50%, cel puțin 80%, cel puțin 90% sau 100% din citozina din polinucleotidă este înlocuită cu o citozină modificată (*de exemplu*, o citozină 5-substituită). Citozina modificată poate fi înlocuită cu un compus având o singură structură unică sau poate fi înlocuită cu o multitudine de compuși având structuri diferite (*de exemplu*, 2, 3, 4 sau mai multe structuri unice).

Astfel, în unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) cuprind un element 5'UTR, un cadru de citire deschis, opțional optimizat prin codoni și un element 3'UTR, o secvență poli(A) și/sau un semnal de poliadenilare în care ARN-ul nu este modificat chimic.

În unele variante de realizare, nucleobaza modificată este un uracil modificat. Exemple de nucleobaze și nucleozide având un uracil modificat includ pseudouridină (ψ), piridină-4-onă ribonucleozidă, 5-aza-uridină, 6-aza-uridină, 2-tio-5-aza-uridină, 2-tio-uridină (s^2U), 4-tio-uridină (s^4U), 4-tio-pseudouridină, 2-tio-pseudouridină, 5-hidroxi-uridină (ho^5U), 5-aminoalil-uridină, 5-halo-uridină (*de exemplu*, 5-iodo-uridină sau 5-bromo-uridină), 3-metil-uridină (m^3U), 5-metoxi-uridină (mo^5U), uridină acid 5-oxiacetic (cmo^5U), metil ester de uridină acid 5-oxiacetic ($mcmo^5U$), 5-carboximetil-uridină (cm^5U), 1-carboximetil-pseudouridină, 5-carboxihidroximetil-uridină (chm^5U), metil ester de 5-carboxihidroximetil-uridină ($mchm^5U$), 5-metoxicarbonilmetil-uridină (mcm^5U), 5-metoxicarbonilmetil-2-tio-uridină (mcm^5s^2U), 5-aminometil-2-tio-uridină (nm^5s^2U), 5-metilaminometil-uridină (mnm^5U), 5-metilaminometil-2-tio-uridină (mnm^5s^2U), 5-metilaminometil-2-seleno-uridină (mnm^5se^2U), 5-[carbamoilmetil-uridină (ncm^5U), 5-carboximetilaminometil-uridină ($cmnm^5U$), 5-carboximetilaminometil-2-tio-uridină ($cmnm^5s^2U$), 5-propinil-uridină, 1-propinil-pseudouridină, 5-taurinometil-uridină (τm^5U), 1-taurinometil-pseudouridină, 5-taurinometil-2-tio-uridină(τm^5s^2U), 1-taurinometil-4-tio-pseudouridină, 5-metil-uridină (m^5U, *adică*, având nucleobaza deoxitimină), 1-metil-pseudouridină ($m^1\psi$), 5-metil-2-tio-uridină (m^5s^2U), 1-metil-4-tio-pseudouridină ($m^1s^4\psi$), 4-tio-1-metil-pseudouridină, 3-metil-pseudouridină ($m^3\psi$), 2-tio-1-metil-pseudouridină, 1-metil-1-deaza-pseudouridină, 2-tio-1-metil-1-deaza-pseudouridină, dihidrouridină (D), dihidropseudouridină, 5,6-dihidrouridină, 5-metil-dihidrouridină (m^5D), 2-tio-dihidrouridină, 2-tio-dihidropseudouridină, 2-metoxi-uridină, 2-metoxi-4-tio-uridină, 4-metoxi-pseudouridină, 4-metoxi-2-tio-pseudouridină, N1-metil-pseudouridină, 3-(3-amino-3-carboxipropil)uridină (acp^3U), 1-metil-3-(3-amino-3-carboxipropil)pseudouridină ($acp^3\psi$), 5-(izopentenilaminometil)uridină (inm^5U), 5-(izopentenilaminometil)-2-tio-uridină (inm^5S^2U), α-tio-uridină, 2'-O-metil-uridină (Um), 5,2'-O-dimetil-uridină (m^5Um), 2'-O-metil-pseudouridină (ψm), 2-tio-2'-O-metil-uridină (s^2Um), 5-metoxicarbonilmetil-2'-O-metil-uridină (mcm^5Um), 5-carbamoilmetil-2'-O-metil-uridină (ncm^5Um), 5-carboximetilaminometil-2'-O-metil-uridină (cmnm5Um), 3,2'-O-dimetil-uridină (m^3Um), și 5-(izopentenilaminometil)-2'-O-metil-uridină (inm^5Um), 1-tio-uridină, deoxitimidină, 2'-F-ara-uridină, 2'-F-uridină, 2'-OH-ara-uridină, 5-(2-carbometoxivinil) uridină și 5-[3-(1-E-propenilamino)]uridină.

În unele variante de realizare, nucleobaza modificată este o citozină modificată. Exemple de nucleobaze și nucleozide având o citozină modificată includ 5-aza-citidină, 6-aza-citidină, pseudoizocitidină, 3-metil-citidină (m^3C), N4-acetil-citidină (ac^4C), 5-formil-citidină (f^5C), N4-metil-citidină (m^4C), 5-metil-citidină (m^5C), 5-halo-citidină (de exemplu, 5-iodo-citidină), 5-hidroximetil-citidină (hm^5C), 1-metil-pseudoizocitidină, pirolo-citidină, pirolo-pseudoizocitidină, 2-tio-citidină (s^2C), 2-tio-5-metil-citidină, 4-tio-pseudoizocitidină, 4-tio-1-metil-pseudoizocitidină, 4-tio-1-metil-1-deaza-pseudoizocitidină, 1-metil-1-deaza-pseudoizocitidină, zebularină, 5-aza-zebularină, 5-metil-zebularină, 5-aza-2-tio-zebularină, 2-tio-zebularină, 2-metoxi-citidină, 2-metoxi-5-metil-citidină, 4-metoxi-pseudoizocitidină, 4-metoxi-1-metil-pseudoizocitidină, lizidină (k_2C), α-tio-citidină, 2'-O-metil-citidină (Cm), 5,2'-O-dimetil-citidină (m^5Cm), N4-acetil-2'-O-metil-citidină (ac^4Cm), N4,2'-O-dimetil-citidină (m^4Cm), 5-formil-2'-O-metil-citidină (f^5Cm), N4,N4,2'-O-trimetil-citidină (m^4_2Cm), 1-tio-citidină, 2'-F-ara-citidină, 2'-F-citidină, și 2'-OH-ara-citidină.

În unele variante de realizare, nucleobaza modificată este o adenină modificată. Exemple de nucleobaze și nucleozide având o adenină modificată includ 2-amino-purină, 2,6-diaminopurină, 2-amino-6-halo-purină (de exemplu, 2-amino-6-cloro-purină), 6-halo-purină (de exemplu, 6-cloro-purină), 2-amino-6-metil-purină, 8-azido-adenozină, 7-deaza-adenină, 7-deaza-8-aza-adenină, 7-deaza-2-amino-purină, 7-deaza-8-aza-2-amino-purină, 7-deaza-2,6-diaminopurină, 7-deaza-8-aza-2,6-diaminopurină, 1-metil-adenozină (m^1A), 2-metil-adenină (m^2A), N6-metil-adenozină (m^6A), 2-metiltio-N6-metil-adenozină (ms^2m^6A), N6-izopentenil-adenozină (i^6A), 2-metiltio-N6--izopentenil-adenozină (ms^2i^6A), N6-(cis-hidroxiizopentenil)adenozină (io^6A), 2-metiltio-N6-(cis-hidroxiizopentenil)adenozină (ms^2io^6A), N6-glicinilcarbamoil-adenozină (g^6A), N6-treonilcarbamoil-adenozină (t^6A), N6-metil-N6-

treonilcarbamoil-adenozină m^6t^6A), 2-metiltio-N6-treonilcarbamoil-adenozină (ms^2g^6A), N6,N6-dimetil-adenozină (m^62A), N6-hidroxinorvalilcarbamoil-adenozină (hn^6A), 2-metiltio-N6-hidroxinorvalilcarbamoil-adenozină (ms^2hn^6A), N6-acetil-adenozină (ac^6A), 7-metil-adenină, 2-metitio-adenină, 2-metoxi-adenină, α-tio-adenozină, 2'-O-metil-adenozină (Am), N6,2'-O-dimetil-adenozină (m^6Am), N6,N6,2'-O-trimetil-adenozină ($n^6{}_2Am$), 1,2'-O-dimetil-adenozină (m^1Am), 2'-O-riboziladenozină (fosfat) (Ar(p)), 2-amino-N6-metil-purină, 1-tio-adenozină, 8-azido-adenozină, 2'-F-aa-adenozină, 2'-F-adenozină, 2'-OH-ara-adenozină şi N6-(19-amino-pentaoxanonadecil)-adenozină.

În unele variante de realizare, nucleobaza modificată este o guanină modificată. Exemple de nucleobaze şi nucleozide având o guanină modificată includ inozină (I), 1-metil-inozină (m^1I), wiozină (imG), metilwiozină (mimG), 4-demetil-wiozină (imG-14), izowiozină (imG2), wibutozină (iW), peroxiwibutozină ($_{02i}W$), hidroxiwibutozină (OhiW), hidroxiwibutozină submodificată (OhiW*), 7-deaza-guanozină, queozină (Q), epoxiqueozină (oQ), galactozil-queozină (galQ), manozil-queozină (manQ), 7-ciano-7-deaza-guanozină (preQo), 7-aninometil-7-deaza-guanozină (preQ1), arheozină (G+), 7-deaza-8-aza-guanozină, 6-tio-guanozină, 6-tio-7-deaza-guanozină, 6-tio-7-deaza-8-aza-guanozină, 7-metil-guanozină (m^7G), 6-tio-7-metil-guanozină, 7-metil-inozină, 6-metoxi-guanozină, 1-metil-guanozină (m^1G), N2-metil-guanozină(m^2G), N2,N2-dimetil-guanozină ($m^2{}_2G$), N2,7-dimetil-guanozină ($m^{2,7}G$), N2, N2,7-dimetil-guanozină ($m^{2,2,7G}$), 8-oxo-guanozină, 7-metil-8-oxo-guanozină, 1-metil-6-tio-guanozină, N2-metil-6-tio-guanozină, N2,N2-dimetil-6-tio-guanozină, α-tio-guanozină, 2'-O-metil-guanozină (Gm), N2-metil-2'-O-metil-guanozină (m^2Gm), N2,N2-dimetil-2'-O-metil-guanozină ($m^2{}_2Gm$), 1-metil-2'-O-metil-guanozină (m^1Gm), N2,7-dimetil-2'-O-metil-guanozină ($m^{2,7}Gm$), 2'-O-metil-inozină (Im), 1,2'-O-dimetil-inozină (m^1Im), 2'-O-ribozilguanozină (fosfat) (Gr(p)), 1-tio-guanozină, 06-metil-guanozină, 2'-F-ara-guanozină şi 2'-F-guanozină.

Mutanţi de situs de glicozilare N-legaţi

Glicanii N-legaţi ai proteinelor virale joacă un rol important în modularea răspunsului imun. Glicanii pot fi importanţi pentru menţinerea conformaţiilor antigenice adecvate, protejând epitopii de neutralizare potenţiali şi pot afecta susceptibilitatea proteolitică a proteinelor. Unele virusuri au situsuri presupuse de glicozilat N-legate. Deleţia sau modificarea unui situs de glicozilat N-legat poate spori răspunsul imun. Prin urmare, prezenta dezvăluire furnizează, în unele variante de realizare, vaccinuri ARN (*adică*, ARNm) cuprinzând acizi nucleici (*adică*, ARNm) care codifică polipeptide antigenice care cuprind o atonă de deleţie sau modificare sau mai multe situsuri de glicozilare N-legate.

Transcripţia in vitro a ARN-ului (adică, ARNm)

Vaccinurile împotriva virusului respirator conform prezentei dezvăluiri cuprind cel puţin o polinucleotidă ARN, cum ar fi un ARNm (*adică*, ARNm modificat). ARNm-ul, de exemplu, este transcris *in vitro* din ADN matriţă, denumit "matriţă de transcripţie *in vitro*." În unele variante de realizare, o matriţă de transcripţie *in vitro* codifică o regiune netranslatată (UTR) 5', conţine un cadru de citire deschis şi codifică o UTR 3' şi o coadă poliA. Compoziţia particulară a secvenţei de acid nucleic şi lungimea unei matriţe de transcripţie *in vitro* vor depinde de ARNm-ul codificat de matriţă.

O "regiune netranslatată 5'" (5'UTR) se referă la o regiune a unui ARNm care este direct în amonte (*adică*, 5') de codonul start (*adică*, primul codon al unui transcript ARNm tradus de un ribozom) care nu codifică o polipeptidă.

O "regiune netranslatată 3'" (3'UTR) se referă la o regiune a unui ARNm care este direct în aval (*adică*, 3') de codonul stop (*adică*, codonul unui transcript ARNm care semnalează o terminare a translaţiei) care nu codifică o polipeptidă.

Un "cadru de citire deschis" este un segment continuu de ADN care începe cu un codon start (de exemplu, metionină (ATG)) şi se termină cu un codon stop (de exemplu, TAA, TAG sau TGA) şi codifică o polipeptidă.

O "coadă poliA" este o regiune de ARNm care este în aval, *de exemplu*, direct în aval (*adică*, 3'), de la 3' UTR care conţine adenozin monofosfaţi multipli consecutivi. O coadă poliA poate conţine de la 10 până la 300 de adenozin monofosfaţi. De exemplu, o coadă poliA poate conţine 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 sau 300 de adenozin monofosfaţi. În unele variante de realizare, o coadă poliA conţine 50 la 250 de adenozin monofosfaţi. Într-un cadru biologic relevant (de exemplu, în celule, *in vivo*) coada poli(A)

funcţionează pentru a proteja ARNm-ul de degradarea enzimatică, *de exemplu*, în citoplasmă şi ajută la terminarea transcripţiei, exportul ARNm-ului din nucleu şi translaţie.

În unele variante de realizare, o polinucleotidă include de la 200 până la 3.000 de nucleotide. De exemplu, o polinucleotidă poate include de la 200 până la 500, de la 200 până la 1000, de la 200 până la 1500, de la 200 până la 3000, de la 500 până la 1000, de la 500 până la 1500, de la 500 până la 2000, de la 500 până la 3000, de la 1000 până la 1500, de la 1000 până la 2000, de la 1000 până la 3000, de la 1500 până la 3000, sau de la 2000 până la 3000 de nucleotide.

Adjuvanţi de flagelină

Flagelina este o proteină monomerică cu aproximativ 500 de aminoacizi, care se polimerizează pentru a forma flagelul asociat mişcării bacteriene. Flagelina este exprimată de o varietate de bacterii flagelate (de exemplu, *Salmonella typhimurium*), precum şi de bacterii neflagelate (cum ar fi, *Escherichia* coli). Detectarea flagelinei de către celulele sistemului imunitar înnăscut (celule dendritice, macrofage *etc.*) este mediată de receptorul Toll-like 5 (TLR5) precum şi de receptorii Nod-like (NLR) Ipaf şi Naip5. TLR-urile şi NLR-urile au fost identificate ca având un rol în activarea răspunsului imun înnăscut şi a răspunsului imun adaptiv. Ca atare, flagelina oferă un efect adjuvant într-un vaccin.

Secvenţele de nucleotide şi aminoacizi care codifică polipeptidele flagelină cunoscute sunt disponibile public în baza de date NCBI GenBank. Secvenţele de flagelină din *S. Typhimurium, H. Pylori, V. Cholera, S. marcesens, S. flexneri, T. Pallidum, L. pneumophila,* B. *burgdorferi,* C. *difficile, R. melloti, A. tumefaciens*, *R. lupini, B. clarridgeiae, P. Mirabilis, B*, *subtilus, L. monocitogene, P. aeruginosa* şi *E.coli,* sunt cunoscute, printre altele.

O polipeptidă flagelină, aşa cum este utilizată în prezentul document, se referă la o proteină flagelină de lungime completă, la fragmente imunogene ale acesteia şi peptide având o identitate de secvenţă de cel puţin 50% cu o proteină flagelină sau fragmente imunogene ale acesteia. Exemple de proteine flagelină includ flagelina de la *Sahonella typhi* (Număr de intrare UniPro: Q56086), *Sahonella typhimurium* (A0A0C9DG09), *Salmonella enteritidis* (A0A0C9BAB7) şi *Sahonella choleraesuis* (Q6V2X8) şi SECV ID NR: 54-56 (Tabelul 17). În unele variante de realizare, polipeptida flagelină are cel puţin 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, sau 99% identitate de secvenţă cu o proteină flagelină sau fragmente imunogene ale acesteia.

În unele variante de realizare, polipeptida flagelină este un fragment imunogen. Un fragment imunogen este o porţiune a unei proteine flagelină care provoacă un răspuns imun. În unele variante de realizare, răspunsul imun este un răspuns imun TLR5. Un exemplu de fragment imunogen este o proteină flagelină în care toată sau o parte a unei regiuni balama a fost deletată sau înlocuită cu alţi aminoacizi. De exemplu, o polipeptidă antigenică poate fi inserată în regiunea balama. Regiunile balama sunt regiunile hipervariabile ale unei flageline. Regiunile balama ale unei flageline sunt, de asemenea, denumite "domeniu sau regiune D3, "domeniu sau regiune elice", "domeniu sau regiune hipervariabil(ă)" şi "domeniu sau regiune variabil(ă)". Sintagma "cel puţin o porţiune dintr-o regiune balama", aşa cum este utilizată în prezentul document, se referă la orice parte a regiunii balama a flagelinei sau la întreaga regiune balama. În alte variante de realizare, un fragment imunogen al flagelinei este un fragment C-terminal cu 20, 25, 30, 35 sau 40 de aminoacizi al flagelinei.

Monomerul de flagelină este format din domeniile de la D0 până la D3. D0 şi D1, care formează tulpina, sunt compuse din elice alfa lungi în tandem şi sunt foarte conservate între diferite bacterii. Domeniul D1 include mai multe segmente de aminoacizi care sunt utile pentru activarea TLR5. Întregul domeniu D1 sau una sau mai multe dintre regiunile active din domeniu sunt fragmente imunogene ale flagelinei. Exemple de regiuni imunogene din domeniul D1 includ resturile 88-114 şi resturile 411-431 (în Salmonella typhimurium FliC flagelină. În cei 13 aminoacizi din regiunea 88-100, sunt permise cel puţin 6 substituţii între flagelina *Salmonella* şi alte flageline care păstrează încă activarea TLR5. Astfel, fragmentele imunogene ale flagelinei includ secvenţe asemănătoare flagelinei care activează TLR5 şi conţin un motiv de 13 aminoacizi care este în proporţie de 53% sau mai mult identic cu secvenţa *Samonella* din 88-100 din FliC (LQRVRELAVQSAN; SECV ID NR: 84).

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) include un ARN care codifică o proteină de fuziune a flagelinei şi una sau mai multe polipeptide antigenice. O "proteină de fuziune", aşa cum este utilizată în prezentul document, se referă la o legătură a două componente ale constructului. În unele variante de realizare, o extremitate carboxi-terminală a polipeptidei antigenice este fuzionată sau

legată la o extremitate amino-terminală a polipeptidei flagelină. În alte variante de realizare, o extremitate amino-terminală a polipeptidei antigenice este fuzionată sau legată la o extremitate carboxi-terminală a polipeptidei flagelină. Proteina de fuziune poate include, de exemplu, una, două, trei, patru, cinci, şase sau mai multe polipeptide flagelină legate la una, două, trei, patru, cinci, şase sau mai multe polipeptide antigenice. Atunci când două sau mai multe polipeptide flagelină şi/sau două sau mai multe polipeptide antigenice sunt legate, un astfel de construct poate fi denumit "multimer".

Fiecare dintre componentele unei proteine de fuziune poate fi legată direct una de cealaltă sau acestea pot fi conectate printr-un linker. De exemplu, linkerul poate fi un linker de aminoacid. Linkerul de aminoacid codificat de vaccinul ARN (*adică*, ARNm) pentru a lega componentele proteinei de fuziune poate include, de exemplu, cel puţin un membru selectat din grupul constând dintr-un rest de lizină, un rest de acid glutamic, un rest de serină şi un rest de arginină. În unele variante de realizare linkerul are 1-30, 1-25, 1-25, 5-10, 5, 15 sau 5-20 aminoacizi în lungime.

În alte variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) include cel puţin două polinucleotide ARN separate, una care codifică una sau mai multe polipeptide antigenice şi cealaltă care codifică polipeptida flagelină, în care cele cel puţin două polinucleotide ARN sunt coformulate într-un purtător, cum ar fi o nanoparticulă lipidică.

Vaccinuri ARN (adică, ARNm) cu spectru larg.

Pot exista situaţii în care persoanele sunt expuse riscului de infecţie cu mai mult de o tulpină de hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1). Vaccinurile terapeutice ARN (*adică*, ARNm) se pretează deosebit la abordări de vaccinare combinate datorită unui număr de factori incluzând, dar fără a se limita la, viteza de fabricare, capacitatea de a adapta rapid vaccinurile pentru a se adapta ameninţării geografice percepute şi altele asemenea. Mai mult, deoarece vaccinurile utilizează corpul uman pentru a produce proteina antigenică, vaccinurile se pretează la producerea de proteine antigenice mai mari, mai complexe, permiţând plierea adecvată, exprimarea la suprafaţă, prezentarea antigenului, etc. la subiectul uman. Pentru a proteja împotriva a mai mult de o tulpină de hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1), poate fi administrat un vaccin combinat care include ARN (*adică*, ARNm) care codifică cel puţin o proteină polipeptidică antigenică (sau o porţiune antigenică a acesteia) a unui prim virus respirator şi include, de asemenea, ARN care codifică cel puţin o proteină polipeptidică antigenică (sau o porţiune antigenică a acesteia) a unui al doilea virus respirator. ARN-ul (*adică*, ARNm-ul) poate fi coformulat, de exemplu, într-o singură nanoparticulă lipidă (LNP) sau poate fi formulat în LNP-uri separate pentru coadministrare.

Vaccinuri pentru utilizare în metode de tratament

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator pot fi utilizate ca agenţi terapeutici sau profilactici, singure sau în combinaţie cu alt(e) vaccin(uri). Acestea pot fi utilizate în medicină pentru a preveni şi/sau trata bolile/infecţiile respiratorii. Prezenta invenţie furnizează vaccinul ARNm definit în revendicări pentru utilizare într-o metodă de prevenire şi/sau tratare a unei boli BetaCoV la un subiect. În aspecte, cu titlu de exemplu, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri sunt utilizate pentru a oferi protecţie profilactică împotriva BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1). Protecţia profilactică împotriva BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1) poate fi obţinută după administrarea unui vaccin ARN (*adică*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri. Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform prezentei dezvăluiri pot fi utilizate pentru a trata sau preveni "coinfecţii" virale care conţin două sau mai multe infecţii respiratorii. Vaccinurile pot fi administrate o dată, de două ori, de trei ori, de patru ori sau de mai multe ori, dar este probabil suficient ca vaccinul să fie administrat o dată (opţional, urmat de un singur rapel). Este posibil, deşi mai puţin de dorit, ca vaccinul să fie administrat unui individ infectat, pentru a obţine un răspuns terapeutic. Poate fi necesar ca dozajul să fie ajustat în consecinţă.

Dezvăluită în prezentul document este o metodă de declanşare a unui răspuns imun la un subiect împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1). Metoda implică administrarea la subiect a unui vaccin ARN (de exemplu, ARNm) împotriva virusului respirator, care cuprinde cel puţin

o polinucleotidă ARN (de exemplu, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puțin o polipeptidă antigenică hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1) a acestora, inducând astfel la subiect un răspuns imun specific polipeptidei antigenice hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1) sau fragmentului imunogen al acesteia, în care titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici la subiect este crescut după vaccinare comparativ cu titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici la un subiect vaccinat cu o doză eficientă din punct de vedere profilactic dintr-un vaccin tradițional împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1). Un "anticorp polipeptidic anti-antigenic" este un anticorp seric care se leagă specific la polipeptida antigenică. În unele cazuri, un vaccin ARN (de exemplu, ARNm) (*de exemplu*, un vaccin ARN împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1)) capabil să declanșeze un răspuns imun este administrat intramuscular printr-o compoziție care include un compus conform formulei (I), (IA), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) sau (IIe) (de exemplu, Compusul 3, 18, 20, 25, 26, 29, 30, 60, 108-112 sau 122).

O doză eficientă din punct de vedere profilactic este o doză eficientă din punct de vedere terapeutic, care previne infecția cu virusul la un nivel acceptabil din punct de vedere clinic. În unele variante de realizare, doza eficientă din punct de vedere terapeutic este o doză listată într-un prospect pentru vaccin. Un vaccin tradițional, așa cum este utilizat în prezentul document, se referă la un vaccin, altul decât vaccinurile ARN (de exemplu, ARNm) conform prezentei dezvăluiri. De exemplu, un vaccin tradițional include, dar nu se limitează, la vaccinuri cu microorganisme he/atenuate, vaccinuri cu microorganisme ucise/inactivate, vaccinuri conținând subunități, vaccinuri cu antigen proteic, vaccinuri ADN, vaccinuri VLP, *etc*. În variante de realizare, cu titlu de exemplu, un vaccin tradițional este un vaccin care a obținut aprobarea de reglementare și/sau care este înregistrat de un organism național de reglementare a medicamentelor, de exemplu Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) din Statele Unite sau Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA).

În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici la subiect este crescut cu 1 log până la 10 log după vaccinare comparativ cu titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici la un subiect vaccinat cu o doză eficientă din punct de vedere profilactic dintr-un vaccin tradițional împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1).

În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici la subiect este crescut cu 1 log, 2 log, 3 log, 5 log sau10 log după vaccinare comparativ cu titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici la un subiect vaccinat cu o doză eficientă din punct de vedere profilactic dintr-un vaccin tradițional împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1).

Dezvăluită în prezentul document este o metodă de declanșare a unui răspuns imun la un subiect împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1). Metoda implică administrarea la subiect a unui vaccin ARN (de exemplu, ARNm) împotriva virusului respirator, care cuprinde cel puțin o polinucleotidă ARN (de exemplu, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puțin o polipeptidă antigenică hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1) sau un fragment imunogen al acesteia, inducând astfel la subiect un răspuns imun specific polipeptidei antigenice hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1) sau fragmentului imunogen al acesteia, în care răspunsul imun la subiect este echivalent cu un răspuns imun la un subiect vaccinat cu un vaccin tradițional împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau HCoV-HKU1) la un nivel de dozaj de la 2 ori până la 100 de ori mai mare comparativ cu vaccinul ARN (de exemplu, ARNm).

În unele cazuri, răspunsul imun la subiect este echivalent cu un răspuns imun la un subiect vaccinat cu un vaccin tradițional la un nivel de dozaj de 2, 3, 4, 5, 10, 50, 100 de ori mai mare comparativ cu vaccinul ARN (de exemplu, ARNm) împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH și/sau

HCoV-HKU1).
În unele cazuri, răspunsul imun la subiect este echivalent cu un răspuns imun la un subiect vaccinat cu un vaccin tradiţional la un nivel de dozaj de 10-100 de ori sau de 100-1000 de ori mai mare comparativ cu vaccinul ARN (de exemplu, ARNm) împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1).

În unele cazuri, răspunsul imun este evaluat prin determinarea titrului de anticorpi proteici la subiect.

În unele cazuri, răspunsul imun la subiect este echivalent cu un răspuns imun la un subiect vaccinat cu un vaccin tradiţional la un nivel de dozaj de 2, 3, 4, 5, 10, 50, 100 de ori mai mare comparativ cu vaccinul ARN (de exemplu, ARNm) împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1) prin administrarea la subiect a unui vaccin ARN (de exemplu, ARNm) împotriva virusului respirator care cuprinde cel puţin o polinucleotidă ARN (de exemplu, ARNm) având un cadru de citire deschis care codifică cel puţin o polinucleotidă antigenică hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1), inducând astfel la subiect un răspuns imun specific polipeptidei antigenice sau unui fragment imunogen al acesteia, în care răspunsul imun la subiect este indus cu 2 zile până la 10 săptămâni mai devreme în raport cu un răspuns imun indus la un subiect vaccinat cu o doză eficientă din punct de vedere profilactic dintr-un vaccin tradiţional împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1). În unele cazuri, răspunsul imun la subiect este indus la un subiect vaccinat cu o doză eficientă din punct de vedere profilactic dintr-un vaccin tradiţional la un nivel de dozare de la 2 ori până la 100 de ori mai mare comparativ cu vaccinul ARN (*adică*, ARNm).

În unele cazuri, răspunsul imun la subiect este indus cu 2 zile mai devreme, sau cu 3 zile mai devreme, comparativ cu un răspuns imun indus la un subiect vaccinat cu o doză eficientă din punct de vedere profilactic dintr-un vaccin tradiţional.

În unele cazuri, răspunsul imun la subiect este indus cu o săptămână, 2 săptămâni, 3 săptămâni, 5 săptămâni sau 10 săptămâni mai devreme, comparativ cu un răspuns imun indus la un subiect vaccinat cu o doză eficientă din punct de vedere profilactic dintr-un vaccin tradiţional.

De asemenea, în prezentul document este dezvăluită o metodă de declanşare a unui răspuns imun la un subiect împotriva hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1) prin administrarea la subiect a unui vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator având un cadru de citire deschis care codifică o primă polipeptidă antigenică, în care polinucleotida ARN nu include un element de stabilizare şi în care un adjuvant nu este coformulat sau coadministrat cu vaccinul.

Compoziţii terapeutice şi profilactice

Prezenta invenţie furnizează vaccinul ARNm definit în revendicări pentru utilizare într-o metodă de prevenire şi/sau tratare a unei boli BetaCoV la un subiect.

În unele variante de realizare, vaccinul împotriva virusului respirator care conţine polinucleotide ARN (*adică*, ARNm), aşa cum este descris în prezentul document, poate fi administrat la un subiect (*de exemplu*, un subiect mamifer, cum ar fi un subiect uman) şi polinucleotidele ARN (*adică*, ARNm) sunt traduse *in vivo* pentru a produce o polipeptidă antigenică.

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator pot fi induse pentru translatarea unei polipeptide (*de exemplu*, antigenice sau imunogene) într-o celulă, într-un ţesut sau organism. În unele variante de realizare, o astfel de translaţie are loc *in vivo*, deşi o astfel de translaţie poate avea loc ex *vivo*, în cultură sau *in vitro*. În unele variante de realizare, celula, ţesutul sau organismul este pus(ă) în contact cu o cantitate eficientă dintr-o compoziţie care conţine un vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator care conţine o polinucleotidă care are cel puţin o regiune translatabilă care codifică o polipeptidă antigenică.

O "cantitate eficientă" dintr-un vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator este

furnizată pe baza, cel puţin parţial, a ţesutului ţintă, a tipului de celulă ţintă, a căilor de administrare, a caracteristicilor fizice ale polinucleotidei (*de exemplu*, dimensiunea şi amploarea nucleozidelor modificate) sau ale altor componente ale vaccinului, şi a altor determinanţi. În general, o cantitate eficientă de compoziţie de vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator asigură un răspuns imun indus sau stimulat ca o funcţie a producţiei de antigen în celulă, de preferinţă mai eficient decât o compoziţie care conţine o polinucleotidă nemodificată corespunzătoare care codifică acelaşi antigen sau un antigen peptidic. Eficienţa crescută poate fi demonstrată prin creşterea transfecţiei celulare (adică, procentul de celule transfectate cu vaccinul ARN, *de exemplu*, ARNm), creşterea translaţiei proteinelor din polinucleotidă, scăderea degradării acidului nucleic (aşa cum se demonstrează, de exemplu, prin creşterea duratei de translaţie a proteinelor dintr-o polinucleotidă modificată), sau reducerea răspunsului imun specific antigenului al celulei gazdă.

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) (inclusiv polinucleotidele şi polipeptidele lor codificate) în conformitate cu prezenta dezvăluire pot fi utilizate pentru tratamentul BetaCoV (inclusiv MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH şi/sau HCoV-HKU1).

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) respiratorii pot fi administrate profilactic sau terapeutic ca parte a unei scheme de imunizare active la indivizi sănătoşi sau la începutul infecţiei în timpul fazei de incubaţie sau în timpul infecţiei active după debutul simptomelor. În unele variante de realizare, cantitatea de vaccin ARN (*adică*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri furnizată unei celule, unui ţesut sau unui subiect poate fi o cantitate eficientă pentru profilaxia imună.

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator pot fi administrate cu alţi compuşi profilactici sau terapeutici. Ca exemplu nelimitativ, un compus profilactic sau terapeutic poate fi un adjuvant sau un rapel. Aşa cum este utilizat în prezentul document, când se face referire la o compoziţie profilactică, cum ar fi un vaccin, termenul "rapel" se referă la o administrare suplimentară a compoziţiei profilactice (de vaccin). Un rapel (sau vaccin de rapel) poate fi administrat după o administrare anterioară a compoziţiei profilactice. Timpul de administrare între administrarea iniţială a compoziţiei profilactice şi cea de rapel poate fi, dar nu se limitează la 1 minut, 2 minute, 3 minute, 4 minute, 5 minute, 6 minute, 7 minute, 8 minute, 9 minute, 10 minute, 15 minute, 20 de minute, 35 de minute, 40 de minute, 45 de minute, 50 de minute, 55 de minute, 1 oră, 2 ore, 3 ore, 4 ore, 5 ore, 6 ore, 7 ore, 8 ore, 9 ore, 10 ore, 11 ore, 12 ore, 13 ore, 14 ore, 15 ore, 16 ore, 17 ore, 18 ore, 19 ore, 20 de ore, 21 de ore, 22 de ore, 23 de ore, 1 zi, 36 de ore, 2 zile, 3 zile, 4 zile, 5 zile, 6 zile, 1 săptămână, 10 zile, 2 săptămâni, 3 săptămâni, 1 lună, 2 luni, 3 luni, 4 luni, 5 luni, 6 luni, 7 luni, 8 luni, 9 luni, 10 luni, 11 luni, 1 an, 18 luni, 2 ani, 3 ani, 4 ani, 5 ani, 6 ani, 7 ani, 8 ani, 9 ani, 10 ani, 11 ani, 12 ani, 13 ani, 14 ani, 15 ani, 16 ani, 17 ani, 18 ani, 19 ani, 20 de ani, 25 de ani, 30 de ani, 35 de ani, 40 de ani, 45 de ani, 50 de ani, 55 de ani, 60 de ani, 65 de ani, 70 de ani, 75 de ani, 80 de ani, 85 de ani, 90 de ani, 95 de ani sau mai mult de 99 de ani. În unele variante de realizare, timpul de administrare dintre administrarea iniţială a compoziţiei profilactice şi de rapel poate fi, dar nu este limitat la, 1 săptămână, 2 săptămâni, 3 săptămâni, 1 lună, 2 luni, 3 luni, 6 luni sau 1 an.

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator pot fi administrate intramuscular sau intradermic, similar cu administrarea vaccinurilor inactivate cunoscute în domeniu.

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator pot fi utilizate în diferite circumstanţe, în funcţie de prevalenţa infecţiei sau de gradul sau nivelul de necesitate medicală nesatisfăcută. Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) au proprietăţi superioare, în sensul că produc titre de anticorpi mult mai mari şi produc răspunsuri mai devreme decât agenţii/compoziţiile antivirale disponibile în comerţ.

Sunt dezvăluite în prezentul document compoziţii farmaceutice care includ vaccinuri ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator şi compoziţii de vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) şi/sau complecşi opţional în combinaţie cu unul sau mai mulţi excipienţi acceptabili farmaceutic.

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator pot fi formulate sau administrate singure sau împreună cu una sau mai multe alte componente.

În unele variante de realizare, vaccinurile împotriva virusului respirator (*adică*, ARNm) nu includ un adjuvant (sunt lipsite de adjuvant).

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator pot fi formulate sau administrate

în combinaţie cu unul sau mai mulţi excipienţi acceptabili farmaceutic. În unele variante de realizare, compoziţiile de vaccin cuprind cel puţin o substanţă activă suplimentară, cum ar fi, de exemplu, o substanţă activă din punct de vedere terapeutic, o substanţă activă din punct de vedere profilactic sau o combinaţie a celor două. Compoziţiile de vaccin pot fi sterile, lipsite de pirogen sau atât sterile, cât şi lipsite de pirogen. Consideraţii generale despre formularea şi/sau fabricarea agenţilor farmaceutici, cum ar fi compoziţiile de vaccin, pot fi găsite, de exemplu, în Remington: The Science and Practice of Pharmacy ed. 21, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

În unele cazuri, vaccinurile ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator sunt administrate la oameni, pacienţi sau subiecţi umani. În scopul prezentei dezvăluiri, sintagma "ingredient activ" se referă în general la vaccinurile ARN (*de exemplu*, ARNm) sau la polinucleotidele conţinute în acestea, de exemplu, polinucleotide ARN (*de exemplu*, polinucleotide ARNm) care codifică polipeptide antigenice.

Formulările compoziţiilor de vaccin împotriva virusurilor respiratorii descrise în prezentul document pot fi preparate prin orice metodă cunoscută sau dezvoltată ulterior în domeniul farmacologiei. În general, astfel de metode de preparare includ etapa de aducere a ingredientului activ (*adică*, a polinucleotidei ARNm) în asociere cu un excipient şi/sau unul sau mai multe alte ingrediente auxiliare şi apoi, dacă este necesar şi/sau de dorit, divizarea, modelarea şi/sau ambalarea produsului într-o unitate cu doză unică sau cu mai multe doze dorită.

Cantităţi relative din ingredientul activ, excipientul acceptabil farmaceutic, şi/sau orice ingrediente suplimentare dintr-o compoziţie farmaceutică în conformitate cu dezvăluirea vor varia, în funcţie de identitatea, dimensiunea, şi/sau condiţia subiectului tratat şi, în plus, în funcţie de calea pe care urmează să fie administrată compoziţia. Cu titlu de exemplu, compoziţia poate cuprinde între 0,1% şi 100%, *de exemplu*, între 0,5 şi 50%, între 1-30%, între 5-80%, cel puţin 80% (g/g) ingredient activ.

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator pot fi formulate utilizând unul sau mai mulţi excipienţi pentru a: (1) creşte stabilitatea; (2) creşte transfecţia celulară; (3) permite eliberarea susţinută sau întârziată (*de exemplu*, dintr-o formulare de depozit); (4) modifica biodistribuirea (*de exemplu*, ţintirea către ţesuturi sau tipuri de celule specifice); (5) creşte translaţia proteinei codificate *in vivo;* şi/sau (6) modifica profilul de eliberare a proteinei (antigen) codificate *in vivo*.

Elemente de stabilizare

S-a descoperit faptul că moleculele de ARNm eucariote care apar natural conţin elemente de stabilizare, inclusiv, dar fără a se limita la, regiuni netranslatate (UTR) la capătul lor 5' (5'UTR) şi/sau la capătul lor 3' (3'UTR), în plus faţă de alte caracteristici structurale, cum ar fi o structură de capac 5' sau o coadă 3'-poli(A). Atât 5'UTR cât şi 3'UTR sunt de obicei transcrise din ADN-ul genomic şi sunt elemente ale ARNm-ului prematur. Trăsăturile structurale caracteristice ale ARNm-ului matur, cum ar fi capacul 5' şi coada 3'-poli(A) sunt de obicei adăugate la ARNm-ul (prematur) transcris în timpul procesării ARNm. Coada 3'-poli(A) este de obicei un segment de nucleotide de adenină adăugat la capătul 3' al ARNm-ului transcris. Poate cuprinde până la aproximativ 400 de nucleotide de adenină. În unele variante de realizare, lungimea cozii 3'-poli(A) poate fi un element esenţial în ceea ce priveşte stabilitatea ARNm-ului individual.

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) poate include unul sau mai multe elemente de stabilizare. Elementele de stabilizare pot include, de exemplu, o buclă-stem de histonă. A fost identificată o proteină de legare a buclei-stem (SLBP), o proteină 32 kDa. Este asociată cu bucla-stem de histonă la capătul 3' al mesajelor histonei atât în nucleu, cât şi în citoplasmă. Nivelul său de exprimare este reglat de ciclul celular; atinge vârful în timpul fazei S, când nivelurile de ARNm de histonă sunt, de asemenea, crescute. Proteina s-a dovedit a fi esenţială pentru procesarea eficientă la capătul 3' a pre-ARNm-ului de histonă de către RNPnm U7. SLBP continuă să fie asociată cu bucla-stem după procesare şi apoi stimulează translaţia ARNm-urilor de histonă mature în proteine histonă în citoplasmă. Domeniul de legare a ARN al SLBP este conservat prin metazoare şi protozoare; legarea sa de bucla-stem de histonă depinde de structura buclei. Situsul minim de legare include cel puţin trei nucleotide 5' şi două nucleotide 3' în raport cu bucla-stem.

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) includ o regiune de codificare, cel puţin o buclă-stem de histonă şi, opţional, o secvenţă poli(A) sau un semnal de poliadenilare. Secvenţa poli(A) sau semnalul de poliadenilare ar trebui, în general, să sporească nivelul de exprimare al proteinei

codificate. Proteina codificată, în unele variante de realizare, nu este o proteină histonă, o proteină raportor (*de exemplu* Luciferază, GFP, EGFP, β-galactozidază, EGFP) sau un marker sau o proteină de selecţie (*de exemplu*, alfa-globină, galactochinază şi Xantină:guanină fosforibozil transferază (GPT)).

În unele variante de realizare, combinaţia dintre o secvenţă poli(A) sau un semnal de poliadenilare şi cel puţin o buclă-stem de histonă, chiar dacă ambele reprezintă mecanisme alternative în natură, acţionează sinergic pentru a creşte exprimarea proteinei dincolo de nivelul observat cu oricare dintre elementele individuale. S-a descoperit faptul că efectul sinergic al combinaţiei dintre poli(A) şi cel puţin o buclă-stem de histonă nu depinde de ordinea elementelor sau de lungimea secvenţei poli(A).

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) nu cuprinde un element în aval de histonă (HDE). "Elementul din aval de histonă" (HDE) include un segment de polinucleotide bogate în purină de la aproximativ 15 până la 20 de nucleotide 3' de bucle-stem care apar natural, reprezentând situsul de legare pentru ARNsn U7, care este implicat în procesarea pre-ARNm-ului de histonă în ARNm-ul de histonă matur. Ideal, acidul nucleic conform invenţiei nu include un intron.

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) poate conţine sau nu o secvenţă amplificator şi/sau promotor, care poate fi modificată sau nemodificată sau care poate fi activată sau inactivată. În unele variante de realizare, bucla-stem de histonă este în general derivată din genele histonelor şi include o împerechere a bazelor intramoleculară a două secvenţe complementare parţial sau complet inversate învecinate, separate de un spaţiator, incluzând (*de exemplu*, constând) dintr-o secvenţă scurtă, care formează bucla structurii. Regiunea de buclă neîmperecheată este obişnuit incapabilă să formeze perechi de baze cu niciunul dintre elementele buclei stem. Apare mai des în ARN, deoarece este o componentă cheie a multor structuri secundare de ARN, dar poate apărea, de asemenea, în ADN-ul monocatenar. Stabilitatea structurii buclei-stem depinde în general de lungimea, numărul de nepotriviri sau umflături şi de compoziţia bazei regiunii împerecheate. În unele variante de realizare, poate rezulta împerecherea oscilantă a bazelor (împerecherea non-Watson-Crick a bazelor). În unele variante de realizare, acea cel puţin o secvenţă de buclă-stem de histonă cuprinde o lungime de la 15 până la 45 de nucleotide.

În alte variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) poate avea una sau mai multe secvenţe bogate în AU îndepărtate. Aceste secvenţe, uneori denumite AURES sunt secvenţe destabilizatoare găsite în 3'UTR. AURES pot fi îndepărtate din vaccinurile ARN (*adică*, ARNm). Alternativ, AURES pot rămâne în vaccinul ARN (*adică*, ARNm).

Formulări de nanoparticule

În cadrul invenţiei, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator sunt formulate într-o nanoparticulă lipidică. În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator sunt formulate într-o nanoparticulă lipidică care include o lipidă necationică, cum ar fi, dar fără a se limita la, colesterol sau dioleoil fosfatidiletanolamină (DOPE).

O formulare într-o nanoparticulă lipidică poate fi influenţată de către, dar fără a se limita la, selectarea componentei lipidice cationice, gradul de saturaţie a lipidei cationice, natura PEGilării, raportul tuturor componentelor şi parametrii biofizici, cum ar fi dimensiunea. Într-un exemplu dat de Semple şi colaboratorii (Nature Biotech. 2010 28:172-176), formularea într-o nanoparticulă lipidică este compusă din 57,1% lipidă cationică, 7,1% dipalmioil fosfatidilcolină, 34,3% colesterol şi 1,4% PEG-c-DMA. Ca un alt exemplu, schimbarea compoziţiei lipidei cationice ar putea livra mai eficient ARNsi-ul la diferite celule care prezintă antigen (Basha şi colaboratorii, Mol Ther. 201119:2186-2200).

În unele variante de realizare, raportul dintre lipide şi ARN (*adică*, ARNm) în nanoparticulele lipidice poate fi de la 5:1 până la 20:1, de la 10:1 până la 25:1, de la 15:1 până la 30:1 şi/sau cel puţin de 30:1.

În unele variante de realizare, raportul PEG în formulările de nanoparticule lipidice poate fi crescut sau scăzut şi/sau lungimea lanţului de carbon a lipidei PEG poate fi modificată de la C14 la C18 pentru a modifica farmacocinetica şi/sau biodistribuirea formulărilor de nanoparticule lipidice.

În cadrul invenţiei, lipida cuprinde o lipidă cationică cum ar fi, dar fără a se limita la, DLin-DMA, DLin-D-DMA, DLin-MC3-D MA, DLin-KC2-D MA, DODMA şi lipide de aminoalcool. Lipidele de aminoalcool cationice pot fi lipidele descrise în şi/sau realizate prin metodele descrise în publicaţia de brevet U.S. numărul US20130150625. Ca exemplu nelimitativ, lipida cationică poate fi 2-amino-3-

[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-2-([(9Z,2Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]metil)}propan-1-ol (Compusul 1 în US20130150625); 2-amino-3-[(9Z)-octadec-9-en-1-iloxi]-2-([(9Z)-octadec-9-en-1-iloxi]metil)propan-1-ol (Compusul 2 în US20130150625); 2-amino-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxil-2-[(octiloxi)metil]propan-1-ol (Compusul 3 în US20130150625); şi 2-(dimetilamino)-3-[(9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-2-{[(9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]metil)propan-1-ol (Compusul 4 în US20130150625); sau orice sare acceptabilă farmaceutic sau stereoizomer al acestora. În cadrul invenţiei, vaccinul ARNm este formulat într-o nanoparticulă lipidică, aşa cum este definit în revendicările anexate.

ormulările de nanoparticule lipidice cuprind de obicei o lipidă, în special, o lipidă cationică ionizabilă, de exemplu,**2,2-dilinoleyl-4-dimethylaminoethyl-[1,3]-dioxolane (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirat (DLin-MC3-DMA) sau di((Z)-non-2-en-1-il) 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecandioat (L319) şi mai cuprinde o lipidă neutră, un sterol şi o moleculă capabilă să reducă agregarea particulelor, de exemplu o lipidă modificată cu PEG sau PEG,**

Exemple de lipide neutre includ, fără limitare, DSPC, POPC, DPPC, DOPE şi SM. Un exemplu de sterol este colesterolul. În unele variante de realizare, un PEG sau o lipidă modificată cu PEG cuprinde o moleculă PEG cu o greutate moleculară medie de 2.000 Da. În unele variante de realizare, un PEG sau o lipidă modificată cu PEG cuprinde o moleculă PEG cu o greutate moleculară medie mai mică de 2.000, de exemplu de aproximativ 1.500 Da, de aproximativ 1.000 Da sau de aproximativ 500 Da. Exemple nelimitative de lipide modificate cu PEG includ PEG-distearoil glicerol (PEG-DMG) (denumit în prezentul document, de asemenea, PEG-C14 sau C14-PEG), PEG-cDMA (discutat în continuare în Reyes şi colaboratorii J. Controlled Release, 107,276-287 (2005)).

În unele variante de realizare, formulările de nanoparticule lipidice includ 60% dintr-o lipidă cationică selectată dintre 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolan (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirat (DLin-MC3-DMA) şi di((Z)-non-2-en-1-il) 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecandioat (L319), 7,5% lipide neutre, 31% sterol şi 1,5% PEG sau lipide modificate cu PEG pe o bază molară.

In some embodiments, lipid nanoparticle formulations include 50% of a cationic lipid selected from 2,2-dilinoleyl-4-d imethylamino ethyl-[1,3]-dioxolane (DLin-KC2-DMA), dilinoleyl-methyl-4-dimethylaminobutyrate (DLin-MC3-DMA), and di((Z)-non-2-en-1-yl) 9-((4-(dimefhylamino)butanoyl)oxy)heptadecanedioate (L319), 10% of the neutral lipid, 38.5% of the sterol, and 1.5% of the PEG or PEG-modified lipid on a molar basis.

In some embodiments, lipid nanoparticle formulations include 57.2% of a cationic lipid selected from 2,2-dilinoleyl-4-dimethylaminoethyl-[1,3]-dioxolane (DLin-KC2-DMA), dilinoleyl-methyl-4-dimethylaminobutyrate (DLin-MC3-D M A), and di((Z)-non-2-en-1-yl) 9-((4-(dimethylamino)butanoyl)oxy)heptadecanedioate (L319), 7.1% of the neutral lipid, 34,3% of the sterol, and 1.4% of the PEG or PEG-modified lipid on a molar basis.

În unele variante de realizare, raportul molar lipidic este 50110138.511.5 (% mol lipidă cationică/lipidă neutră, *de exemplu*, DSPC/Col/lipidă modificată cu PEG, *de exemplu*, PEG-DMG, PEG-DSG sau PEG-DPG), sau 57.217.1134.311.4 (% mol lipidă cationică/lipidă neutră, *de exemplu*, DPPC/Col/lipidă modificată cu PEG, *de exemplu*, PEG-cDMA).

Exemple nelimitative de compoziţii de nanoparticule lipidice şi metode de realizare a acestora sunt descrise, de exemplu, în Semple şi colaboratorii (2010) Nat Biotechnol 28:172-176; Jayarama şi colaboratorii (2012), Angew. Chim. Int. Ed., 51: 8529-8533; şi Maier şi colaboratorii (2013) Molecular Therapy 21,1570-1578.

În cadrul invenţiei, formulările de nanoparticule lipidice descrise în prezentul document sunt nanoparticule lipidice cu 4 componente. Nanoparticulele lipidice cuprind o lipidă cationică, o lipidă necationică, o lipidă PEG şi o lipidă structurală. În cadrul invenţiei, nanoparticula lipidică cuprinde 40-60% lipidă cationică, 5-15% lipidă necationică, 1-2% lipidă PEG şi 30-50% lipidă structurală. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticula lipidică poate cuprinde 50% lipidă cationică, 10% lipidă necationică, 1,5% lipidă PEG şi 38,5% lipidă structurală. În unele variante de realizare, lipida cationică poate fi orice lipidă cationică descrisă în prezentul document, cum ar fi, dar fără a se limita la, DLin-KC2-D MA, DLin-MC3-DMA şi L319. În cadrul invenţiei, lipida structurală este colesterol.

În cadrul invenției, formulările de nanoparticule lipidice descrise în prezentul document cuprind o lipidă cationică, o lipidă necationică, o lipidă PEG și o lipidă structurală. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticulele lipidice cuprind 50% lipide cationice sub formă de DLin-KC2-DMA, 10% lipide necationice sub formă de DSPC, 1,5% lipide PEG sub formă de PEG-DOMG și 38,5% colesterol lipidic structural. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticula lipidică cuprinde 50% lipide cationice sub formă de DLin-MC3-DMA, 10% lipide necationice sub formă de DSPC, 1,5% lipide PEG sub formă de PEG-DOMG și 38,5% lipide structurale sub formă de colesterol. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticulele lipidice cuprind 50% lipide cationice sub formă de DLin-MC3-DMA, 10% lipide necationice sub formă de DSPC, 1,5% lipide PEG sub formă de PEG-DMG și 38,5% colesterol lipidic structural.

Cantități relative din ingredientul activ, excipientul acceptabil farmaceutic, și/sau orice ingrediente suplimentare dintr-o compoziție de vaccin pot varia, în funcție de identitatea, dimensiunea și/sau condiția subiectului tratat și, în plus, în funcție de calea pe care urmează să fie administrată compoziția. De exemplu, compoziția poate cuprinde de la 0,1% până la 99% (g/g) din ingredientul activ. Cu titlu de exemplu, compoziția poate cuprinde de la 0,1% până la 100%, *de exemplu*, de la ,5 la 50%, între 1-30%, între 5-80%, cel puțin 80% (g/g) din ingredientul activ.

În unele variante de realizare, compoziția de vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator poate cuprinde polinucleotida descrisă în prezentul document, formulată într-o nanoparticulă lipidică cuprinzând MC3, colesterol, DSPC și PEG2000-DMG, tampon citrat trisodic, zaharoză și apă pentru injecție. Ca exemplu nelimitativ, compoziția cuprinde: 2,0 mg/ml de substanță medicamentoasă, 21,8 mg/mL din MC3, 10,1 mg/mL de colesterol, 5,4 mg/mL de DSPC, 2,7 mg/mL de PEG2000-DMG, 5,16 mg/mL de citrat trisodic, 71 mg/mL de zaharoză și 1,0 mL de apă pentru injecție.

În unele variante de realizare, o nanoparticulă (*adică*, o nanoparticulă lipidică) are un diametru mediu de 10-500 nm, 20-400 nm, 30-300 nm, 40-200 nm. În unele variante de realizare, o nanoparticulă (*adică*, o nanoparticulă lipidică) are un diametru mediu de 50-150 nm, 50-200 nm, 80-100 nm sau 80-200 nm.

Lipozomi, lipoplexuri și nanoparticule lipidice

În cadrul invenției, formulările de nanoparticule lipidice descrise în prezentul document cuprind o lipidă cationică, o lipidă necationică, o lipidă PEG și colesterol. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticula lipidică cuprinde aproximativ 50% lipide cationice sub formă de DLin-KC2-DMA, aproximativ 10% lipide necationice sub formă de DSPC, aproximativ 1,5% lipide PEG sub formă de PEG-DOMG și aproximativ 38,5% colesterol lipidic structural. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticula lipidică cuprinde aproximativ 50% lipide cationice sub formă de DLin-MC3-DMA, aproximativ 10% lipide necationice sub formă de DSPC, aproximativ 1,5% lipide PEG sub formă de PEG-DOMG și aproximativ 38,5% colesterol lipidic structural. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticula lipidică cuprinde aproximativ 50% lipide cationice sub formă de DLin-MC3-DMA, aproximativ 10% lipide necationice sub formă de DSPC, aproximativ 1,5% lipide PEG sub formă de PEG-DMG și aproximativ 38,5% colesterol lipidic structural.

Ca exemplu nelimitativ, lipida cationică poate fi selectată dintre (20Z,23Z)-N,N-dimetilnonacoză-20,23-dien-10-amină, (17Z,20Z)-N,N-dimemilhexacoză-17,20-dien-9-amină, (1Z,19Z)-N5N-dimetilpentacoză-l 6, 19-dien-8-amină, (13Z,16Z)-N,N-dimetildocoză-13,16-dien-5-amină, (12Z,15Z)-N,N-dimetilhenicoză-12,15-dien-4-amină, (14Z,17Z)-N,N-dimetiltricoză-14,17-dien-6-amină, (15Z, 18Z)-N,N-dimetiltetracoză-15,18-dien-7-amină, (18Z,21Z)-N,N-dimetilheptacoză-18,21-dien-10-amină, (15Z,18Z)-N,N-dimetiltetracoză-15,18-dien-5-amină, (14Z,17Z)-N,N-dimetiltricoză-14,17-dien-4-amină, (19Z,22Z)-N,N-dimetiloctacoză-19,22-dien-9-amină, (18Z,21 Z)-N,N-dimetilheptacoză-18,21-dien-8-amină, (17Z,20Z)-N,N-dimetilhexacoză-17,20-dien-7-amină, (16Z,19Z)-N,N-dimetilpentacoză-16,19-dien-6-amină, (22Z,25Z)-N,N-dimetilhentriaconta-22,25-dien-10-amină, (21 Z,24Z)-N,N-dimetiltriaconta-21,24-dien-9-amină, (18Z)-N,N-dimetilheptacoz-18-en-10-amină, (17Z)-N,N-dimetilhexacoz-17-en-9-amină, (19Z,22Z)-N,N-dimetiloctacoză-19,22-dien-7-amină, N,N-dimetilheptacozen-10-amină, (20Z,23Z)-N-etil-N-metilnonacoză-20,23-dien-10-amină, 1-[(11Z,14Z)-I-nonilicoză-11,14-dien-I-il]pirolidină, (20Z)-N,N-dimetilheptacoz-20-en-l 0-amină, (15Z)-N,N-dimetilheptacoz-15-en-l 0-amină, (14Z)-N,N-dimetilnonacoz-14-en-l0-amină, (17Z)-N,N-dimetilnonacoz-17-en-l0-amină, (24Z)-N,N-dimetiltritriacont-24-en-l0-amină, (20Z)-N,N-dimetilnonacoz-20-en-l 0-amină, (22Z)-N,N-dimetilhentriacont-22-en-l0-amină, (16Z)-N,N-dimetilpentacoz-16-en-8-amină, (12Z,15Z)-N,N-dimetil-2-nonilhenicoză-12,15-dien-1-amină, (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocoză-13,16-dien-l-amină, N,N-dimetil-l-[(1S,2R)-2-octilciclopropil]heptadecan-8-amină, 1-[(1S,2R)-2-hexilciclopropil]-N,N-dimetilnonadecan-10-amină, N,N-dimetil-1-[(1S,2R)-2-

octilciclopropil]nonadecan-10-amină, N,N-dimetil-21-[(lS,2R)-2-octilciclopropil]henicozen-l0-amină,N,N-dimetil-1-[(1S,2S)-2-f[(iR,2R)-2-pentilciclopropil]metil)ciclopropil]nonadecan-10-amină,N,N-dimetil-1-[(1S,2R)-2-octilciclopropil]hexadecan-8-amină, N,N-dimetil-[(lR,2S)-2-undecilciclopropil]tetradecan-5-amină, N,N-dimetil-3-(7-[(1S,2R)-2-octilciclopropil]heptil}dodecan-1-amină, 1-[(1R,2S)-2-heptilciclopropil]-N,N-dimetiloctadecan-9-amină, 1-[(1S,2R)-2-decilciclopropil]-N,N-dimetilpentadecan-6-amină, N,N-dimetil-1-[(lS,2R)-2-octilcidopropil]pentadecan-8-amină, R-N,N-dimetil-1-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-3-(octiloxi)propan-2-amină, S-N,N-dimetil-1-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-3-(octiloxi)propan-2-amină, 1-{2-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-1-[(octiloxi)metil]etil)pirolidină, (2S)-N,N-dimetil-1-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-3-[(5Z)-oct-5-en-1-iloxi]propan-2-amină, 1-{2-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-1-[(octiloxi)metil]etil)azetidină, (2S)-1-(hexiloxi)-N,N-dimetil-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propan-2-amină, (2S)-1-(heptiloxi)-N,N-dimetil-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propan-2-amină, N,N-dimetil-1-(noniloxi)-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propan-2-amină, N,N-dimetil-1-[(9Z)-octadec-9-en-1-iloxi]-3-(octiloxi)propan-2-amină; (2S)-N,N-dimetil-1-[(6Z,9Z,12Z)-octadeca-6,9,12-trien-1-iloxi]-3-(octiloxi)propan-2-amină, (2S)-1-[(11Z,14Z)-icoză-11,14-dien-1-iloxi]-N,N-dimetil-3-(pentiloxi)propan-2-amină, (2S)-1-(hexiloxi)-3-[(11Z,14Z)-icoză-11,14-dien-1-iloxi]-N,N-dimetilpropan-2-amină, 1-[(11Z,14Z)-icoză-11,14-dien-1-iloxi]-N,N-dimetil-3-(octiloxi)propan-2-amină, 1-[(13Z,16Z)-docoză-l3,16-dien-l-iloxi]-N,N-dimetil-3-(octiloxi)propan-2-amină, (2S)-1-[(13Z,16Z)-docoză-13,16-dien-1-iloxi]-3-(hexiloxi)-N,N-dimetilpropan-2-amină, (2S)-1-[(13Z)-docoz-13-en-1-iloxi]-3-(hexiloxi)-N,N-dimetilpropan-2-amină, 1-[(13Z)-docoz-13-en-1-iloxi]-N,N-dimetil-3-(octiloxi)propan-2-amină, 1-[(9Z)-hexadec-9-en-1-iloxi]-N,N-dimetil-3-(octiloxi)propan-2-amină, (2R)-N,N-dimetil-H(1-metoiloctiloxi]-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propan-2-amină, (2R)-1-[(3,7-dimetiloctil)oxi]-N,N-dimetil-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propan-2-amină, N,N-dimetil-1-(octiloxi)-3-((8-[(1S,2S)-2-([(1R,2R)-2-pentilciclopropil]metil)ciclopropil}octil)oxi)propan-2-amină, N,N-dimetil-1-([8-(2-octilciclopropil)octil]oxi)-3-(octiloxi)propan-2-amină și (1lE,20Z,23Z)-N,N-dimetilnonacoză-l1,20,2-trien-10-amină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora sau un stereoizomer al acestora.

În unele variante de realizare, formulările LNP ale vaccinurilor ARN (*de exemplu*, ARNm) pot conține PEG-c-DOMG la un raport molar lipidic de 1,5%.

În unele variante de realizare, compozițiile farmaceutice ale vaccinurilor ARN (*de exemplu*, ARNm) pot include cel puțin una dintre lipidele PEGilate descrise în publicația internațională numărul WO2012099755.

În unele variante de realizare, formularea LNP poate conține PEG-DMG 2000 (1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamină-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000). În unele variante de realizare, formularea LNP poate conține PEG-DMG 2000, o lipidă cationică cunoscută în domeniu, DSPC și colesterol. Ca exemplu nelimitativ, formularea LNP poate conține PEG-DMG 2000, DLin-DMA, DSPC și colesterol. Ca un alt exemplu nelimitativ, formularea LNP poate conține PEG-DMG 2000, DLin-DMA, DSPC și colesterol într-un raport molar de 2:40:10:48 (a se vedea, *de exemplu*, Geall și colaboratorii, Nonviral delivery of self-amplifying RNA (e.g., mRNA) vaccines, PNAS 2012; PMID: 22908294).

Nanoparticulele lipidice descrise în prezentul document pot fi produse într-un mediu steril.

Formulările de nanoparticule pot cuprinde un conjugat de fosfat. Conjugatul de fosfat poate crește timpii de circulație *in vivo* și/sau crește livrarea țintită a nanoparticulei. Ca exemplu nelimitativ, conjugatele de fosfat pot include un compus cu oricare dintre formulele descrise în cererea internațională numărul WO2013033438.

Formularea de nanoparticule poate cuprinde un conjugat de polimer. Conjugatul de polimer poate fi un conjugat solubil în apă. Conjugatul de polimer poate avea o structură așa cum este descrisă în cererea de brevet U.S. numărul 20130059360. În unele variante de realizare, conjugatele de polimer cu polinucleotidele conform prezentei dezvăluiri pot fi realizate folosind metodele și/sau reactivi polimerici segmentați descriși în cererea de brevet U.S. numărul 20130072709. În unele variante de realizare, conjugatul de polimer poate avea grupări laterale suspendate cuprinzând fragmente inelare cum ar fi, dar fără a se limita la, conjugatele de polimer descrise în publicația de brevet U.S. numărul US20130196948.

Formulările de nanoparticule pot cuprinde un conjugat pentru a spori livrarea de nanoparticule conform prezentei dezvăluiri la un subiect. Mai mult, conjugatul poate inhiba clearance-ul fagocitar al nanoparticulelor la un subiect. Într-un aspect, conjugatul poate fi o "auto" peptidă concepută din proteina membranei umane CD47 (*de exemplu*, "auto" particulele descrise de Rodriguez și colaboratorii (Science 2013 339,971-975)). După cum arată Rodriguez *și colaboratorii,* autopeptidele au întârziat clearance-ul mediat de macrofage al nanoparticulelor, ceea ce a îmbunătățit livrarea nanoparticulelor. Într-un alt

aspect, conjugatul poate fi proteina membranei CD47 (*de exemplu*, a se vedea Rodriguez şi colaboratorii Science 2013 339,971-975). Rodriguez *şi colaboratorii* au arătat că, similar cu "auto" peptidele, CD47 poate creşte raportul de particule circulante la un subiect în comparaţie cu peptidele amestecate şi nanoparticulele acoperite cu PEG.

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri sunt formulate în nanoparticule care cuprind un conjugat pentru a spori livrarea nanoparticulelor conform prezentei dezvăluiri la un subiect. Conjugatul poate fi membrana CD47 sau conjugatul poate fi derivat din proteina membranei CD47, cum ar fi "auto" peptida descrisă anterior. În unele variante de realizare, nanoparticula poate cuprinde PEG şi un conjugat de CD47 sau un derivat al acestuia. În unele variante de realizare, nanoparticula poate cuprinde atât "auto" peptida descrisă mai sus, cât şi proteina membranei CD47.

În unele variante de realizare, o "auto" peptidă şi/sau proteina CD47 poate fi conjugată la o particulă pseudovirală sau la un pseudovirion, aşa cum este descris în prezentul document pentru livrarea vaccinurilor ARN (*adică*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri.

În unele variante de realizare, compoziţiile farmaceutice de vaccin ARN (*adică*, ARNm) cuprind polinucleotidele conform prezentei dezvăluiri şi un conjugat care poate avea o legătură degradabilă. Exemple nelimitative de conjugate includ un fragment aromatic care cuprinde un atom de hidrogen ionizabil, un fragment spaţiator şi un polimer solubil în apă. Ca exemplu nelimitativ, compoziţiile farmaceutice care cuprind un conjugat cu o legătură degradabilă şi metodele de livrare a unor astfel de compoziţii farmaceutice sunt descrise în publicaţia de brevet U.S. numărul US20130184443.

Formulările de nanoparticule pot fi o nanoparticulă de carbohidrat cuprinzând un purtător de carbohidrat şi un vaccin ARN (*adică*, ARNm). Ca exemplu nelimitativ, purtătorul de carbohidrat poate include, dar nu este limitat la, un fitoglicogen modificat cu anhidridă sau un material de tip glicogen, fitoglicogen octenil succinat, fitoglicogen beta-dextrină, fitoglicogen beta-dextrină modificată cu anhidridă. (A se vedea, *de exemplu*, publicaţia internaţională numărul WO2012109121).

Formulările de nanoparticule conform prezentei dezvăluiri pot fi învelite cu un agent activ de suprafaţă sau un polimer pentru a îmbunătăţi livrarea particulei. În unele variante de realizare, nanoparticulele pot fi învelite cu un înveliş hidrofil, cum ar fi, dar fără a se limita la, învelişuri PEG şi/sau învelişuri care au o sarcină de suprafaţă neutră. Învelişurile hidrofile pot ajuta la livrarea nanoparticulelor cu încărcături utile mai mari, cum ar fi, dar fără a se limita la, vaccinuri ARN (*adică*, ARNm) în sistemul nervos central. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticulele cuprinzând un înveliş hidrofil şi metodele de realizare a unor astfel de nanoparticule sunt descrise în publicaţia de brevet U.S. numărul US20130183244.

Formulările de nanoparticule lipidice pot fi îmbunătăţite prin înlocuirea lipidei cationice cu o lipidă cationică biodegradabilă, care este cunoscută ca o nanoparticulă lipidică eliminată rapid (LNPer). S-a demonstrat faptul că lipidele cationice ionizabile, cum ar fi, dar fără a se limita la, DLinDMA, DLin-KC2-DMA şi DLin-MC3-DMA, se acumulează în plasmă şi ţesuturi în timp şi pot fi o sursă potenţială de toxicitate. Metabolismul rapid al lipidelor eliminate rapid poate îmbunătăţi tolerabilitatea şi indicele terapeutic al nanoparticulelor lipidice cu un ordin de mărime de la 1 mg/kg doză până la 10 mg/kg doză la şobolan. Includerea unei legături esterice degradate enzimatic poate îmbunătăţi profilul de degradare şi de metabolizare al componentei cationice, menţinând în acelaşi timp activitatea formulării LNPer. Legătura esterică poate fi situată în interiorul lanţului lipidic sau poate fi situată la capătul terminal al lanţului lipidic. Legătura esterică internă poate înlocui orice carbon din lanţul lipidic.

În unele variante de realizare, legătura esterică internă poate fi localizată pe oricare parte a carbonului saturat.

În unele variante de realizare, un răspuns imun poate fi declanşat prin livrarea unei nanoparticule lipidice care poate include o nanospecie, un polimer şi un imunogen. (publicaţia U.S. numărul 20120189700 şi publicaţia internaţională numărul WO2012099805). Polimerul poate încapsula nanospeciile sau poate încapsula parţial nanospeciile. Imunogenul poate fi o proteină recombinată, un ARN modificat şi/sau o polinucleotidă descrisă în prezentul document. În unele variante de realizare, nanoparticula lipidică poate fi formulată pentru utilizare într-un vaccin, cum ar fi, dar fără a se limita la, împotriva unui agent patogen.

Nanoparticulele lipidice pot fi proiectate pentru a modifica proprietăţile de suprafaţă ale

particulelor, astfel încât nanoparticulele lipidice să poată pătrunde prin bariera mucozală. Mucusul este localizat pe țesutul mucozal, cum ar fi, dar fără a se limita la, cel oral (*de exemplu*, membranele bucale și esofagiene și țesutul amigdalian), oftalmic, gastrointestinal (*de exemplu*, stomacul, intestinul subțire, intestinul gros, colonul, rectul), nazal, respirator (*de exemplu*, membranele nazale, faringiene, traheale și bronșice), genital (*de exemplu*, membranele vaginale, cervicale și uretrale). Nanoparticulele mai mari de 10-200 nm, care sunt preferate pentru o eficiență mai mare a încapsulării medicamentului și pentru capacitatea de a asigura livrarea susținută a unei game largi de medicamente, s-au considerat a fi prea mari pentru a se difuza rapid prin barierele mucozale. Mucusul este secretat, eliminat, evacuat sau digerat și reciclat în continuu, astfel încât majoritatea particulelor "prinse în capcană" poate fi îndepărtată din țesutul mucozal în decurs de câteva secunde sau de câteva ore. Nanoparticule polimerice mari (200nm - 500nm în diametru) care au fost învelite dens cu un polietilenglicol (PEG) cu greutate moleculară mică s-au difuzat prin mucus în proporție doar de la 4 până la 6 ori mai mică decât în cazul aceloraşi particule difuzate în apă (Lai și colaboratorii, PNAS 2007 104(5):1482-487; Lai și colaboratorii, Adv Drug Deliv Rev. 2009 61 (2): 158-171). Transportul nanoparticulelor poate fi determinat folosind rate de permeație și/sau tehnici de microscopie fluorescentă incluzând, dar fără a se limita la, recuperarea fluorescenței după fotoalbire (FRAP) și urmărirea particulelor multiplă de înaltă rezoluție (MPT). Ca exemplu nelimitativ, compozițiile care pot pătrunde printr-o barieră mucozală pot fi realizate așa cum este descris în brevetul U.S. numărul 8.241.670 sau publicația de brevet internațional numărul WO2013110028.

Nanoparticulele lipidice proiectate pentru a pătrunde prin mucus pot cuprinde un material polimeric (*adică*, un miez polimeric) și/sau un conjugat de polimer-vitamină și/sau un copolimer tribloc. Materialul polimeric poate include, dar nu se limitează la, poliamine, polieteri, poliamide, poliesteri, policarbamați, poliuree, policarbonați, poli(stireni), poliimide, polisulfone, poliuretani, poliacetilene, polietilene, polietilenimine, poliizocianați, poliacrilați, polimetacrilați, poliacrilonitrili și poliarilați. Materialul polimeric poate fi biodegradabil și/sau biocompatibil. Exemple nelimitative de polimeri biocompatibili sunt descrise în publicația de brevet internațional numărul WO2013116804. Materialul polimeric poate fi iradiat suplimentar. Ca exemplu nelimitativ, materialul polimeric poate fi iradiat gama (a se vedea, *de exemplu*, cererea internațională numărul WO201282165). Exemple nelimitative de polimeri specifici includ poli(caprolactonă) (PCL), polimer de etilen-acetat de vinil (EVA), acid poli(lactic) (PLA), acid poli(L-lactic) (PLLA), acid poli(glicolic) (PGA), acid poli(lactic-co-glicolic) (PLGA), acid poli(L-lactic-co-glicolic) (PLLGA), poli(D,L-lactidă) (PDLA), poli(L-lactidă) (PLLA), poli(D,L-lactidă-co-caprolactonă), poli(D,L-lactidă-co-caprolactonă-co-glicolidă), poli(D,L-lactidă-co-PEO-co-D,L-lactidă), poli(D,L-lactidă-co-PPO-co-D,L-lactidă), polialchil cianoacrilat, poliuretan, poli-L-lizină (PLL), hidroxipropil metacrilat (HPMA), polietilenglicol, acid poli-L-glutamic, acizi poli(hidroxi), polianhidride, poliortoesteri, amide poli(esterice), poliamide, etersi poli(esterici), policarbonați, polialchilene, cum ar fi polietilenă și polipropilenă, polialchilenglicoli, cum ar fi polietilenglicol (PEG), polialchilenoxizi (PEO), polialchilentereftalați, cum ar fi polietilentereftalat, alcooli polivinilici (PVA), eteri polivinilici, esteri polivinilici, cum ar fi polivinilacetat, halogenuri polivinilice, cum ar fi policlorură de vinil (PVC), polivinilpirolidonă, polisiloxani, polistiren (PS), poliuretani, celuloze derivatizate, cum ar fi alchilceluloze, hidroxialchilceluloze, eteri de celuloză, esteri de celuloză, nitroceluloză, hidroxipropilceluloză, carboximetilceluloză, polimeri ai acidului acrilic, cum ar fi poli(met)acrilat de metil (PMMA), poli(etil(met)acrilat), poli(butil(met)acrilat), poli(izobutil(met)acrilat), poli(hexil(met)acrilat), poli(izodecil(met)acrilat), poli(lauril(met)acrilat), poli(fenil(met)acrilat, poli(metilacrilat), poli(izopropil acrilat), poli(izobutil acrilat), poli(octadecil acrilate) și copolimeri și amestecuri ale acestora, polidioxanonă și copolimerii săi, polihidroxialcanoați, polipropilenfumarat, polioximetilenă, poloxameri, poli(orto)esteri, acid poli(butiric), acid poli(valeric), poli(lactidă-co-caprolactonă), PEG-PLGA-PEG și trimetilencarbonat, polivinilpirolidonă. Nanoparticula lipidică poate fi învelită sau asociată cu un copolimer, cum ar fi, dar fără a se limita la, un copolimer bloc (cum ar fi un copolimer bloc polieter-poliamidă ramificat descris în publicația internațională numărul WO2013012476), și un copolimer tribloc (poli(polietilenglicol))-(poli(propilenoxid))-(poli(etilenglicol)) (a se vedea *de exemplu*, publicația U.S. 20120121718 și publicația U.S. 20100003337 și brevetul U.S. numărul 8.263.665). Copolimerul poate fi un polimer care este considerat în general ca sigur (GRAS) și formarea nanoparticulelor lipidice poate fi de asemenea manieră încât să nu se creeze entități chimice noi. De exemplu, nanoparticulele lipidice pot cuprinde poloxameri care acoperă nanoparticulele PLGA fără a forma noi entități chimice, care sunt încă capabile să pătrundă rapid în mucusul uman (Yang și colab. Angew. Chem. Int. Ed. 2011 50:2597-2600). O metodă scalabilă nelimitativă pentru a produce nanoparticule care pot pătrunde prin mucusul uman este descrisă de Xu *și colaboratorii* (*a se vedea*, *de exemplu*, J Control Release 2013,170(2):279-86).

Vitamina conjugatului de polimer-vitamină poate fi vitamina E. Porțiunea de vitamină a conjugatului poate fi substituită cu alte componente adecvate, cum ar fi, dar fără a se limita la, vitamina

A, vitamina E, alte vitamine, colesterol, un fragment hidrofob sau o componentă hidrofobă a altor agenți tensioactivi (de exemplu, catene de steroli, acizi grași, catene de hidrocarburi și catene de oxid de alchilen).

Nanoparticulele lipidice proiectate pentru a pătrunde prin mucus pot include agenți de modificare a suprafeței, cum ar fi, dar fără a se limita la, polinucleotide, proteine anionice (*de exemplu*, albumina serică bovină), agenți activi de suprafață (*de exemplu*, agenți activi de suprafață cationici, cum ar fi bromura de dimetildioctadecil-amoniu), zaharuri sau derivați ai zahărului (*de exemplu*, ciclodextrină), acizi nucleici, polimeri (*de exemplu*, heparină, polietilenglicol și poloxamer), agenți mucolitici (*de exemplu*, N-acetilcisteină, mugwort, bromelainâ, papainâ, clerodendru, acetilcisteină, bromhexină, carbocisteină, eprazinonă, mesna, ambroxol, sobrerol, domiodol, letosteină, stepronină, tiopronină, gelsolină, timozină β4 dornază alfa, neltenexină, erdosteină) și diverse DNaze inclusiv DNază umană recombinantă. Agentul de modificare a suprafeței poate fi încorporat sau prins ca într-o plasă în suprafața particulei sau dispus (*de exemplu*, prin învelire, adsorbție, legare covalentă sau alt proces) pe suprafața nanoparticulei lipidice (a se vedea, *de exemplu*, publicația U.S. 20100215580 și publicația U.S. 20080166414 și US20130164343).

În unele variante de realizare, nanoparticulele lipidice care pătrund prin mucus pot cuprinde cel puțin o polinucleotidă descrisă în prezentul document. Polinucleotida poate fi încapsulată în nanoparticula lipidică și/sau dispusă pe suprafața particulei. Polinucleotida poate fi cuplată covalent la nanoparticula lipidică. Formulările de nanoparticule lipidice care pătrund prin mucus pot cuprinde o multitudine de nanoparticule. În plus, formulările pot conține particule care pot interacționa cu mucusul și pot modifica proprietățile structurale și/sau adezive ale mucusului înconjurător pentru a scădea mucoadeziunea, ceea ce poate crește livrarea nanoparticulelor lipidice care pătrund prin mucus către țesutul mucozal.

În unele variante de realizare, nanoparticulele lipidice care pătrund prin mucus pot fi o formulare hipotonică cuprinzând un înveliș care îmbunătățește penetrarea mucoasei. Formularea poate fi hipotonică pentru epiteliul la care este administrată. Exemple nelimitative de formulări hipotonice pot fi găsite în publicația de brevet internațional numărul WO2013110028.

În unele variante de realizare, pentru a spori livrarea prin bariera mucozală, formularea de vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) poate cuprinde sau poate fi o soluție hipotonică. S-a descoperit faptul că soluțiile hipotonice măresc rata cu care particulele mucoinerte, cum ar fi, dar fără a se limita la, particulele care pătrund prin mucus, au reușit să ajungă la suprafața epitelială vaginală (a se vedea, *de exemplu*, Ensign și colaboratorii Biomaterials 2013. 34(28):6922-9).

În unele variante de realizare, astfel de formulări pot fi, de asemenea, construite sau compozițiile pot fi modificate astfel încât să fie direcționate pasiv sau activ către diferite tipuri de celule *in vivo,* incluzând, dar nelimitându-se la hepatocite, celule imune, celule tumorale, celule endoteliale, celule care prezintă antigen, și leucocite (Akinc și colaboratorii Mol Ther. 2010 18:1357-1364; Song și colaboratorii, Nat Biotechnol. 2005 23:7M-717; Judge și colaboratorii, J Clin Invest. 2009 119:661-673; Kaufmann și colaboratorii, Microvasc Res 2010 80:286-293; Santel și colaboratorii, Gene Ther 2006 13:1222-1234; Santel și colaboratorii, Gene Ther 2006 13:1360-1370; Gutbier și colaboratorii, Pulm Pharmacol, Ther. 2010 23:334-344; Basha și colaboratorii, Mol. Ther. 2011 19:2186-2200; Fenske și Cullis, Expert Opin Drug Deliv. 2008 5:25-44; Peer și colaboratorii, Science. 2008 319:627-630; Peer și Lieberman, Gene Ther. 2011 18:1127-1133). Un exemplu de direcționare pasivă a formulărilor către celulele hepatice include formulările de nanoparticule lipidice bazate pe DLin-DMA, DLin-KC2-DMA și DLin-MC3-DMA, despre care s-a dovedit că se leagă de apolipoproteina E și promovează legarea și absorbția acestor formulări în hepatocite *in vivo* (Akinc și colaboratorii Mol Ther. 2010 18:1357-1364). Formulările pot fi țintite, de asemenea, selectiv prin exprimarea diferiților liganzi pe suprafața lor, după cum se exemplifică prin, dar nu se limitează prin, folat, transferină, N-acetilgalactozamină (GalNAc) și abordări orientate către anticorpi (Kolhatkar și colaboratorii, Curr Drug Discov Technol. 2011 8:197-206; Musacchio și Torchilin, Front Biosci. 2011 16:1388-1412; Yu și colaboratorii, Mol Membr Biol. 2010 27:286-298; Patil și colaboratorii, Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2008 25:1-61; Benoit și colaboratorii, Biomacro molecules. 2011 12:2708-2714; Zhao și colaboratorii, Expert Opin Drug Deliv. 2008 5:309-319; Akinc și colaboratorii, Mol Ther. 201018:1357-1364; Srinivasan și colaboratorii, Methods Mol Biol. 2012 820:105-116; Ben-Arie și colaboratorii, Methods Mol Biol. 2012 757:497-507; Peer 2010 J Control Release. 20:63-68; Peer și colaboratorii, Proc Natl Acad Sci USA. 2007 104:4095-4100; Kim și colaboratorii, Methods Mol Biol. 2011 721:339-353; Subramanya și colaboratorii, Mol Ther. 201018:2028-2037; Song și colaboratorii, Nat Biotechnol. 2005 23:709-717; Peer și colaboratorii, Science. 2008 319:627-630; Peer și Lieberman, Gene Ther. 2011 18:1127-1133).

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri pot fi formulate pentru eliberare controlată și/sau livrare țintită. Așa cum este utilizată în prezentul document, sintagma "eliberare controlată" se referă la un profil de eliberare a compoziției farmaceutice sau a compusului farmaceutic, care se conformează unui model particular de eliberare pentru a avea ca efect un rezultat terapeutic. Polinucleotidele, constructele primare sau ARNmm-urile pot fi încapsulate într-un agent de eliberare descris aici și/sau cunoscut în domeniu pentru eliberarea controlată și/sau livrare țintită. Așa cum este utilizat în prezentul document, termenul "a încapsula" înseamnă a cuprinde, a înconjura sau a îngloba. În ceea ce privește formularea compușilor conform dezvăluirii, încapsularea poate fi substanțială, completă sau parțială. Sintagma "încapsulat substanțial" înseamnă că cel puțin mai mult de 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,9, 99,9 sau mai mult de 99,999% din compoziția farmaceutică sau compusul conform dezvăluirii pot fi cuprinse, înconjurate sau înglobate de agentul de livrare. "Încapsulare parțială" înseamnă că mai puțin de 10, 10, 20, 30, 40, 50 sau mai puțin din compoziția farmaceutică sau din compusul conform dezvăluirii pot fi cuprinde, înconjurate sau înglobate de agentul de livrare. În mod avantajos, încapsularea poate fi determinată prin măsurarea ieșirii sau a activității compoziției farmaceutice sau a compusului conform dezvăluirii utilizând micrografia cu fluorescență și/sau electronică. De exemplu, cel puțin 1,5,10,20,30, 40,50, 60,70,80,85, 90, 95,96,97,98, 99, 99,9, 99,99 sau mai mult de 99,99% din compoziția farmaceutică sau compusul conform dezvăluirii sunt încapsulate în agentul de livrare.

În unele variante de realizare, formularea cu eliberare controlată poate include, dar nu se limitează la, copolimeri tribloc. Ca exemplu nelimitativ, formularea poate include două tipuri diferite de copolimeri tribloc (publicațiile internaționale numerele WO2012131104 și WO2012131106).

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) pot fi încapsulate într-o nanoparticulă lipidică sau o nanoparticulă lipidică cu eliminare rapidă și nanoparticulele lipidice sau o nanoparticulă lipidică cu eliminare rapidă pot fi apoi încapsulate într-un polimer, hidrogel și/sau sigilant chirurgical descris în prezentul document și/sau cunoscut în domeniu. Ca exemplu nelimitativ, polimerul, hidrogelul sau sigilantul chirurgical pot fi PLGA, etilen-acetat de vinil (EVAc), poloxamer, GELSITE® (Nanotherapeutics, Inc. Alachua, FL), HYLENEX® (Halozyme Therapeutics, San Diego CA), sigilanți chirurgicali, cum ar fi polimerii de fibrinogen (Ethicon Inc. Cornelia, GA), TISSELL® (Baxter International, Inc Deerfield, IL), sigilanți pe bază de PEG și COSEAL® (Baxter International, Inc Deerfield, IL).

În unele variante de realizare, nanoparticula lipidică poate fi încapsulată în orice polimer cunoscut în domeniu care poate forma un gel atunci când este injectat într-un subiect. Ca un alt exemplu nelimitativ, nanoparticula lipidică poate fi încapsulată într-o matrice polimerică, care poate fi biodegradabilă.

În unele variante de realizare, formularea de vaccin ARN (*adică*, ARNm) cu eliberare controlată și/sau livrare țintită poate include, de asemenea, cel puțin un înveliș cu eliberare controlată. Învelișurile cu eliberare controlată includ, dar nu se limitează la, OPADRY®, copolimer polivinilpirolidonă/vinil acetat, polivinilpirolidonă, hidroxipropil metilceluloză, hidroxipropil celuloză, hidroxietil celuloză, EUDRAGIT RL®, EUDRAGIT RS® și derivați de celuloză, cum ar fi dispersiile apoase de etilceluloză (AQUACOAT® și SURELEASE®).

În unele variante de realizare, formularea de vaccin ARN (*adică*, ARNm) cu eliberare controlată și/sau livrare țintită poate cuprinde cel puțin un poliester degradabil care poate conține lanțuri laterale policationice. Poliesterii degradabili includ, dar nu se limitează la, ester de poli(serină), poli(L-lactidă-co-L-lizină), ester de poli(4-hidroxi-L-prolină) și combinații ale acestora. În unele variante de realizare, poliesterii degradabili pot include o conjugare PEG pentru a forma un polimer PEGilat.

În unele variante de realizare, formularea de vaccin ARN (*adică*, ARNm) cu eliberare controlată și/sau livrare țintită, care cuprinde cel puțin o polinucleotidă, poate cuprinde cel puțin un derivat polimeric PEG și/sau înrudit PEG, așa cum este descris în brevetul U.S. numărul 8.404.222.

În unele variante de realizare, formularea de vaccin ARN (*adică*, ARNm) cu eliberare controlată, care cuprinde cel puțin o polinucleotidă, poate fi sistemul polimeric cu eliberare controlată descris în US20130130348.

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri pot

fi încapsulate într-o nanoparticulă terapeutică, denumite în prezentul document "vaccinuri ARN (*de exemplu*, ARNm) în nanoparticule terapeutice". Nanoparticulele terapeutice pot fi formulate prin metode descrise în prezentul document şi cunoscute în domeniu, cum ar fi, dar fără a se limita la, publicaţiile internaţionale numerele WO2010005740, WO2010030763, WO2010005721, WO2010005723, WO2012054923, publicaţiile U.S. numerele US20110262491, US20100104645, US20100087337, US20100068285, US20110274759, US20100068286, US20120288541, US20130123351 şi US20130230567 şi brevetele U.S. numerele 8.206.747, 8.293.276, 8.318.208 şi 8.318.211. În unele variante de realizare, nanoparticulele polimerice terapeutice pot fi identificate prin metodele descrise în publicaţia U.S. numărul US20120140790.

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) în nanoparticulă terapeutică poate fi formulat pentru eliberare susţinută. Aşa cum este utilizată în prezentul document, sintagma "eliberare susţinută" se referă la o compoziţie farmaceutică sau la un compus farmaceutic care este conform cu o rată de eliberare pe o anumită perioadă de timp. Perioada de timp poate include, dar nu se limitează la, ore, zile, săptămâni, luni şi ani. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticulele cu eliberare susţinută pot cuprinde un polimer şi un agent terapeutic cum ar fi, dar fără a se limita la, polinucleotidele conform prezentei dezvăluiri (a se vedea publicaţia internaţională numărul 2010075072 şi Publicaţiile US numerele US20100216804, US20110217377 şi US20120201859). Într-un alt exemplu nelimitativ, formularea cu eliberare susţinută poate cuprinde agenţi care permit biodisponibilitate persistentă, cum ar fi, dar fără a se limita la, cristale, geluri macromoleculare şi/sau suspensii sub formă de particule (a se vedea publicaţia de brevet U.S. numărul US20130150295).

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) în nanoparticule terapeutice pot fi formulate pentru a fi specifice ţintei. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticulele terapeutice pot include un corticosteroid (a se vedea publicaţia internaţională numărul WO2011084518). Ca exemplu nelimitativ, nanoparticulele terapeutice pot fi formulate în nanoparticule descrise în publicaţiile internaţionale numerele WO2008121949, WO2010005726, WO2010005725, WO2011084521 şi publicaţiile US numerele US20100069426, US20120004293 şi US20100104655.

În unele variante de realizare, nanoparticulele conform prezentei dezvăluiri pot cuprinde o matrice polimerică. Ca un exemplu nelimitativ, nanoparticula poate cuprinde doi sau mai mulţi polimeri, cum ar fi, dar fără a se limita la, polietilene, policarbonaţi, polianhidride, polihidroxiacizi, polipropilfumeraţi, policaprolactone, poliamide, poliacetali, polieteri, poliesteri, poli(ortoesteri), policianoacrilaţi, alcooli polivinilici, poliuretani, polifosfazeni, poliacrilaţi, polimetacrilaţi, policianoacrilaţi, poliuree, polistireni, poliamine, polilizină, poli(etilen imină), ester poli(serinic), poli(L-lactidă-co-L-lizină), ester poli(4-hidroxi-L-prolinic) sau combinaţii ale acestora.

În unele variante de realizare, nanoparticula terapeutică cuprinde un copolimer dibloc. În unele variante de realizare, copolimerul dibloc poate include PEG în combinaţie cu un polimer, cum ar fi, dar fără a se limita la, polietilene, policarbonaţi, polianhidride, polihidroxiacizi, polipropilfumeraţi, policaprolactone, poliamide, poliacetali, polieteri, poliesteri, poli(ortoesteri), policianoacrilaţi, alcooli polivinilici, poliuretani, polifosfazeni, poliacrilaţi, polimetacrilaţi, policianoacrilaţi, poliuree, polistireni, poliacrilaţi, poliamine, polilizină, poligen imină), ester poli(serinic), poli(L-lactidă-co-L-lizină), ester poli(4-hidroxi-L-prolinic) sau combinaţii ale acestora: Într-o altă variantă de realizare, copolimerul dibloc poate fi un copolimer dibloc high-X, cum ar fi cei descrişi în publicaţia de brevet internaţional numărul WO2013120052.

Ca exemplu nelimitativ, nanoparticula terapeutică cuprinde un copolimer bloc PLGA-PEG (a se vedea publicaţia americană numărul US20120004293 şi brevetul american numărul 8.236.330). Într-un alt exemplu nelimitativ, nanoparticula terapeutică este o nanoparticulă ascunsă care cuprinde un copolimer dibloc de PEG şi PLA sau PEG şi PLGA (a se vedea brevetul U.S. numărul 8.246.968 şi publicaţia internaţională numărul WO2012166923). Într-un alt exemplu nelimitativ, nanoparticula terapeutică este o nanoparticulă ascunsă sau o nanoparticulă ascunsă specifică ţintei, aşa cum este descris în publicaţia de brevet U.S. numărul US20130172406.

În unele variante de realizare, nanoparticula terapeutică poate cuprinde un copolimer multibloc (a se vedea *de exemplu*, brevetele U.S. numerele 8.263.665 şi 8.287.910 şi publicaţia de brevet U.S. numărul US20130195987).

Într-un alt exemplu nelimitativ, nanoparticula lipidică cuprinde copolimerul bloc PEG-PLGA-PEG (*a se vedea, de exemplu*, hidrogelul termosensibil (PEG-PLGA-PEG) a fost utilizat ca vehicul de

livrare a genei TGF-beta1 în Lee şi colaboratorii, Thermosensitive Hydrogel as a Tgf-β1 Gene Delivery Vehicle Enhances Diabetic Wound Healing. Pharmaceutical Research, 2003 20(12): 1995-2000; ca sistem controlat de livrare a genei în Li şi colaboratorii Controlled Gene Delivery System Based on Thermosensitive Biodegradable Hydrogel, Pharmaceutical Research 2003 20(6):884-888; şi Chang şi colaboratorii, Non-ionic amphiphilic biodegradable PEG-PLGA-PEG copolymer enhances gene delivery efficiency in rat skeletal muscle. J Controlled Release. 2007 118:245-253). Vaccinurile ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri pot fi formulate în nanoparticule lipidice cuprinzând copolimerul bloc PEG-PLGA-PEG.

În unele variante de realizare, nanoparticula terapeutică poate cuprinde un copolimer multibloc (*a se vedea, de exemplu*, brevetele U.S. numerele 8.263.665 şi 8.287.910 şi publicaţia de brevet U.S. numărul US20130195987).

În unele variante de realizare, copolimerii bloc descrişi în prezentul document pot fi incluşi într-un complex poliionic care cuprinde o micelă nepolimerică şi copolimerul bloc (*a se vedea, de exemplu*, publicaţia U.S. numărul 20120076836).

În unele variante de realizare, nanoparticula terapeutică poate cuprinde cel puţin un polimer acrilic. Polimerii acrilici includ, dar nu se limitează la, acidul acrilic, acidul metacrilic, copolimerii acidului acrilic şi acidului metacrilic, copolimerii metacrilatului de metil, metacrilaţii de etoxietil, metacrilatul de cianoetil, copolimerul metacrilatului de aminoalchil, acidul poli(acrilic), acidul poli(metacrilic), policianoacrilaţii şi combinaţii ale acestora.

În unele variante de realizare, nanoparticulele terapeutice pot cuprinde cel puţin un polimer ester polivinilic. Polimerul ester polivinilic poate fi un copolimer, cum ar fi un copolimer aleatoriu. Ca un exemplu nelimitativ, copolimerul aleatoriu poate avea o structură, cum ar fi cele descrise în cererea internaţională numărul WO2013032829 sau în publicaţia de brevet U.S. numărul US20130121954. În unele variante de realizare, polimerii ester polivinilic pot fi conjugaţi la polinucleotidele descrise în prezentul document.

În unele variante de realizare, nanoparticula terapeutică poate cuprinde cel puţin un copolimer dibloc. Copolimerul dibloc poate fi, dar nu se limitează la, un copolimer de acid poli(lactic)-poli(etilen)glicol (*a se vedea, de exemplu*, publicaţia de brevet internaţional numărul WO2013044219). Ca exemplu nelimitativ, nanoparticula terapeutică poate fi utilizată pentru a trata cancerul (a se vedea publicaţia internaţională numărul WO2013044219).

În unele variante de realizare, nanoparticulele terapeutice pot cuprinde cel puţin un polimer cationic descris în prezentul document şi/sau cunoscut în domeniu.

În unele variante de realizare, nanoparticulele terapeutice pot cuprinde cel puţin un polimer care conţine amină, cum ar fi, dar fără a se limita la, polilizină, polietilenimină, dendrimeri de poli(amidoamină) poli(beta-amino esteri) (*a se vedea, de exemplu*, brevetul U.S. numărul 8.287.849) şi combinaţii ale acestora.

În unele variante de realizare, nanoparticulele descrise în prezentul document pot cuprinde o lipidă cationică amină, cum ar fi cele descrise în cererea de brevet internaţional numărul WO2013059496. În unele variante de realizare, lipidele cationice pot avea un fragment amino-amină sau un fragment amino-amidă.

În unele variante de realizare, nanoparticulele terapeutice pot cuprinde cel puţin un poliester degradabil, care poate conţine lanţuri laterale policationice. Poliesterii degradabili includ, dar nu se limitează la, ester poli(serinic), poli(L-lactidă-co-L-lizină), ester poli(4-hidroxi-L-prolinic) şi combinaţii ale acestora. În unele variante de realizare, poliesterii degradabili pot include o conjugare PEG pentru a forma un polimer PEGilat.

În unele variante de realizare, nanopurtătorii sintetici pot conţine un agent imunostimulator pentru a amplifica răspunsul imun de la livrarea nanopurtătorului sintetic. Ca exemplu nelimitativ, nanopurtătorul sintetic poate cuprinde un agent imunostimulator Th1 care poate amplifica un răspuns bazat pe Th1 al sistemului imunitar (a se vedea publicaţia internaţională numărul WO2010123569 şi publicaţia U.S. numărul US20110223201).

În unele variante de realizare, nanopurtătorii sintetici pot fi formulaţi pentru eliberare ţintită. În unele variante de realizare, nanopurtătorul sintetic este formulat pentru a elibera polinucleotidele la un pH specificat şi/sau după un interval de timp dorit. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticulele sintetice pot fi formulate pentru a elibera vaccinurile ARN (*de exemplu*, ARNm) după 24 de ore şi/sau la un pH de 4,5 (a se vedea publicaţiile internaţionale numerele WO2010138193 şi WO2010138194 şi publicaţiile U.S. numerele US20110020388 şi US20110027217).

În unele variante de realizare, nanopurtătorii sintetici pot fi formulaţi pentru eliberarea controlată şi/sau susţinută a polinucleotidelor descrise în prezentul document. Ca un exemplu nelimitativ, nanopurtătorii sintetici pentru eliberare susţinută pot fi formulaţi prin metode cunoscute în domeniu, descrise în prezentul document şi/sau aşa cum sunt descrise în publicaţia internaţională numărul WO2010138192 şi publicaţia U.S. numărul 20100303850.

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) poate fi formulat pentru eliberarea controlată şi/sau susţinută, în care formularea cuprinde cel puţin un polimer care este un polimer cu lanţ lateral cristalin (CYSC). Polimerii CYSC sunt descrişi în brevetul U.S. numărul 8.399.007.

În unele variante de realizare, nanoparticula poate fi optimizată pentru administrare orală. Nanoparticula poate cuprinde cel puţin un biopolimer cationic cum ar fi, dar fără a se limita la, chitosan sau un derivat al acestuia. Ca exemplu nelimitativ, nanoparticula poate fi formulată prin metodele descrise în publicaţia U.S. numărul 20120282343.

În unele variante de realizare, LNP-urile cuprind lipida KL52 (o amino-lipidă dezvăluită în publicaţia cererii americane numărul 201210295832. Activitatea şi/sau siguranţa (măsurată prin examinarea unuia sau mai multor dintre ALT/AST, numărul de globule albe din sânge şi inducerea citokinelor, de exemplu) a administrării de LNP pot fi îmbunătăţite prin încorporarea unor astfel de lipide. LNP-urile care cuprind KL52 pot fi administrate intravenos şi/sau în una sau mai multe doze. În unele variante de realizare, administrarea de LNP-uri care cuprind KL52 are ca rezultat o exprimare egală sau îmbunătăţită a ARNm-ului şi/sau a proteinei în comparaţie cu LNP-urile care cuprind MC3.

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) poate fi livrat utilizând LNP-uri mai mici. Astfel de particule pot cuprinde un diametru de la sub 0,1 um până la 100 nm, cum ar fi, dar fără a se limita la, mai mic de 0,1 um, mai mic de 1,0 um, mai mic de 5 um, mai mic de 10 um, mai mic de 15 um, mai mic de 20 um, mai mic de 25 um, mai mic de 30 um, mai mic de 35 um, mai mic de 40 um, mai mic de 50 um, mai mic de 55 um, mai mic de 60 um, mai mic de 65 um, mai mic de 70 um, mai mic de 75 um, mai mic de 80 um, mai mic de 85 um, mai mic de 90 um, mai mic de 95 um, mai mic de 100 um, mai mic de 125 um, mai mic de 150 um, mai mic de 175 um, mai mic de 200 um, mai mic de 225 um, mai mic de 250 um, mai mic de 275 um, mai mic de 300 um, mai mic de 325 um, mai mic de 350 um, mai mic de 375 um, mai mic de 400 um, mai mic de 425 um, mai mic de 450 um, mai mic de 475 um, mai mic de 500 um, mai mic de 525 um, mai mic de 550 um, mai mic de 575 um, mai mic de 600 um, mai mic de 625 um, mai mic de 650 um, mai mic de 675 um, mai mic de 700 um, mai mic de 725 um, mai mic de 750 um, mai mic de 775 um, mai mic de 800 um, mai mic de 825 um, mai mic de 850 um, mai mic de 875 um, mai mic de 900 um, mai mic de 925 um, mai mic de 950 um, mai mic de 975 um sau mai mic de 1000 um.

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) pot fi livrate folosind LNP-uri mai mici, care pot cuprinde un diametru de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 100 nm, de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 10 nm, de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 20 nm, de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 30 nm, de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 40 nm, de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 60 nm, de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 1 nm până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 100 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 10 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 20 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 30 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 40 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 60 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 5 nm până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 10 până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 60 nm, de la

aproximativ 30 până la aproximativ 60 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 60 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 50 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 60 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 50 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 60 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 50 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 60 până la aproximativ 90 nm şi/sau de la aproximativ 70 până la aproximativ 90 nm.

În unele variante de realizare, astfel de LNP-uri sunt sintetizate folosind metode care cuprind mixere microfluidice. Exemplele de mixere microfluidice pot include, dar nu se limitează la, un micromixer interdigital cu fantă, inclusiv, dar fără a se limita la cele fabricate de Microinnova (Allerheiligen bei Wildon, Austria) şi/sau un micromixer cu caneluri în formă de os de peşte decalat (SHM) (Zhigaltsev, I.V. şi colaboratorii, au fost publicate proiectarea şi sinteza de jos în sus a sistemelor de nanoparticule lipidice de dimensiune-limită cu miezuri apoase şi de trigliceride, folosind amestecarea microfluidică în milisecunde (Langmuir. 2012. 28:3633-40; Bellveau, NM şi colaboratorii, Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for in vivo delivery of siRNA (Sinteza microfluidică a nanoparticulelor lipidice cu dimensiune limită foarte potente pentru livrarea in vivo a ARNsi). Molecular Therapy-Nucleic Acids. 2012. 1:e37; Chen, D. şi colaboratorii, Rapid discovery of potent siRNA -containing lipid nanoparticles enabled by controlled microfluidic formulation (Descoperirea rapidă a nanoparticulelor lipidice potente care conţin ARNsi, activate prin formularea microfluidică controlată). J Am Chem Soc. 2012. 134(16):6948-51). În unele variante de realizare, metodele de generare a LNP cuprinzând SHM, cuprind în plus amestecarea a cel puţin două fluxuri de intrare în care amestecarea are loc prin advecţie haotică indusă de microstructură (MICA). Conform acestei metode, fluxurile de fluid curg prin canalele prezente într-un model în formă de os de peşte, provocând fluxul rotaţional şi pliind fluidele unul în jurul celuilalt. Această metodă poate cuprinde, de asemenea, o suprafaţă pentru amestecarea fluidelor în care suprafaţa îşi schimbă orientările în timpul ciclării fluidului. Metodele de generare a LNP-urilor folosind SHM le includ pe cele dezvăluite în publicaţiile cererilor U.S. numerele 2004/0262223 şi 2012/0276209.

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri poate fi formulat în nanoparticule lipidice create folosind un micromixer, cum ar fi, dar fără a se limita la, un Mixer Microstructurat Interdigital cu Fantă (SIMM-V2) sau un Micro Mixer Interdigital cu Fantă Standard (SSIMM) sau Caterpillar (CPMM) sau Jet de Impact (IJMM) de la Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH, Mainz Germania).

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*adică* ARNm) conform prezentei dezvăluiri pot fi formulate în nanoparticule lipidice create folosind tehnologia microfluidică (*a se vedea*, *de exemplu*, Whitesides, George M. The Origins and the Future of Microfluidics. Nature, 2006 442: 368-373; şi Abraham şi colaboratorii, Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295: 647-651). Ca exemplu nelimitativ, formularea microfluidică controlată include o metodă pasivă pentru amestecarea curenţilor de fluxuri constante conduse de presiune în microcanale la un număr Reynolds scăzut (*a se vedea*, *de exemplu*, Abraham şi colaboratorii Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295: 647-651).

În unele exemple de realizare, vaccinurile ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) conform prezentei dezvăluiri pot fi formulate în nanoparticule lipidice create folosind un cip micromixer, cum ar fi, dar fără a se limita la, cele de la compania Harvard Apparatus (Holliston, MA) sau Dolomite Microfluidics (Royston, Marea Britanie). Un cip micromixer poate fi utilizat pentru amestecarea rapidă a două sau mai multe fluxuri de fluide cu un mecanism de divizare şi recombinare.

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) conform dezvăluirii pot fi formulate pentru livrare utilizând microsferele de încapsulare a medicamentului descrise în publicaţia de brevet internaţional numărul WO2013063468 sau brevetul U.S. numărul 8.440.614. Microsferele pot cuprinde un compus cu formula (I), (II), (III), (IV), (V) sau (VI), aşa cum este descris în publicaţia de brevet internaţional numărul WO2013063468. În unele variante de realizare, aminoacidul, peptida, polipeptida, lipidele (APPL) sunt utile în livrarea vaccinurilor ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) conform dezvăluirii la celule (a se vedea publicaţia de brevet internaţional numărul WO2013063468).

În unele variante de realizare, vaccinurile ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) conform dezvăluirii pot fi formulate în nanoparticule lipidice având un diametru de la aproximativ 10 până la aproximativ 100 nm, cum ar fi, dar fără a se limita la, de la aproximativ 10 până la aproximativ 20 nm, de la aproximativ

10 până la aproximativ 30 nm, de la aproximativ 10 până la aproximativ 40 nm, de la aproximativ 10 până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 10 până la aproximativ 60 nm, de la aproximativ 10 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 10 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 10 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 30 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 40 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 60 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 20 până la aproximativ 100 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 40 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 60 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 30 până la aproximativ 100 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 50 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 60 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 40 până la aproximativ 100 nm, de la aproximativ 50 până la aproximativ 60 nm, de la aproximativ 50 până la aproximativ 70 nm de la aproximativ 50 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 50 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 50 până la aproximativ 100 nm, de la aproximativ 60 până la aproximativ 70 nm, de la aproximativ 60 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 60 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 60 până la aproximativ 100 nm, de la aproximativ 70 până la aproximativ 80 nm, de la aproximativ 70 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 70 până la aproximativ 100 nm, de la aproximativ 80 până la aproximativ 90 nm, de la aproximativ 80 până la aproximativ 100 nm şi/sau de la aproximativ 90 până la aproximativ 100 nm.

În unele variante de realizare, nanoparticulele lipidice pot avea un diametru de la aproximativ 10 până la 500 nm.

În unele variante de realizare, nanoparticula lipidică poate avea un diametru mai mare de 100 nm, mai mare de 150 nm, mai mare de 200 nm, mai mare de 250 nm, mai mare de 300 nm, mai mare de 350 nm, mai mare de 400 nm, mai mare de 450 nm, mai mare de 500 nm, mai mare de 550 nm, mai mare de 600 nm, mai mare de 650 nm, mai mare de 700 nm, mai mare de 750 nm, mai mare de 800 nm, mai mare de 850 nm, mai mare de 900 nm, mai mare de 950 nm sau mai mare de 1000 nm.

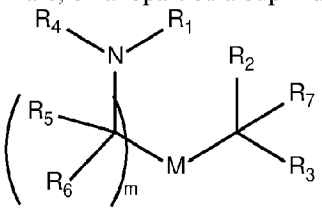
Nanoparticulele conform prezentei dezvăluiri pot include în plus nutrienţi, cum ar fi, dar fără a se limita la, cei ale căror deficienţe pot conduce la pericole pentru sănătate, de la anemie la defecte ale tubului neural (*a se vedea*, *de exemplu*, nanoparticulele descrise în publicaţia de brevet internaţional numărul WO2013072929). Ca exemplu nelimitativ, nutrientul poate fi fier sub formă de săruri feroase, ferice sau fier elementar, iod, acid folic, vitamine sau micronutrienţi.

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) poate fi asociat cu un compus cationic sau policationic, incluzând protamină, nucleolină, spermină sau spermidină sau alte peptide sau proteine cationice, cum ar fi poli-L-lizină (PLL), poliarginină, polipeptide bazice, peptide penetrante celulare (CPP), inclusiv peptide care leagă HIV, HIV-1 Tat (HIV), peptide derivate din Tat, Penetratină, peptide derivate din sau analoge cu VP^{22}, Pestivirus Erns, HSV, VP^{22} (Herpes simplex), MAP, KALA sau domenii de transducţie a proteinelor (PTD), PpT620, peptide bogate în prolină, peptide bogate în arginină, peptide bogate în lizină, peptide MPG, Pep-1, L-oligomeri, peptidă (peptide) calcitonină, peptide derivate din Antennapedia (în special din Drosophila antennapedia), pAntp, plsl, FGF, Lactoferină, Transportan, Buforină-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, peptide derivate din hCT, SAP, histone, polizaharide cationice, de exemplu chitosan, polibrenă, polimeri cationici, *de exemplu* polietilenimină (PEI), lipide cationice, *de exemplu* DOTMA: clorură de [1-(2,3-sioleiloxi)propil)]-N,N,N-trimetilamoniu, DMRIE, di-C14-amidină, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: dioleil fosfatidiletanol-amină, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: dioctadecilamidoglicilspermină, DIMRI: bromură de dimiristooxipropil dimetil hidroxietil amoniu, DOTAP: dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propan, DC-6-14: clorură de O,O-ditetradecanoil-N-.alfa.-trimetilamonioacetil)dietanolamină, CLIP 1: clorură de rac-[(2,3-dioctadeciloxipropil)(2-hidroxietil)]-dimetilamoniu, CLIP6: rac-[2(2,3-dihexadeciloxipropiloximetiloxi)etil]-trimetilamoniu, CLIP9: rac-[2(2,3-dihexadeciloxipropiloxisucciniloxi)etil]-trimetilamoniu, oligofectamină, sau polimeri cationici sau policationi, *de exemplu* poliaminoacizi modificaţi, cum ar fi beta-aminoacid-polimeri sau poliamide inversate, etc., polietilene modificate, cum ar fi PVP (bromură de poli(N-etil-4-vinilpiridiniu)), *etc.*, acrilaţi modificaţi, cum ar fi pDMAEMA (poli(dimetilaminoetil metilacrilat)), *etc.*, amidoamine modificate, cum ar fi pAMAM (poli(amidoamină)), *etc.*, polibetaminoester modificat (PBAE), cum ar fi 1,4 butandiol diacrilat-co-5-amino-1-pentanol polimeri modificaţi la capăt cu diamină, *etc.*, dendrimeri,

cum ar fi dendrimeri de polipropilamină sau dendrimeri pe bază de pAMAM, *etc.,* poliimină(e), cum ar fi PEI: poli(etilenimine), poli(propilenimine), *etc.,* polialilamină, polimeri pe bază de schelet de zahăr, cum ar fi polimeri pe bază de ciclodextrină, polimeri pe bază de dextran, chitosan, *etc.,* polimeri pe bază de schelet de silan, cum ar fi copolimeri PMOXA-PDMS, *etc.,* polimeri bloc constând dintr-o combinație formată dintr-unul sau mai multe blocuri cationice (*de exemplu* selectat dintr-un polimer cationic menționat anterior) și dintr-unul sau mai multe blocuri hidrofile sau hidrofobe (*de exemplu* polietilenglicol), *etc.*

În alte variante de realizare, vaccinul ARN (*cu alte cuvinte*, ARNm) nu este asociat cu un compus cationic sau policationic.

În unele variante de realizare, o nanoparticulă cuprinde compuși cu Formula (I):



(I),

sau o sare a sau un izomer al acestora, în care:
R_1 este selectat din grupul constând din alchil C_{5-30}, alchenil C_{5-20}, -R*YR", -YR", și -R"M'R';
R_2 și R_3 sunt selectați independent din grupul constând din H, alchil C_{1-14}, alchenil C_{2-14}, -R*YR", -YR", sau -R'OR", sau R_2 și R_3, împreună cu atomul de care sunt atașați, formează un heterociclu sau carbociclu;
R_4 este selectat din grupul constând dintr-un carbociclu C_{3-6}, $-(CH_2)$nQ, $-(CH_2)$nCHQR, -CHQR, $-CQ(R)_2$, și alchil C_{1-6} nesubstituit, unde Q este selectat dintre un carbociclu, heterociclu, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR, și $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, și fiecare n este selectat independent dintre 1, 2, 3, 4, și 5;
fiecare R_5 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3} și H;
fiecare R_6 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3} și H;
M și M' sunt selectați independent dintre -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2$-, -S-S-, o grupare aril și o grupare heteroaril;
R_7 este selectat din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3} și H;
R_8 este selectat din grupul constând din carbociclu și heterociclu C_{3-6};
R_9 este selectat din grupul constând din H, CN, NO_2, alchil C_{1-6}, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, alchenil C_{2-6}, carbociclu și heterociclu C_{3-6};
fiecare R este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3} și H;
fiecare R' este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-18}, alchenil C_{2-18}, -R*YR", -YR", și H;
fiecare R" este selectat independent din grupul constând din alchil C_{3-14} și alchenil C_{3-14};
fiecare R' este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-12} și alchenil C_{2-12};
fiecare Y este independent un carbociclu C_{3-6};
fiecare X este selectat independent din grupul constând din F, Cl, Br și I; și
m este selectat dintre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 și 13.

În unele variante de realizare, un subset de compuși cu Formula (I) îi include pe cei în care, atunci când R_4 este $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, sau $-CQ(R)_2$, atunci (i) Q nu este $-N(R)_2$ atunci când n este 1, 2, 3, 4 sau 5, sau (ii) Q nu este un heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri atunci când n este 1 sau 2.

În unele variante de realizare, un alt subset de compuși cu Formula (I) îi include pe cei în care

R_1 este selectat din grupul constând din alchil C_{5-30}, alchenil C_{5-20}, -R*YR", -YR", și -R"M'R';

R_2 şi R_3 sunt selectaţi independent din grupul constând din H, alchil C_{1-14}, alchenil C_{2-14}, -R*YR", -YR", şi -R'OR", sau R_2 şi R_3, împreună cu atomul la care sunt ataşaţi, formează un heterociclu sau carbociclu;

R_4 este selectat din grupul constând dintr-un carbociclu C_{3-6}, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$,

- CHQR, $-CQ(R)_2$, şi alchil C_{1-6} nesubstituit, unde Q este selectat dintre un carbociclu C_{3-6}, un heteroaril cu 5 până la 14 membri având unul sau mai mulţi heteroatomi selectaţi dintre N, O şi S , -OR,
- $O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$,
- $N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$,
- $O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$,
- $N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$,
- $N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR, şi

un heterocicloalchil cu 5 până la 14 membri având unul sau mai mulţi heteroatomi selectaţi dintre N, O şi S care este substituit cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi dintre oxo (=O), OH, amino, mono- sau di-alchilamino şi alchil C_{1-3} şi fiecare n este selectat independent dintre 1, 2, 3, 4 şi 5;
fiecare R_5 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
fiecare R_6 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
M şi M' sunt selectaţi independent dintre -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, o grupare aril şi o grupare heteroaril;
R_7 este selectat din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
R_8 este selectat din grupul constând din carbociclu şi heterociclu C_{3-6};
R_9 este selectat din grupul constând din H, CN, NO_2, alchil C_{1-6}, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, alchenil C_{2-6}, carbociclu şi heterociclu C_{3-6};
fiecare R este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
fiecare R' este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-18}, alchenil C_{2-18}, -R*YR", -YR", şi H;
fiecare R" este selectat independent din grupul constând din alchil C_{3-14} şi alchenil C_{3-14};
fiecare R* este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-12} şi alchenil C_{2-12};
fiecare Y este independent un carbociclu C_{3-6};
fiecare X este selectat independent din grupul constând din F, Cl, Br, şi I; şi
m este selectat dintre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, şi 13,
sau săruri ale sau izomeri ai acestora.

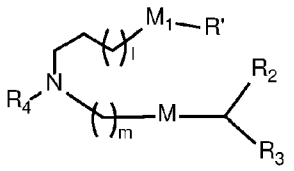
În unele variante de realizare, un alt subset de compuşi cu Formula (I) îi include pe cei în care
R_1 este selectat din grupul constând din alchil C_{5-30}, alchenil C_{5-20}, -R*YR", -YR", şi -R"M'R';
R_2 şi R_3 sunt selectaţi independent din grupul constând din H, alchil C_{1-14}, alchenil C_{2-14}, -R*YR", -YR", sau -R'OR", sau R_2 şi R_3, împreună cu atomul de care sunt ataşaţi, formează un heterociclu sau carbociclu;
R_4 este selectat din grupul constând dintr-un carbociclu C_{3-6}, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, şi alchil C_{1-6} nesubstituit, unde Q este selectat dintre un carbociclu C_{3-6}, un heterociclu cu 5 până la 14 membri având unul sau mai mulţi heteroatomi selectaţi dintre N, O şi S, -OR,
$-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$,
$-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$,
$-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR,
$-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$,
$-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR, şi $-C(=NR_9)N(R)_2$, şi fiecare n este selectat independent dintre 1, 2, 3, 4 şi 5; şi atunci când Q este un heterociclu cu 5 până la 14 membri şi (i) R_4 este $-(CH_2)_nQ$ în care n este 1 sau 2, sau (ii) R_4 este $-(CH_2)_nCHQR$ în care n este 1, sau (iii) R_4 este -CHQR, şi $-CQ(R)_2$, atunci Q este fie un heteroaril cu 5 până la 14 membri sau un heterocicloalchil cu 8 până la 14 membri;
fiecare R_5 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
fiecare R_6 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
M şi M' sunt selectaţi independent dintre -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, o grupare aril şi o grupare heteroaril;
R_7 este selectat din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
R_8 este selectat din grupul constând din carbociclu şi heterociclu C_{3-6};
R_9 este selectat din grupul constând din H, CN, NO_2, alchil C_{1-6}, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, alchenil C_{2-6}, carbociclu şi heterociclu C_{3-6};
fiecare R este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;

fiecare R' este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-18}, alchenil C_{2-18}, -R*YR", -YR", şi H;
fiecare R" este selectat independent din grupul constând din alchil C_{3-14} şi alchenil C_{3-14};
fiecare R* este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-12} şi alchenil C_{2-12};
fiecare Y este independent un carbociclu C_{3-6};
fiecare X este selectat independent din grupul constând din F, Cl, Br, şi I; şi
m este selectat dintre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, şi 13,
sau săruri ale sau izomeri ai acestora.

În unele variante de realizare, un alt subset de compuşi cu Formula (I) îi include pe cei în care
R_1 este selectat din grupul constând din alchil C_{5-30}, alchenil C_{5-20}, -R*YR", -YR", şi -R"M'R';
R_2 şi R_3 sunt selectaţi independent din grupul constând din H, alchil C_{1-14}, alchenil C_{2-14}, -R*YR", -YR", sau -R'OR", sau R_2 şi R_3, împreună cu atomul de care sunt ataşaţi, formează un heterociclu sau carbociclu;
R_4 este selectat din grupul constând dintr-un carbociclu C_{3-6}, $-(CH_2)nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, şi alchil C_{1-6} nesubstituit, unde Q este selectat dintre un carbociclu C_{3-6}, un heterociclu cu 5 până la 14 membri având unul sau mai mulţi heteroatomi selectaţi dintre N, O şi S, -OR,
$-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$,
$-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$,
$-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR,
-N(OR)C(O)R, $-N(OR)S(O)_2R$, -N(OR)C(O)OR, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$,
$-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR, şi $-C(=NR_9)N(R)_2$, şi
fiecare n este selectat independent dintre 1, 2, 3, 4 şi 5;
fiecare R_5 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
fiecare R_6 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
M şi M' sunt selectaţi independent dintre -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2$-, -S-S-, o grupare aril şi o grupare heteroaril;
R_7 este selectat din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
R_8 este selectat din grupul constând din carbociclu şi heterociclu C_{3-6};
R_9 este selectat din grupul constând din H, CN, NO_2, alchil C_{1-6}, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, alchenil C_{2-6}, carbociclu şi heterociclu C_{3-6};
fiecare R este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
fiecare R' este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-18}, alchenil C_{2-18}, -R*YR", -YR", şi H;
fiecare R" este selectat independent din grupul constând din alchil C_{3-14} şi alchenil C_{3-14};
fiecare R* este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-12} şi alchenil C_{2-12};
fiecare Y este independent un carbociclu C_{3-6};
fiecare X este selectat independent din grupul constând din F, Cl, Br, şi I; şi
m este selectat dintre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, şi 13,
sau săruri ale sau izomeri ai acestora.
În unele variante de realizare, un alt subset de compuşi cu Formula (I) îi include pe cei în care
R_1 este selectat din grupul constând din alchil C_{5-30}, alchenil C_{5-20}, -R*YR", -YR", şi -R"M'R';
R_2 şi R_3 sunt selectaţi independent din grupul constând din H, alchil C_{2-14}, alchenil C_{2-14}, -R*YR", -YR", sau -R'OR", sau R_2 şi R_3, împreună cu atomul de care sunt ataşaţi, formează un heterociclu sau carbociclu;
R_4 este $-(CH_2)_nQ$ sau $-(CH_2)_nCHQR$, unde Q este $-N(R)_2$, şi n este selectat dintre 3, 4 şi 5
fiecare R_5 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
fiecare R_6 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
M şi M' sunt selectaţi independent dintre -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2$-, -S-S-, o grupare aril şi o grupare heteroaril;
R_7 este selectat din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
fiecare R este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, şi H;
fiecare R' este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-18}, alchenil C_{2-18}, -R*YR", -YR", şi H;
fiecare R" este selectat independent din grupul constând din alchil C_{3-14} şi alchenil C_{3-14};
fiecare R* este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-12} şi alchenil C_{2-12};
fiecare Y este independent un carbociclu C_{3-6};
fiecare X este selectat independent din grupul constând din F, Cl, Br, şi I; şi
m este selectat dintre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, şi 13,
sau săruri ale sau izomeri ai acestora.

În unele variante de realizare, un subset de compuși cu Formula (I) îi includ pe cei în care
R_1 este selectat din grupul constând din alchil C_{5-30}, alchenil C_{5-20}, -R*YR", -YR", și -R"M'R';
R_2 și R_3 sunt selectați independent din grupul constând din H, alchil C_{1-14}, alchenil C_{2-14}, -R*YR", -YR", sau -R*OR", sau R_2 și R_3, împreună cu atomul de care sunt atașați, formează un heterociclu sau carbociclu;
R_4 este selectat din grupul constând din $-(CH_2)nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, și $-CQ(R)_2$, unde Q este $-N(R)_2$, și n este selectat dintre 1, 2, 3, 4 și 5
fiecare R_5 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, și H;
fiecare R_6 este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, și H;
M și M' sunt selectați independent dintre -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, o grupare aril și o grupare heteroaril;
R_7 este selectat din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, și H;
fiecare R este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-3}, alchenil C_{2-3}, și H;
fiecare R' este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-18}, alchenil C_{2-18}, -R*YR", -YR", și H;
fiecare R" este selectat independent din grupul constând din alchil C_{3-14} și alchenil C_{3-14};
fiecare R* este selectat independent din grupul constând din alchil C_{1-12} și alchenil C_{1-12};
fiecare Y este independent un carbociclu C_{3-6};
fiecare X este selectat independent din grupul constând din F, Cl, Br, și I; și
m este selectat dintre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, și 13,
sau săruri ale sau izomeri ai acestora.

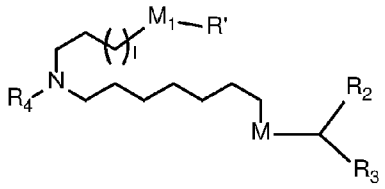
În unele variante de realizare, un subset de compuși cu Formula (I) îi include pe cei cu Formula (IA):



(IA),

sau o sare a sau un izomer al acestora, în care I este selectat dintre 1, 2, 3, 4 și 5; m este selectat dintre 5, 6, 7, 8 și 9; M_1 este o legătură sau M'; R_4 este alchil C_{1-3} nesubstituit sau $-(CH_2)nQ$, în care Q este OH, -NHC(S)N(R)$_2$, -NHC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, heteroaril sau heterocicloalchil; M și M' sunt selectați independent dintre -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, o grupare aril și o grupare heteroaril; și R_2 și R_3 sunt selectați independent din grupul constând din H, alchil C_{1-14} și alchenil C_{2-14}.

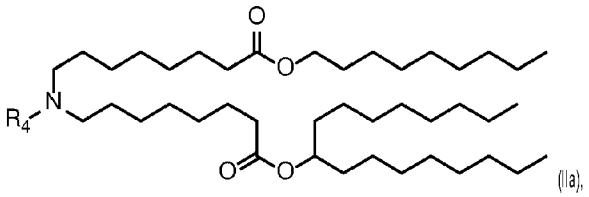
În unele variante de realizare, un subset de compuși cu Formula (I) îi include pe cei cu Formula (II):



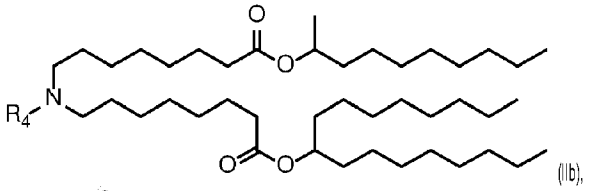
(II)

sau o sare a sau un izomer al acestora, în care I este selectat dintre 1, 2, 3, 4 și 5; M_1 este o legătură sau M'; R_4 este alchil C_{1-3} nesubstituit sau $-(CH_2)nQ$, în care n este 2, 3 sau 4 și Q este OH, -NHC(S)N(R)$_2$, -NHC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, heteroaril sau heterocicloalchil; M și M' sunt selectați independent dintre -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, o grupare aril și o grupare heteroaril; și R_2 și R_3 sunt selectați independent din grupul constând din H, alchil C_{1-14} și alchenil C_{2-14}.

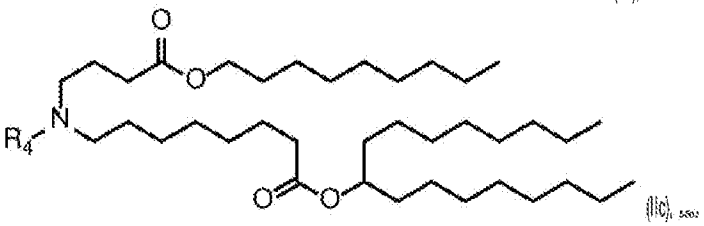
În unele variante de realizare, un subset de compuși cu Formula (I) îi include pe cei cu Formula (IIa), (IIb), (IIc) sau (IIe):



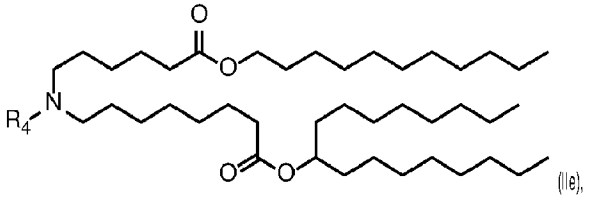
(IIa),



(IIb),



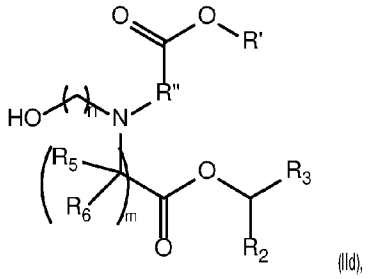
(IIc), sau



(IIe),

sau o sare a sau un izomer al acestora, în care R_4 este așa cum este descris în prezentul document.

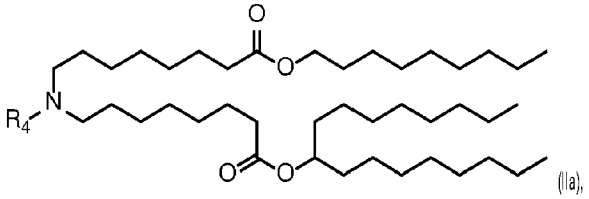
În unele variante de realizare, un subset de compuși cu Formula (I) îi include pe cei cu Formula (IId):



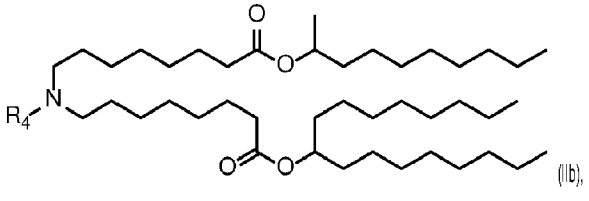
(IId),

sau o sare a sau un izomer al acestora, în care n este 2, 3 sau 4; și m, R', R", și R_2 până la R_6 sunt așa cum sunt descriși în prezentul document. De exemplu, fiecare dintre R_2 și R_3 poate fi selectat independent din grupul constând din alchil C_{5-14} și alchenil C_{5-14}.

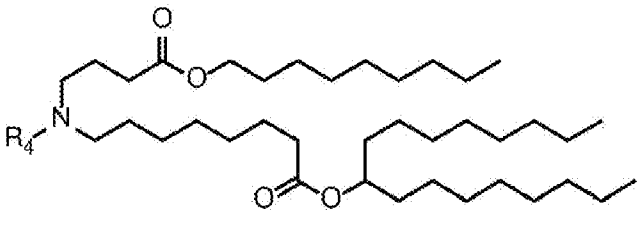
În unele variante de realizare, un subset de compuși cu Formula (I) îi include pe cei cu Formula (IIa), (IIb), (IIc) sau (IIe):



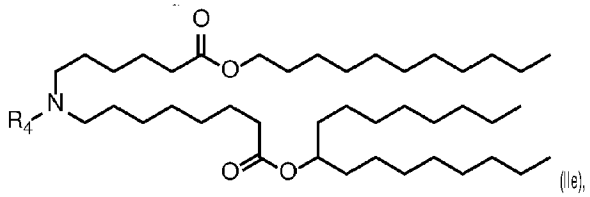
(IIa),



(IIb),



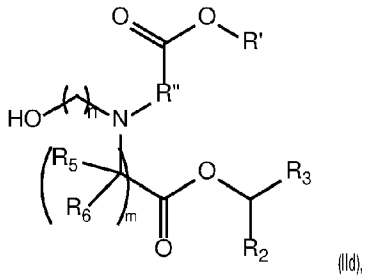
(IIc), sau



(IIe),

sau o sare a sau un izomer al acestora, în care R_4 este așa cum este descris în prezentul document.

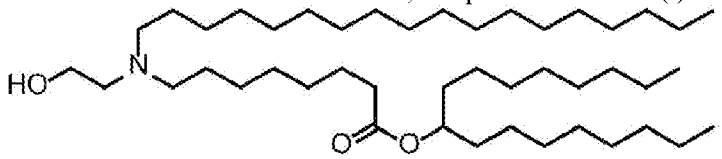
În unele variante de realizare, un subset de compuși cu Formula (I) îi include pe cei cu Formula (IId):



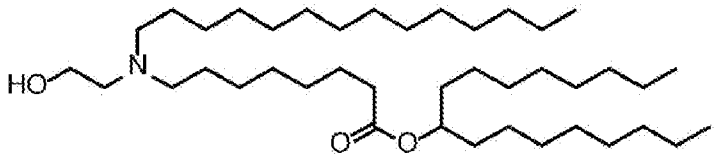
(IId),

sau o sare a sau un izomer al acestora, în care n este 2, 3 sau 4; și m, R', R", și R_2 până la R_6 sunt așa cum sunt descriși în prezentul document. De exemplu, fiecare dintre R_2 și R_3 poate fi selectat independent din grupul constând din alchil C_{5-14} și alchenil C_{5-14}.

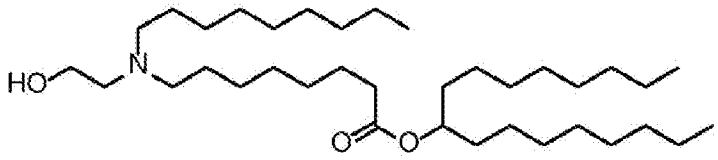
În unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din:



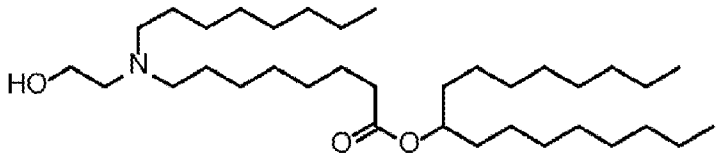
(Compus 1),



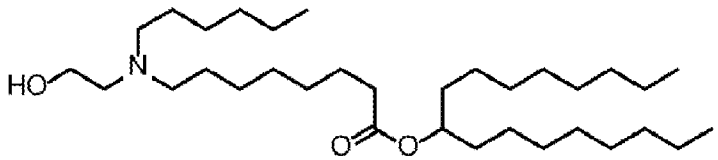
(Compus 2),



(Compus 3),

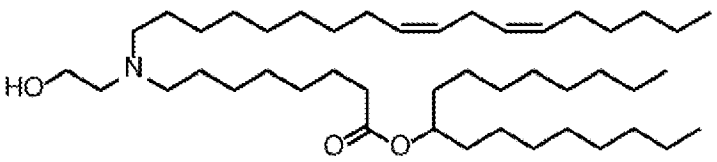


(Compus 4),

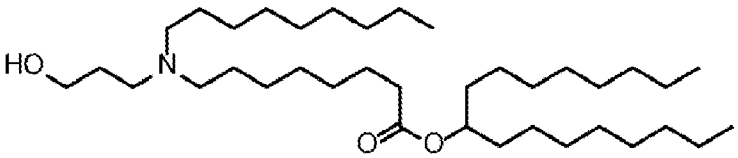


(Compus 5),

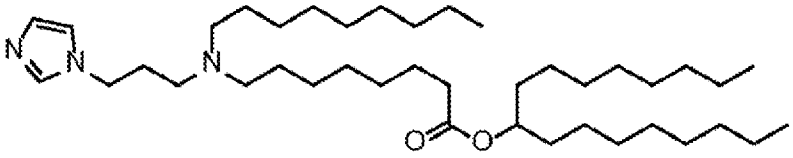
65



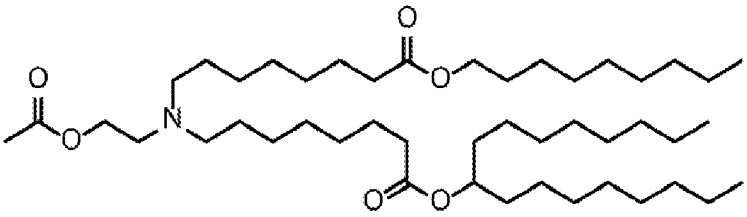
(Compus 6),



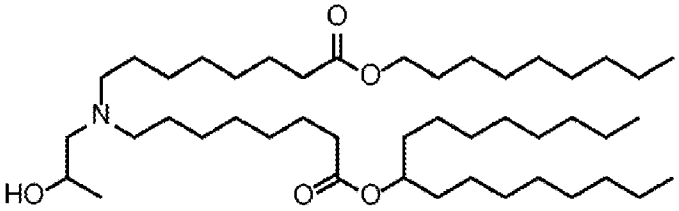
(Compus 7),



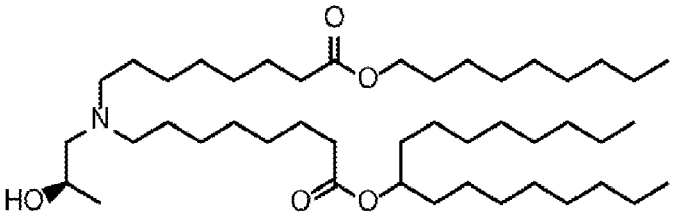
(Compus 8),



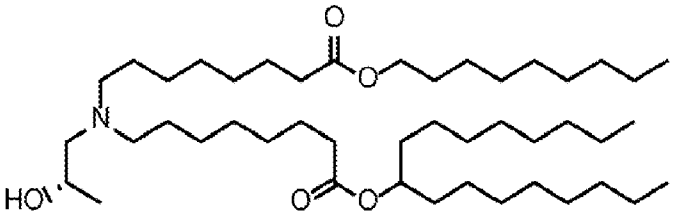
(Compus 9),



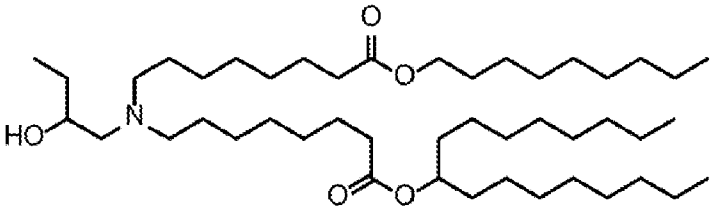
(Compus 10),



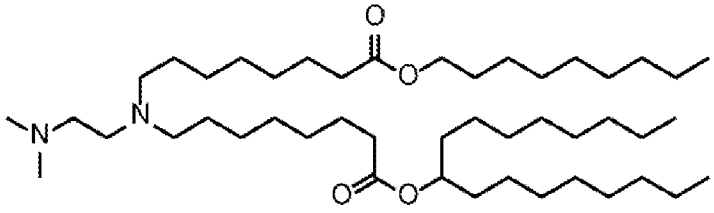
(Compus 11),



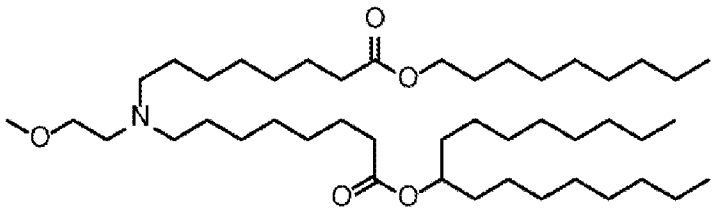
(Compus 12),



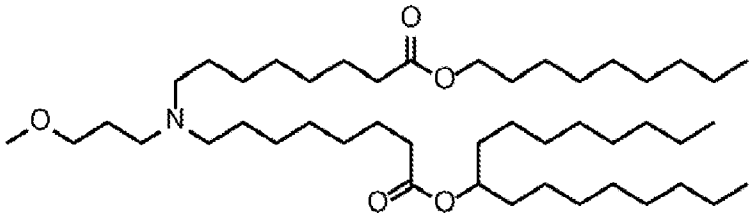
(Compus 13),



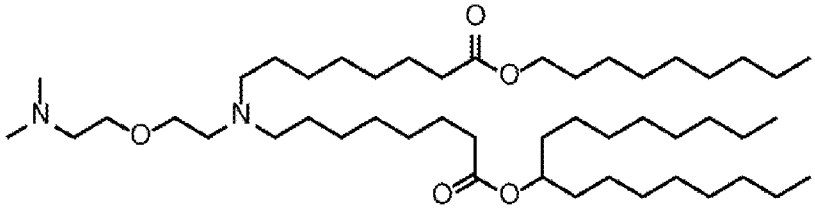
(Compus 14).



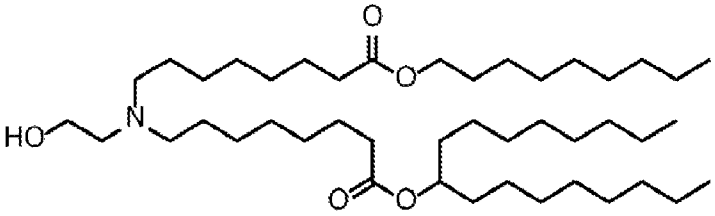
(Compus 15)



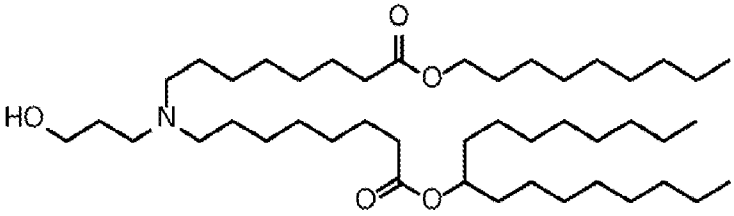
(Compus 16)



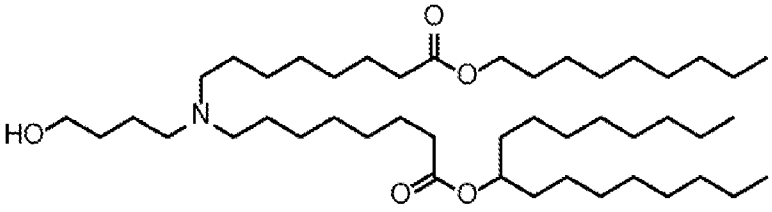
(Compus 17)



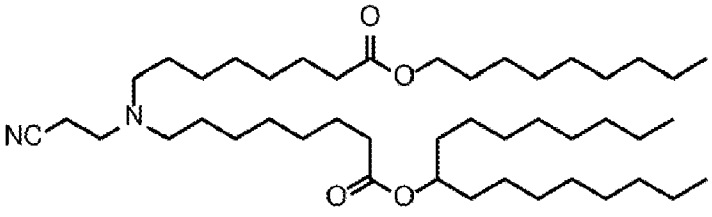
(Compus 18)



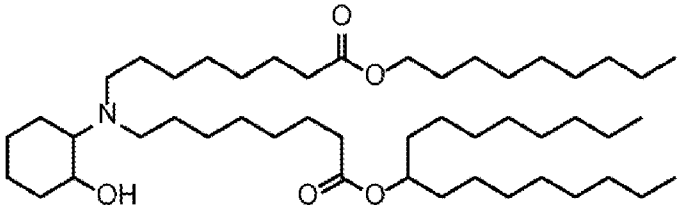
(Compus 19)



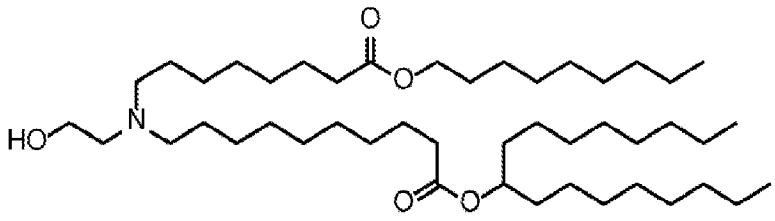
(Compus 20)



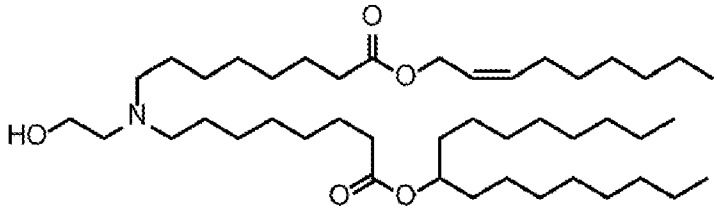
(Compus 21)



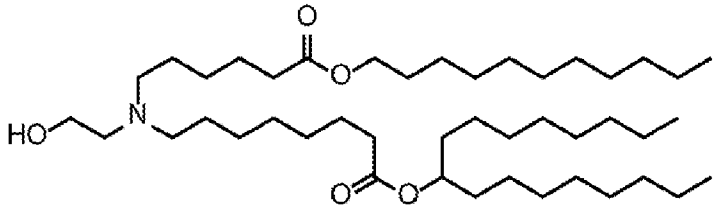
(Compus 22)



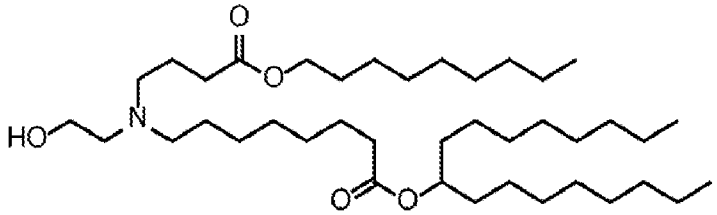
(Compus 23)



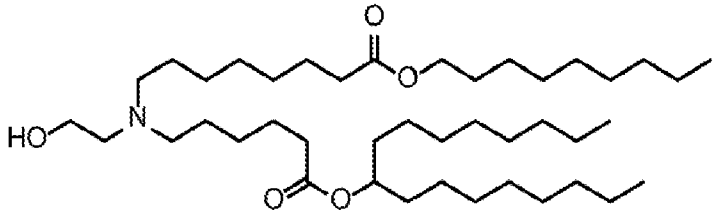
(Compus 24)



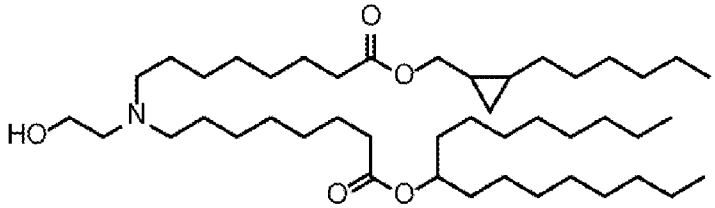
(Compus 25)



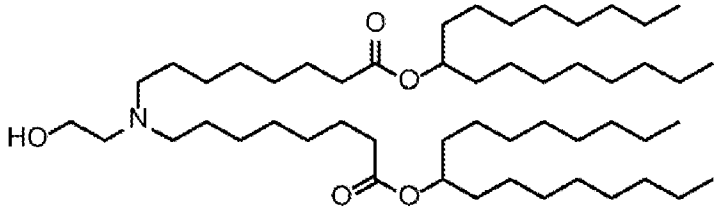
(Compus 26)



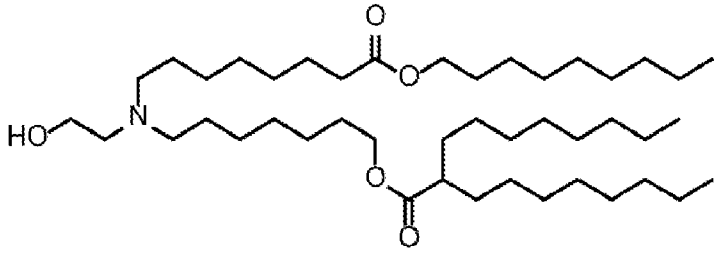
(Compus 27)



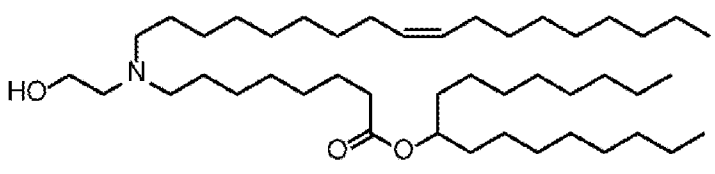
(Compus 28)



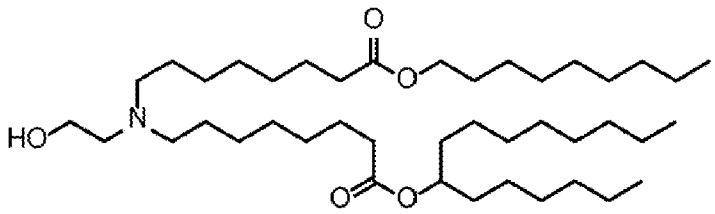
(Compus 29)



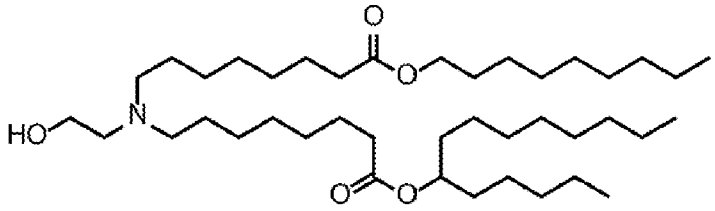
(Compus 30)



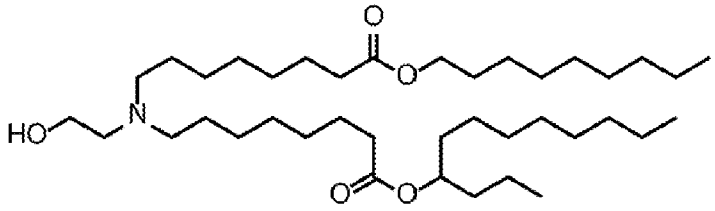
(Compus 31)



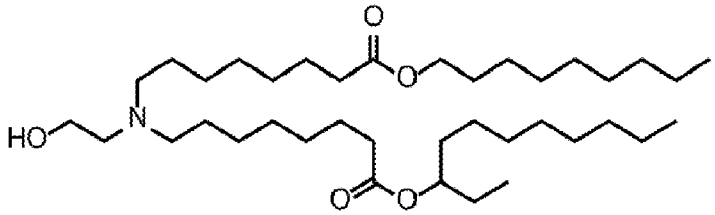
(Compus 32)



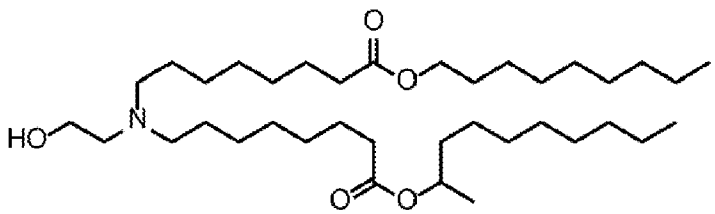
(Compus 33)



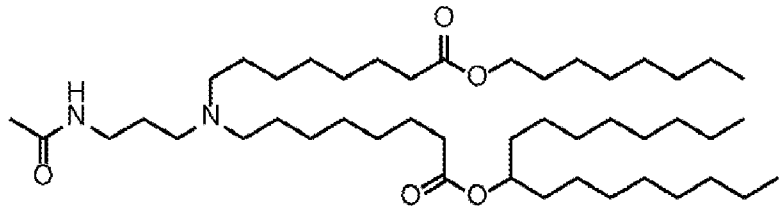
(Compus 34)



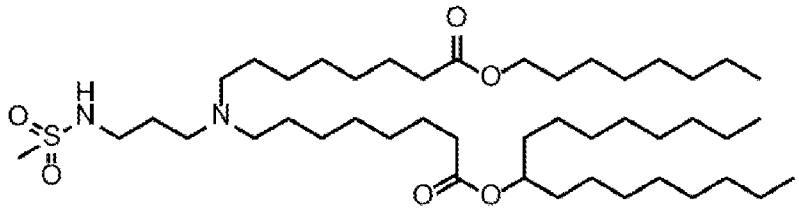
(Compus 35)



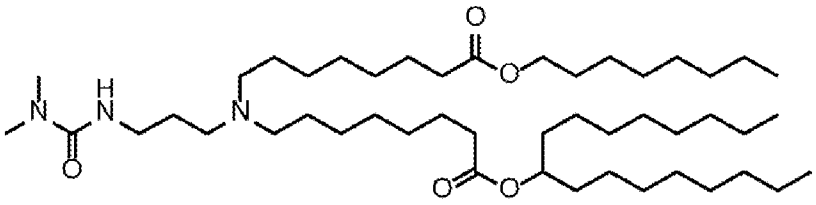
(Compus 36)



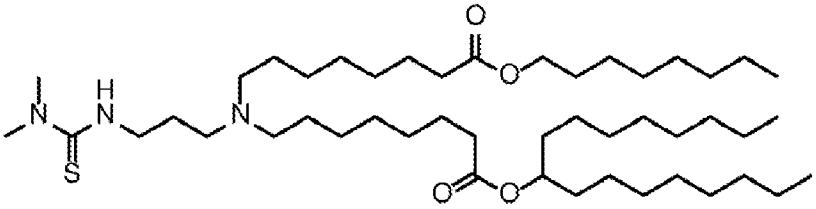
(Compus 37)



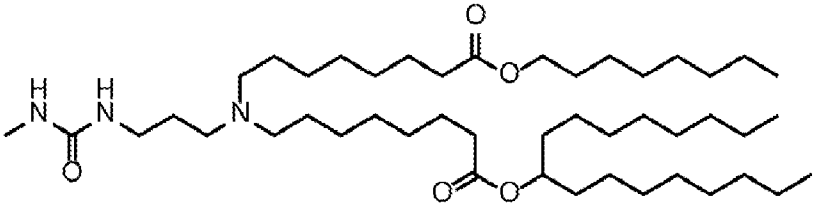
(Compus 38)



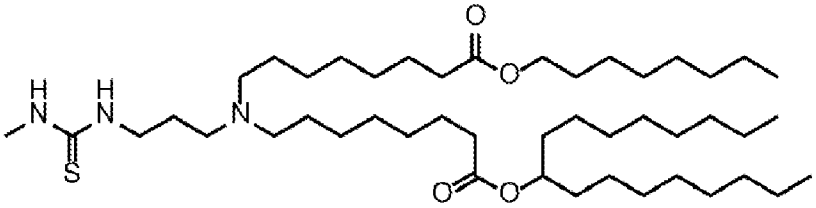
(Compus 39)



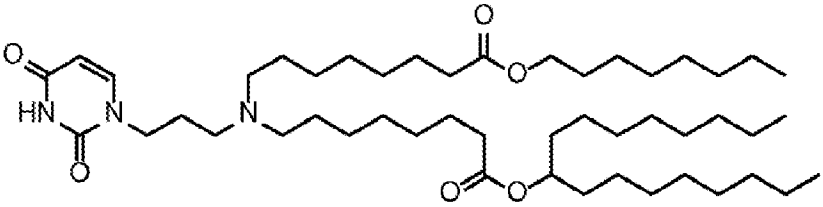
(Compus 40)



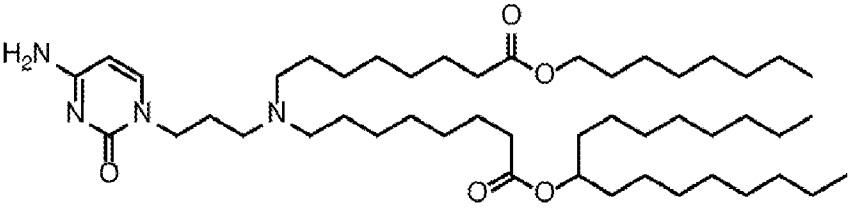
(Compus 41)



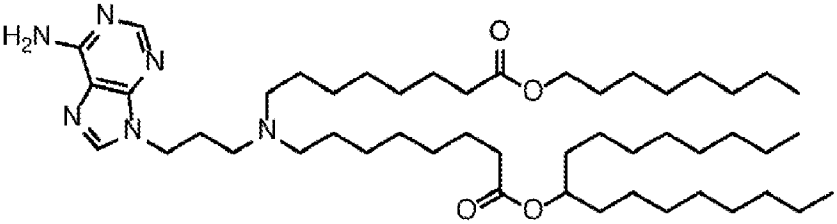
(Compus 42)



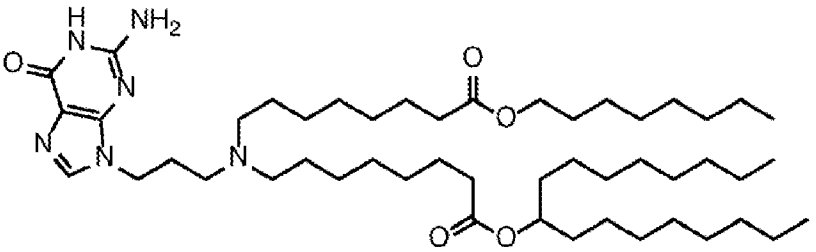
(Compus 43)



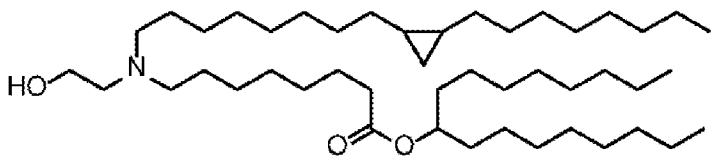
(Compus 44)



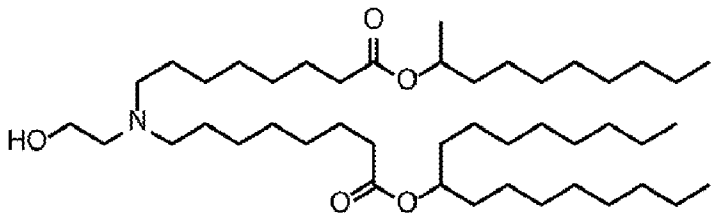
(Compus 45)



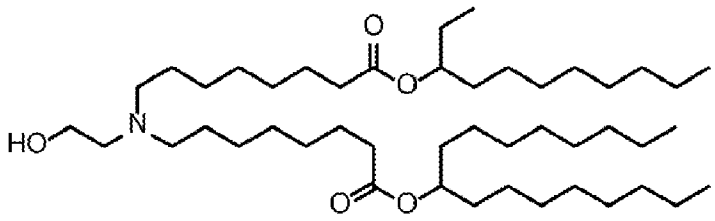
(Compus 46)



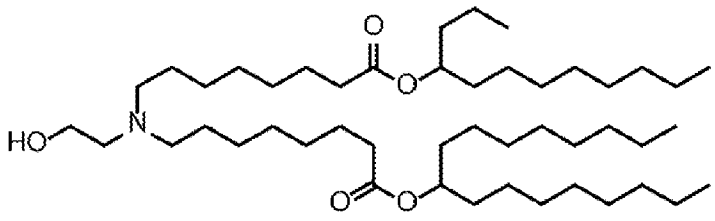
(Compus 47)



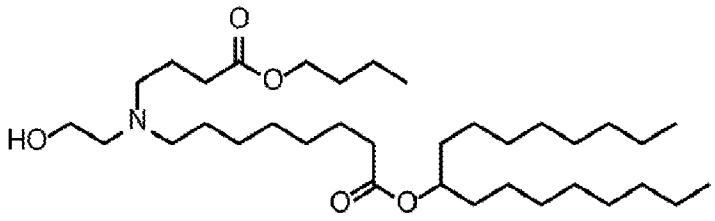
(Compus 48)



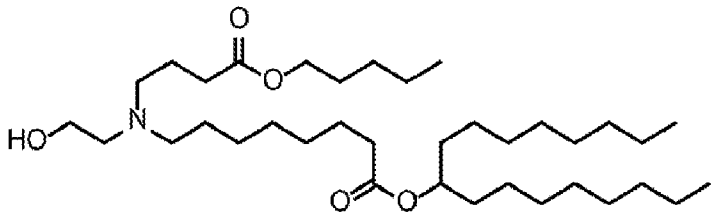
(Compus 49)



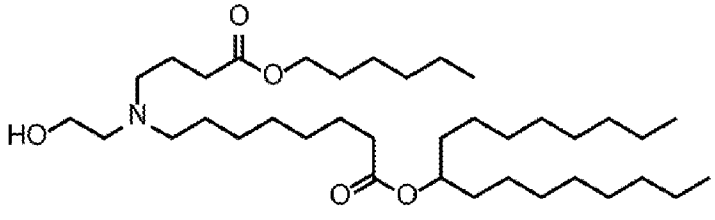
(Compus 50)



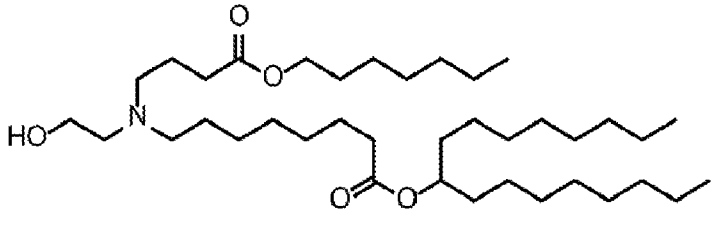
(Compus 51)



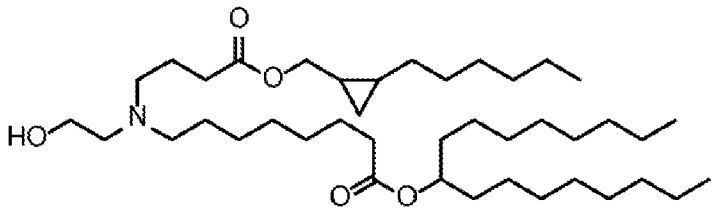
(Compus 52)



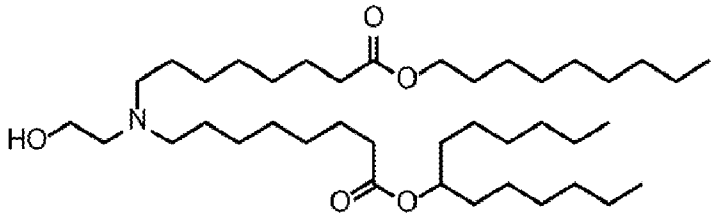
(Compus 53)



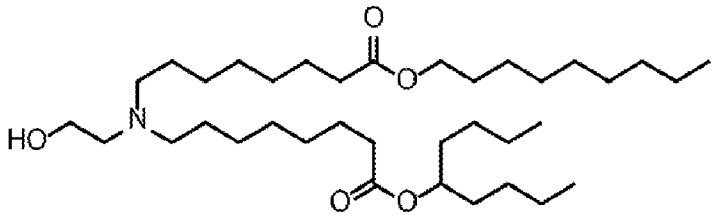
(Compus 54)



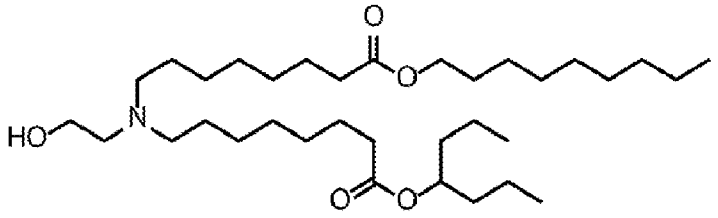
(Compus 55),



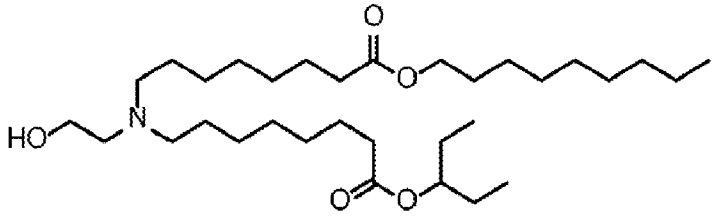
(Compus 56),



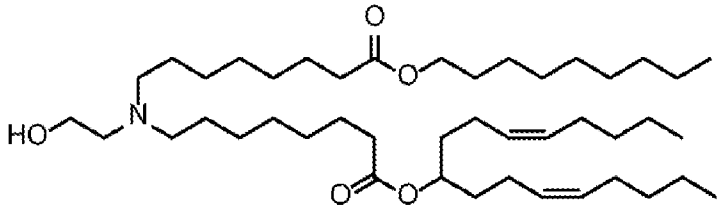
(Compus 57),



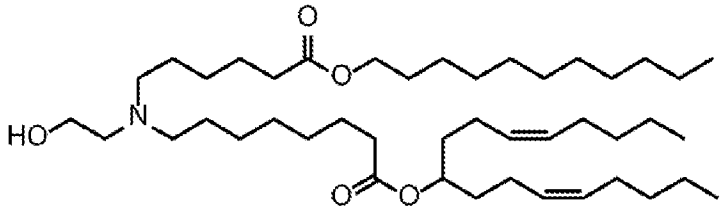
(Compus 58),



(Compus 59),

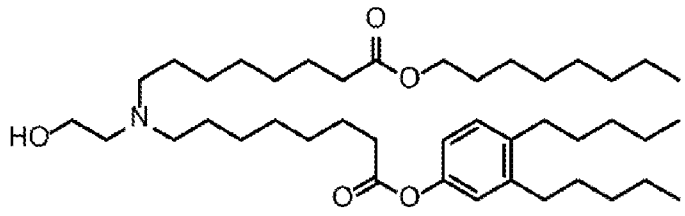


(Compus 60), si

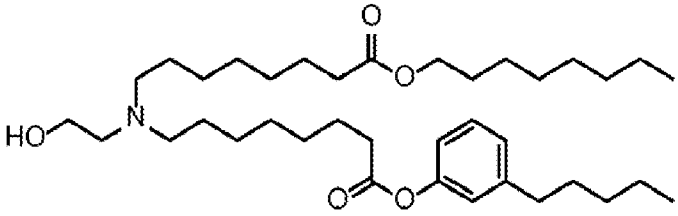


(Compus 61).

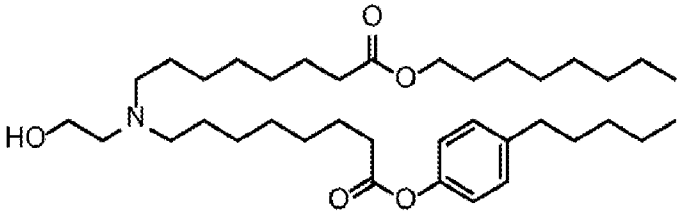
În alte variante de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din:



(Compus 62),

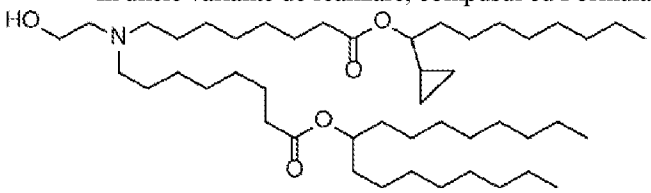


(Compus 63), si

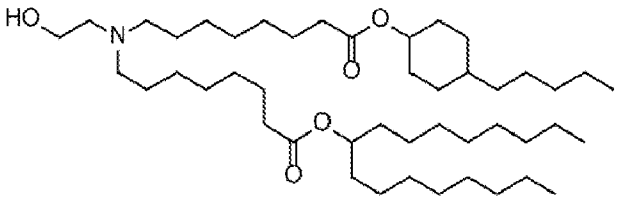


(Compus 64).

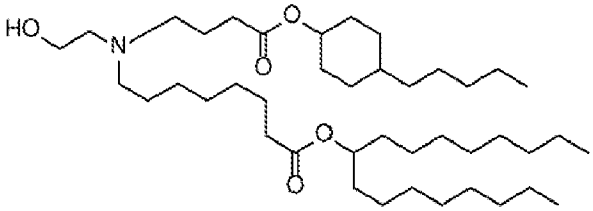
În unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din:



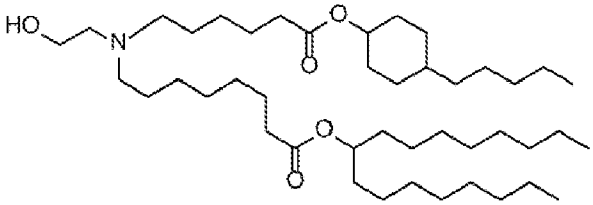
(Compus 65),



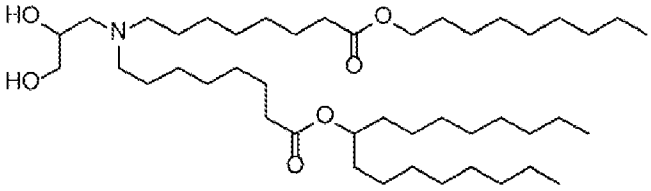
(Compus 66),



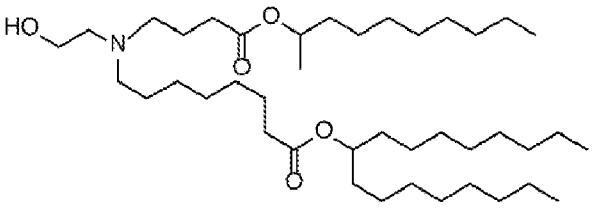
(Compus 67),



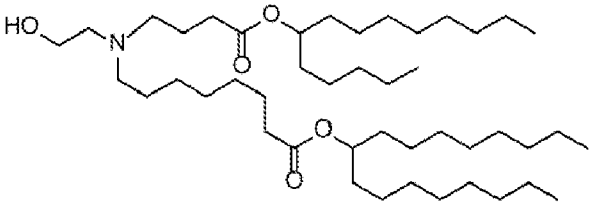
(Compus 68),



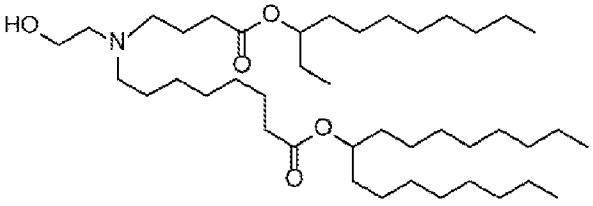
(Compus 69).



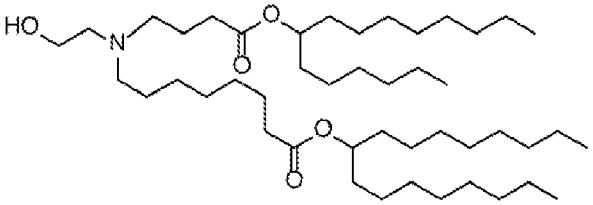
(Compus 70)



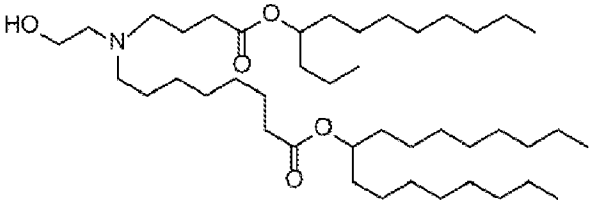
(Compus 71)



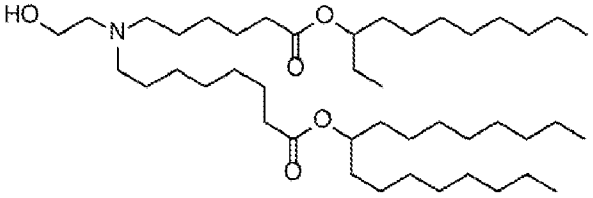
(Compus 72)



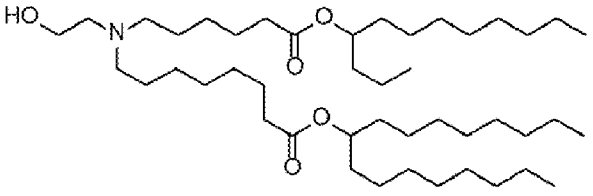
(Compus 73)



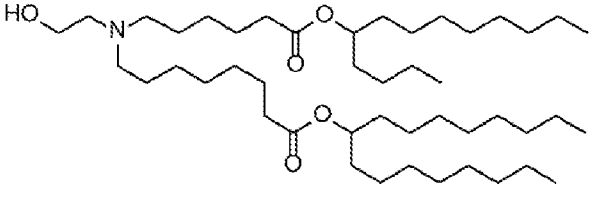
(Compus 74)



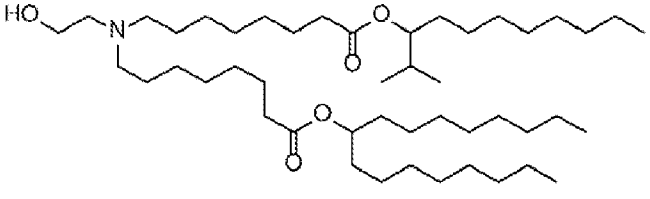
(Compus 75)



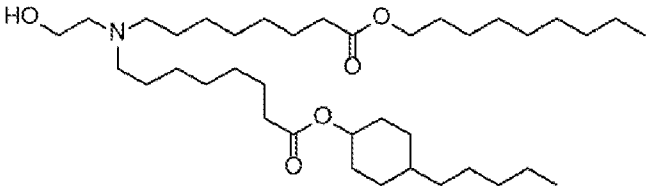
(Compus 76)



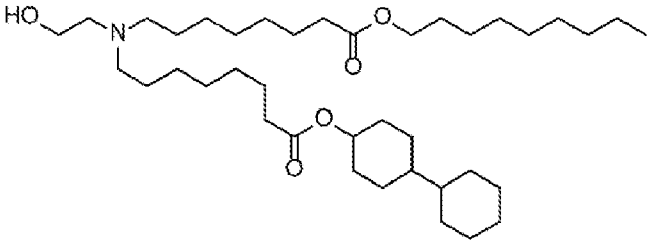
(Compus 77)



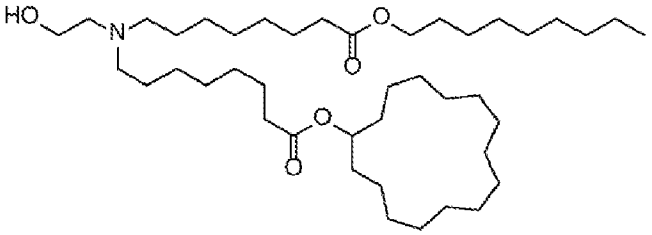
(Compus 78)



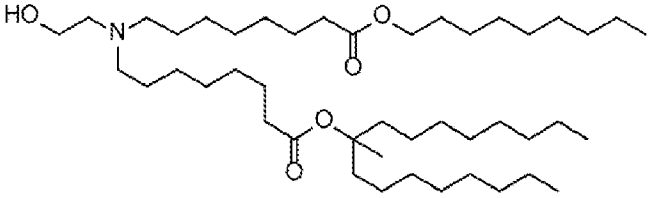
(Compus 79)



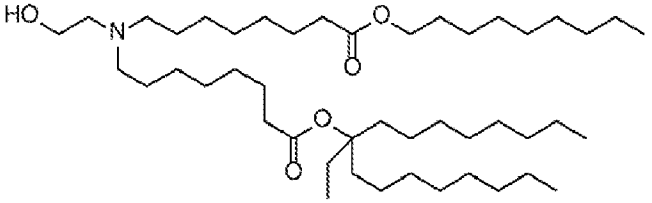
(Compus 80)



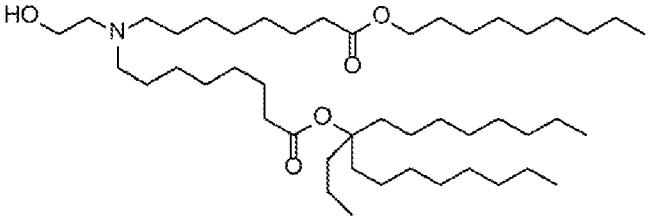
(Compus 81)



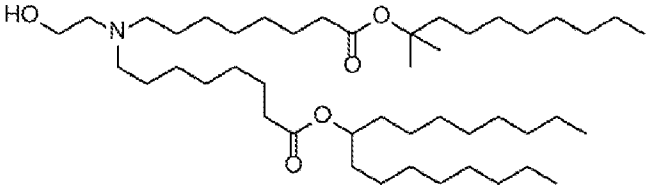
(Compus 82)



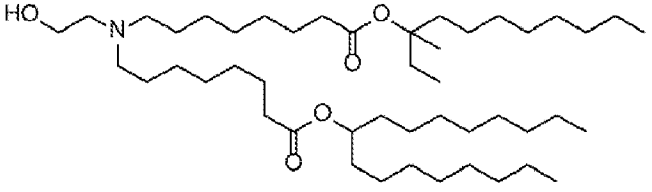
(Compus 83)



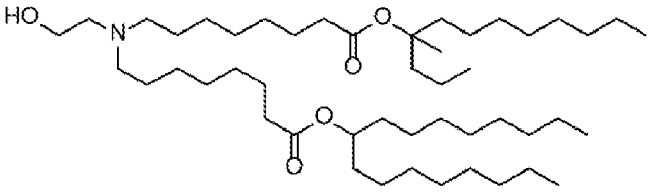
(Compus 84)



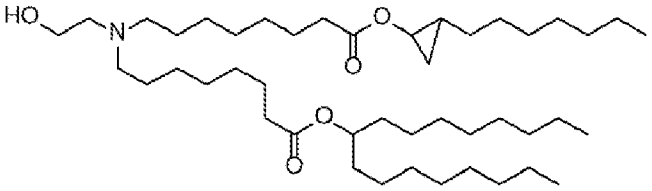
(Compus 85)



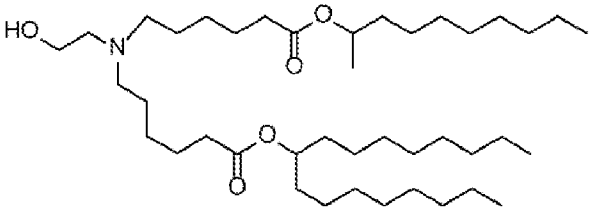
(Compus 86)



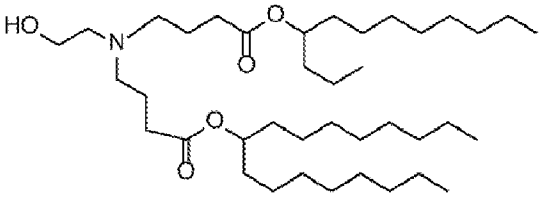
(Compus 87)



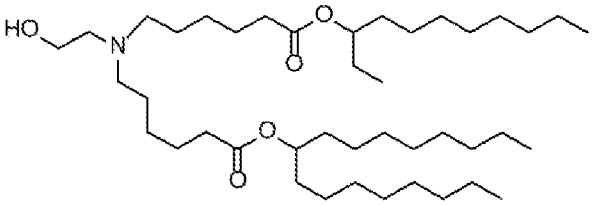
(Compus 88)



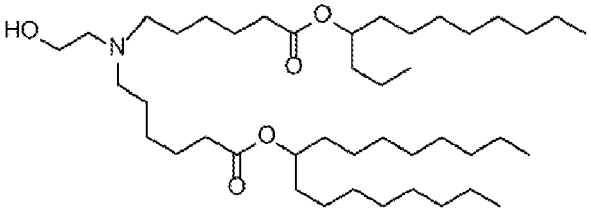
(Compus 89)



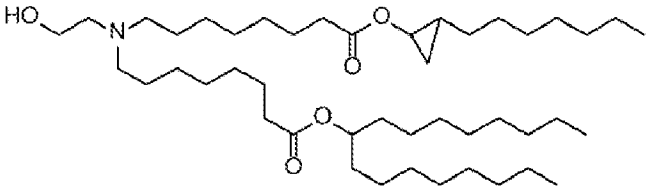
(Compus 90)



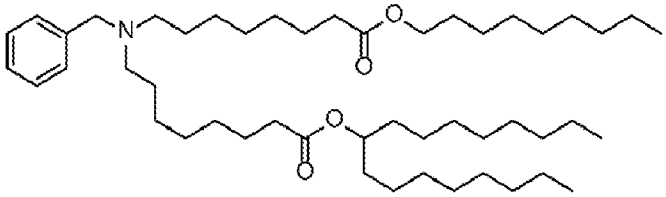
(Compus 91)



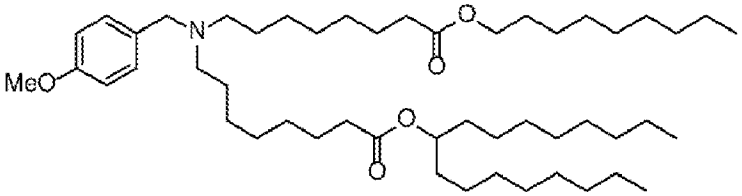
(Compus 92)



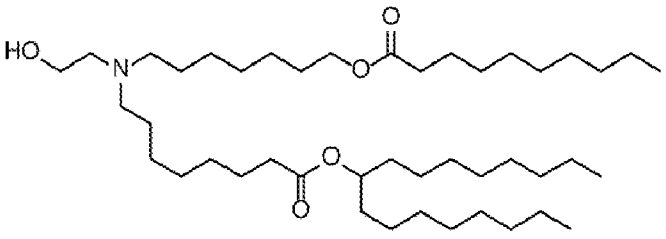
(Compus 93)



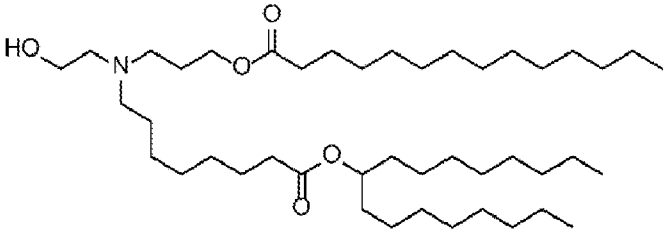
(Compus 94)



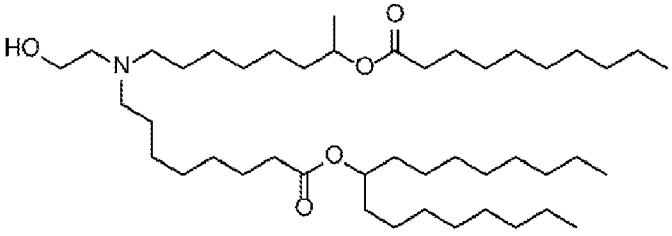
(Compus 95)



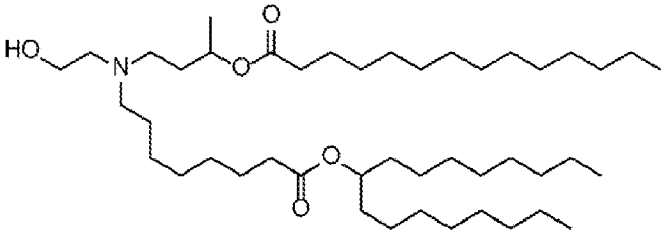
(Compus 96).



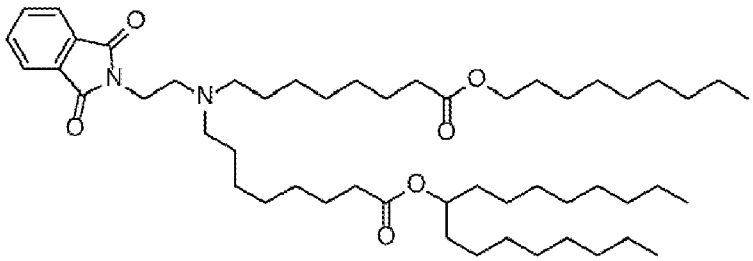
(Compus 97).



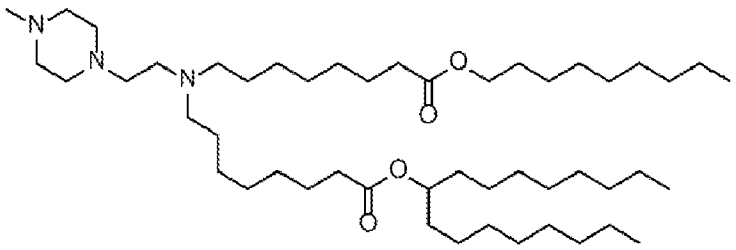
(Compus 98).



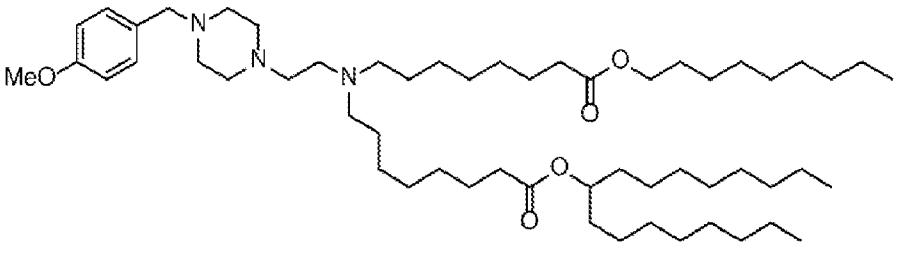
(Compus 99).



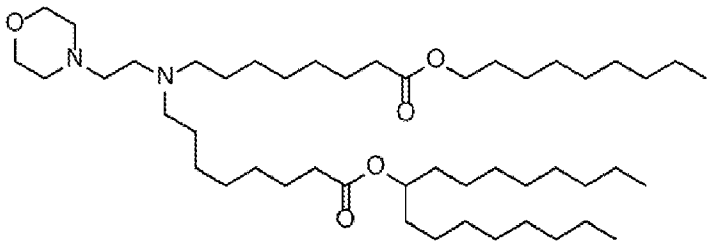
(Compus 100).



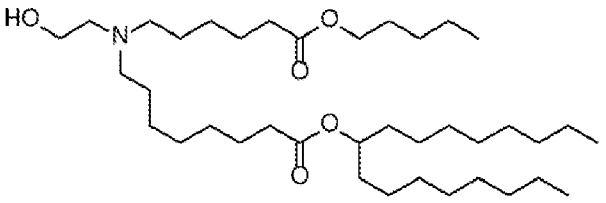
(Compus 101).



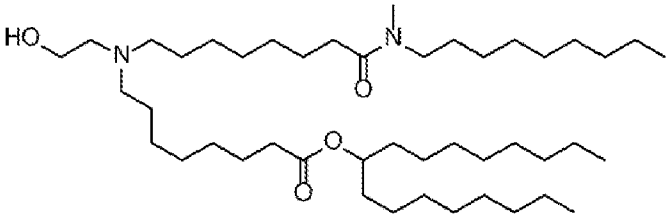
(Compus 102).



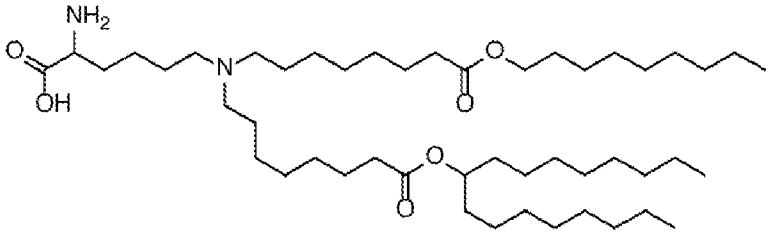
(Compus 103).



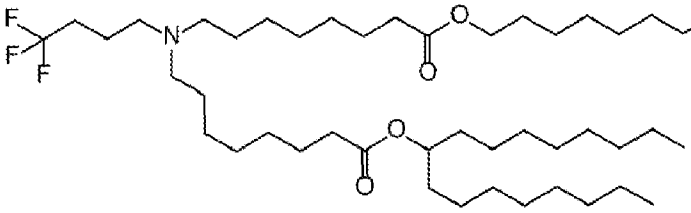
(Compus 104).



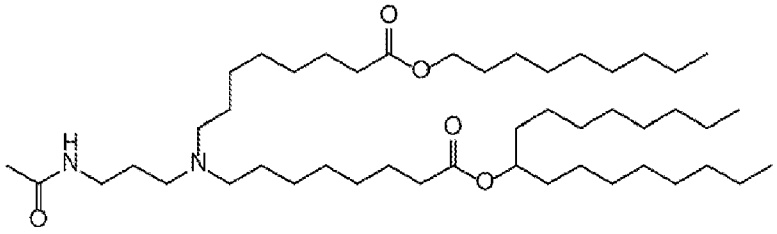
(Compus 105).



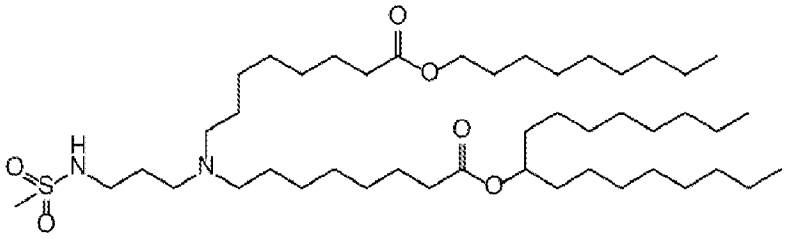
(Compus 106).



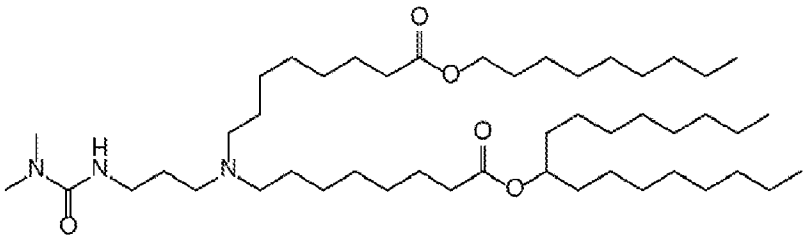
(Compus 107).



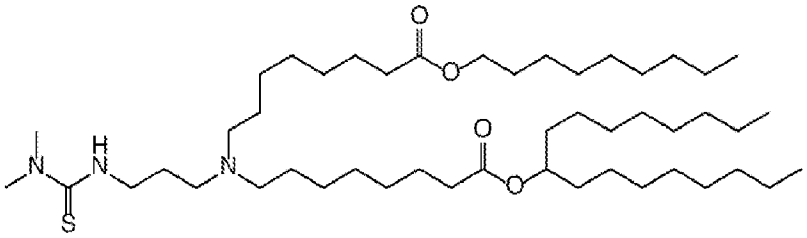
(Compus 108).



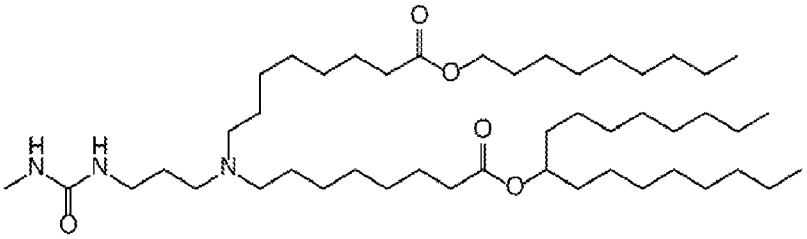
(Compus 109).



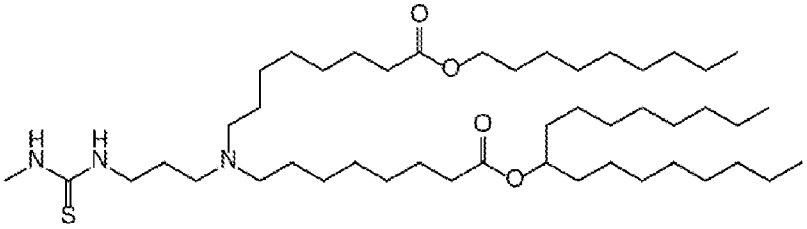
(Compus 110),



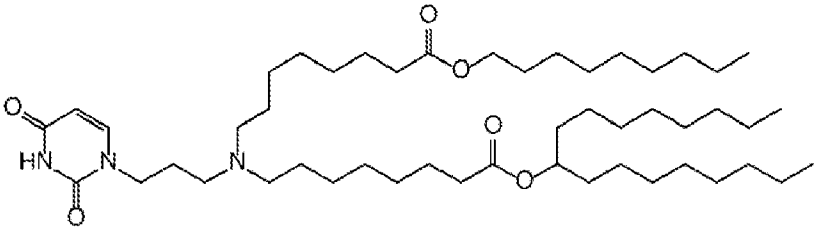
(Compus 111),



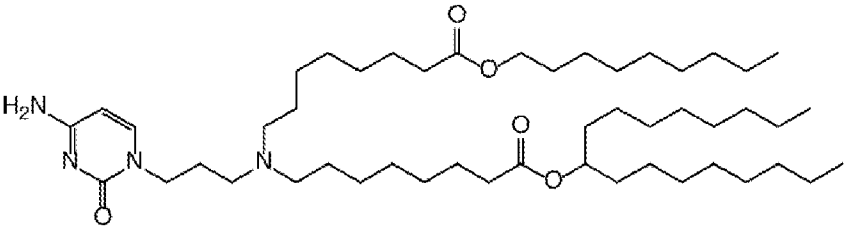
(Compus 112),



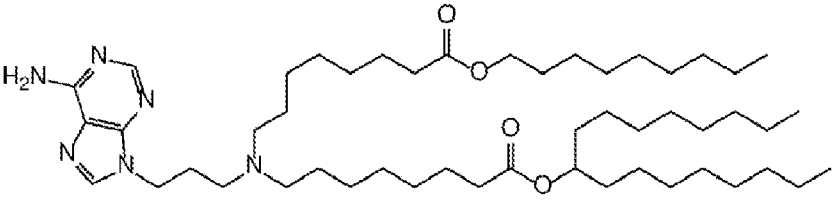
(Compus 113),



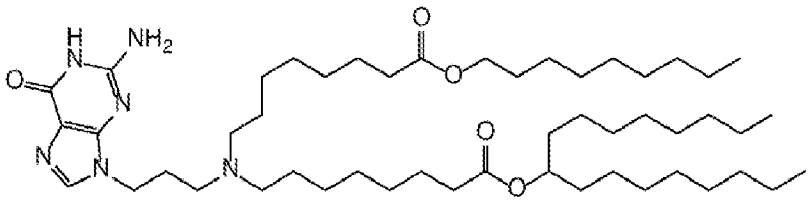
(Compus 114),



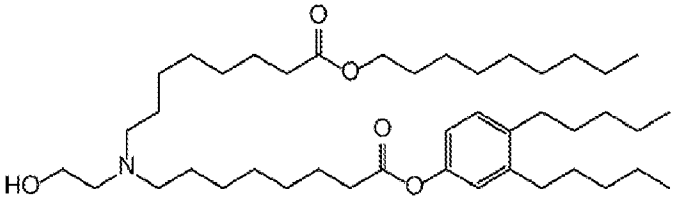
(Compus 115),



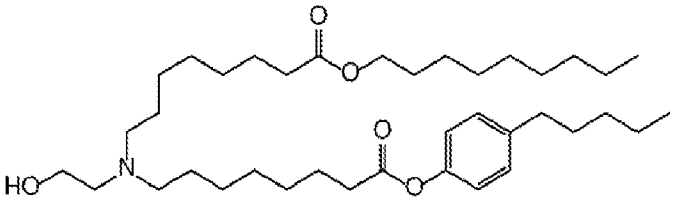
(Compus 116),



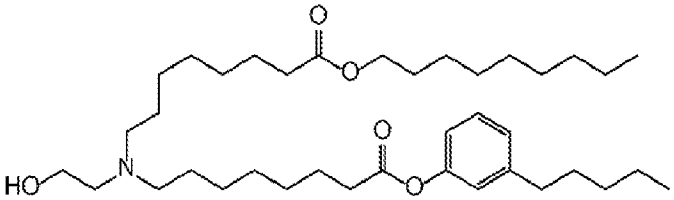
(Compus 117),



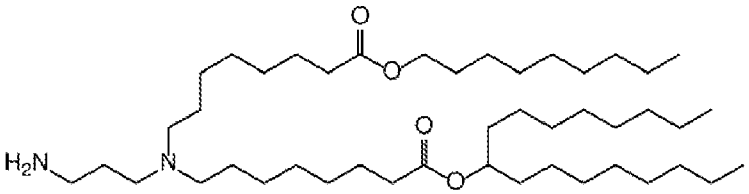
(Compus 118),



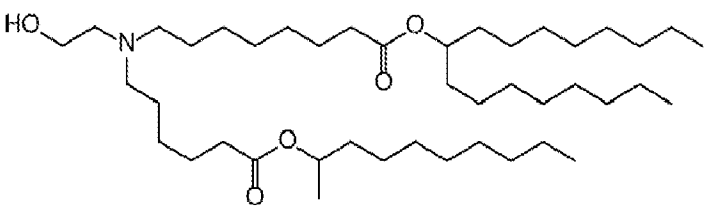
(Compus 119),



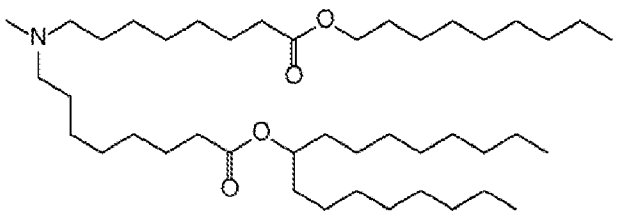
(Compus 120),



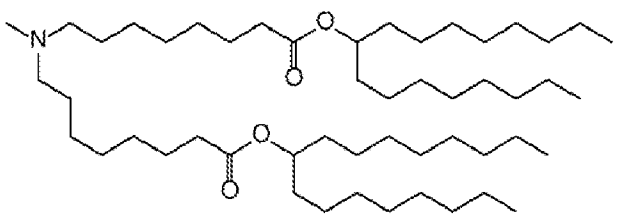
(Compus 121),



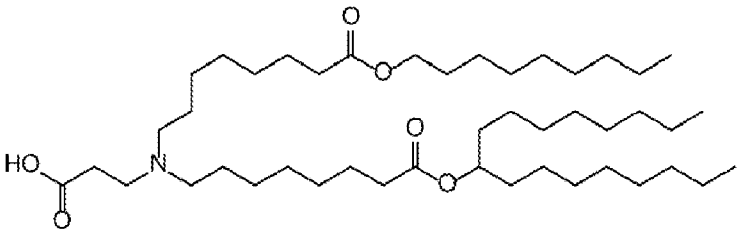
(Compus 122),



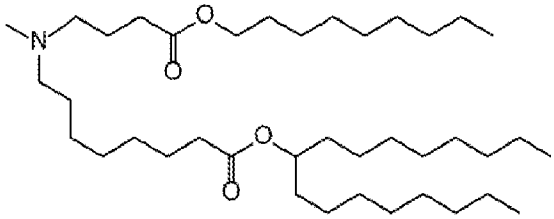
(Compus 123),



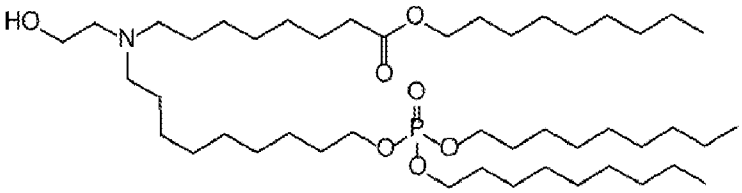
(Compus 124),



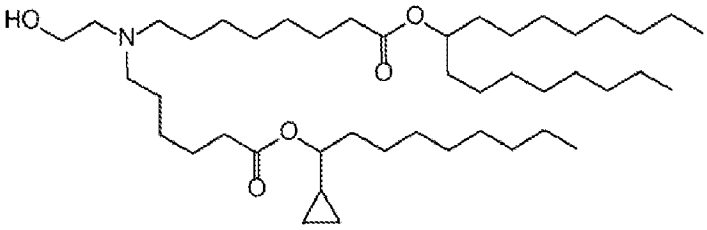
(Compus 125).



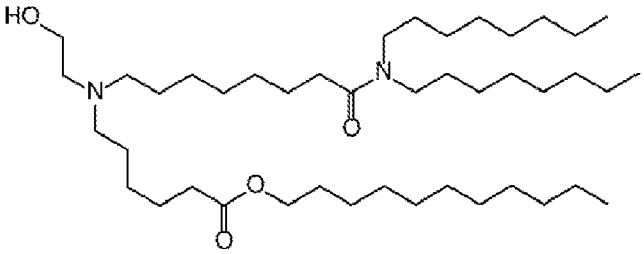
(Compus 126).



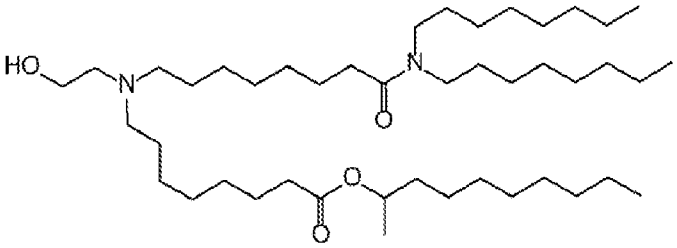
(Compus 127).



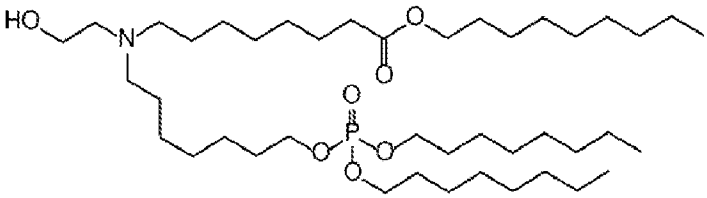
(Compus 128).



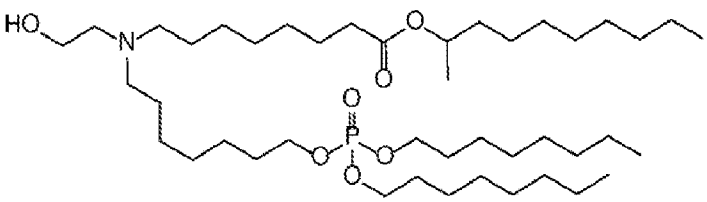
(Compus 129).



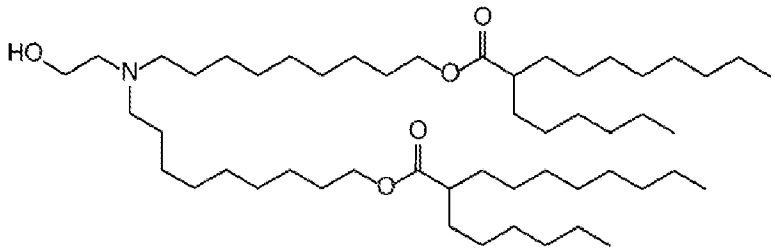
(Compus 130).



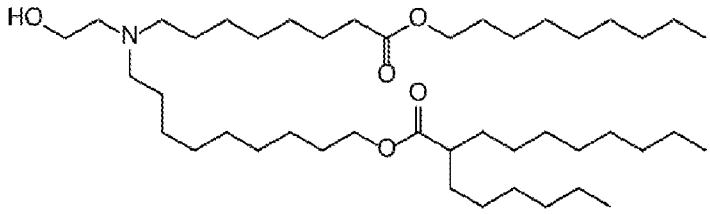
(Compus 131).



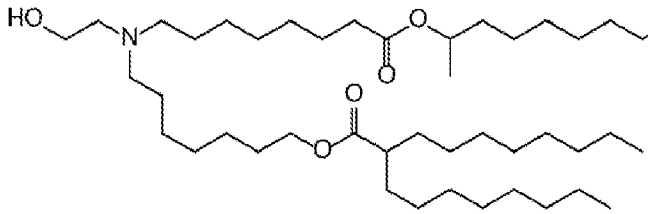
(Compus 132).



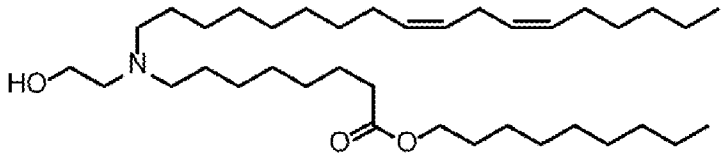
(Compus 133),



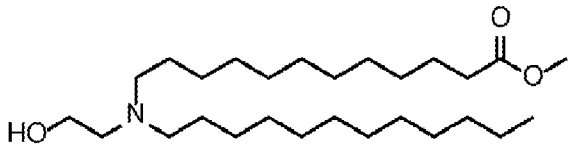
(Compus 134),



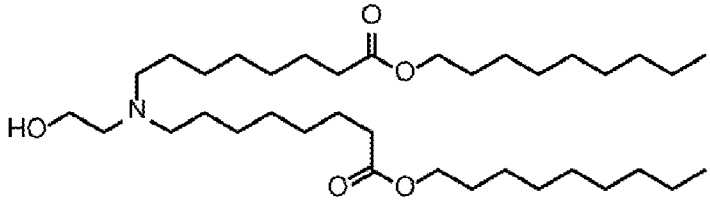
(Compus 135),



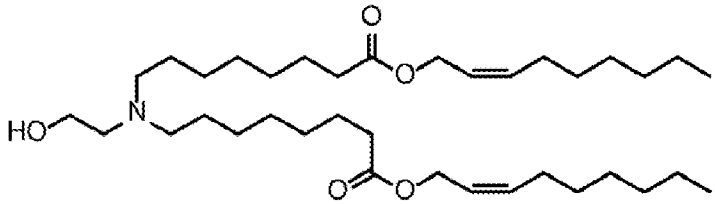
(Compus 136),



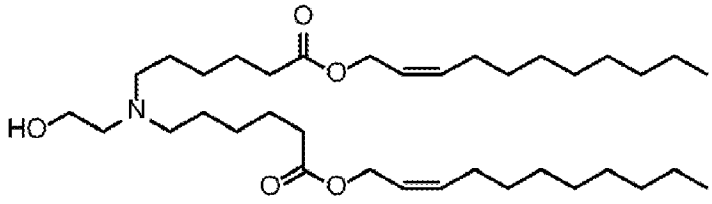
(Compus 137),



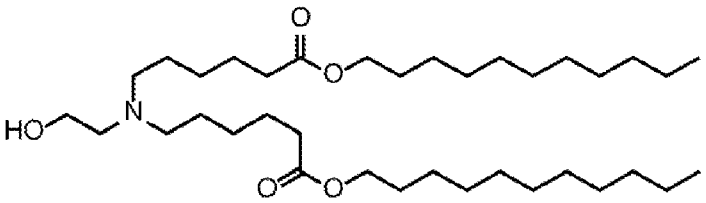
(Compus 138),



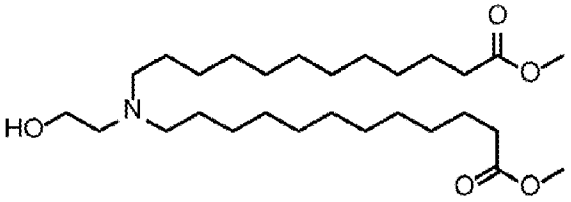
(Compus 139),



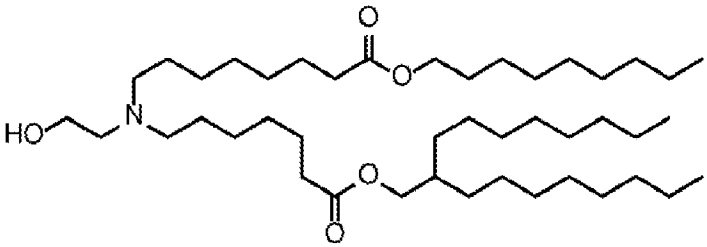
(Compus 140),



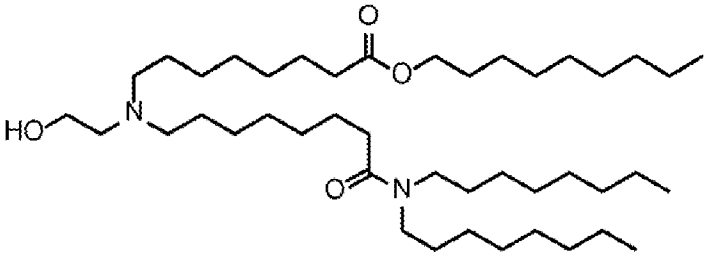
(Compus 141).



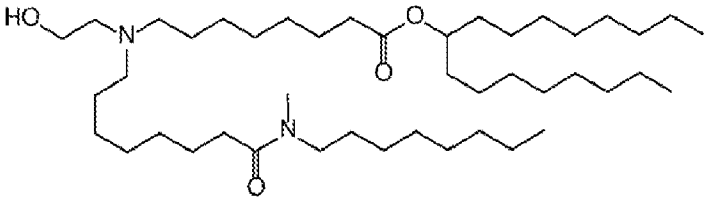
(Compus 142).



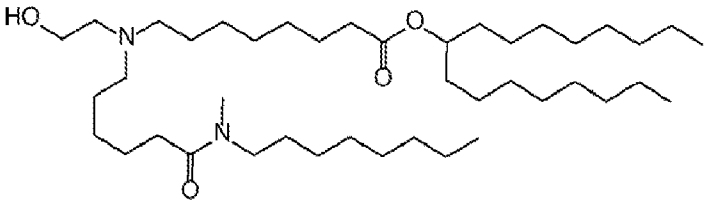
(Compus 143).



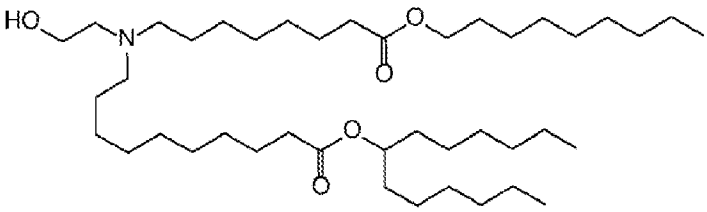
(Compus 144).



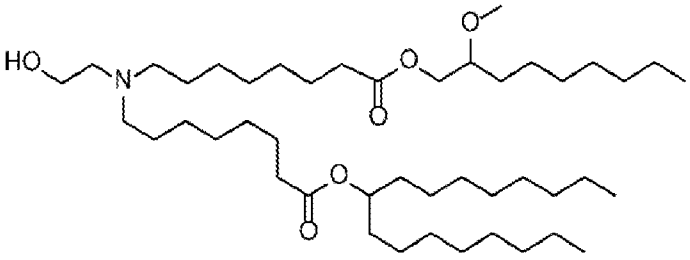
(Compus 145).



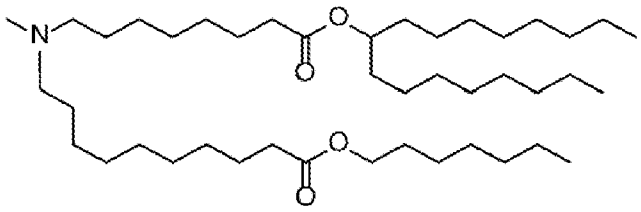
(Compus 146).



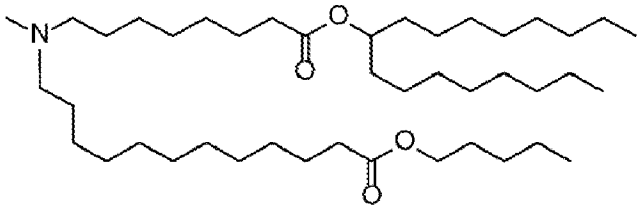
(Compus 147).



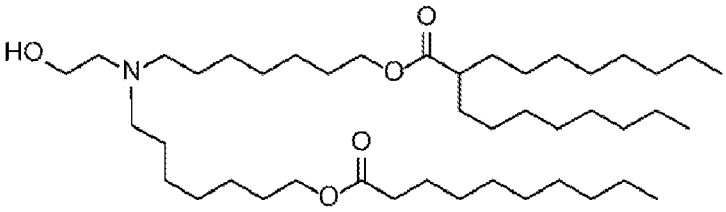
(Compus 148).



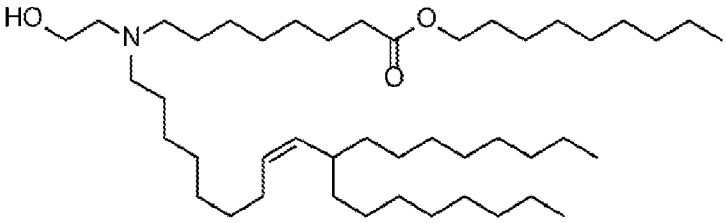
(Compus 149),



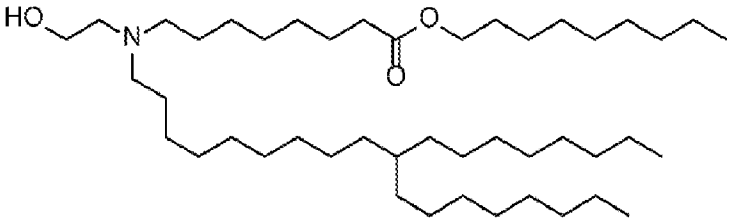
(Compus 150),



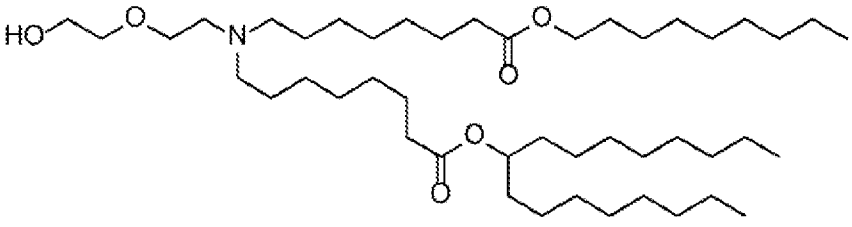
(Compus 151),



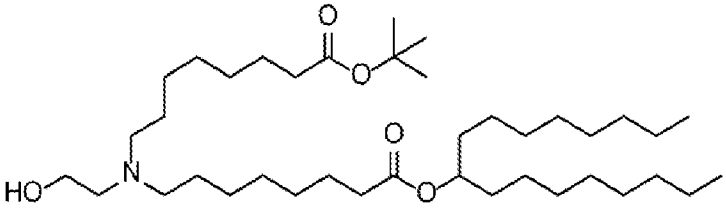
(Compus 152),



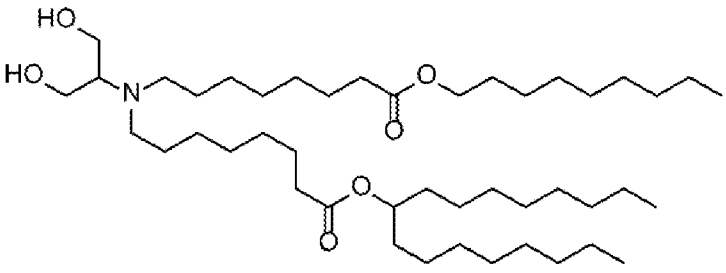
(Compus 153),



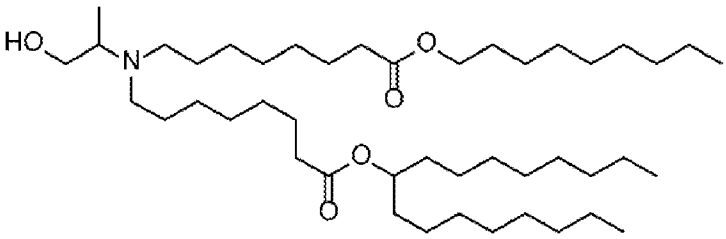
(Compus 154),



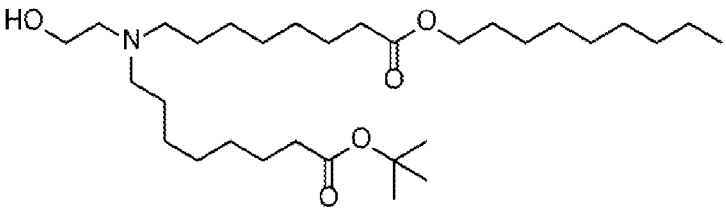
(Compus 155),



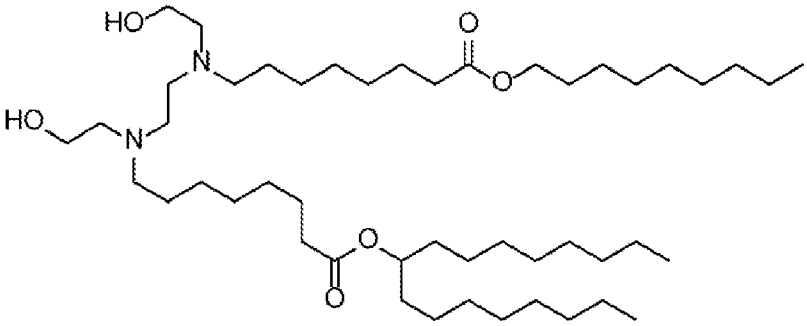
(Compus 156),



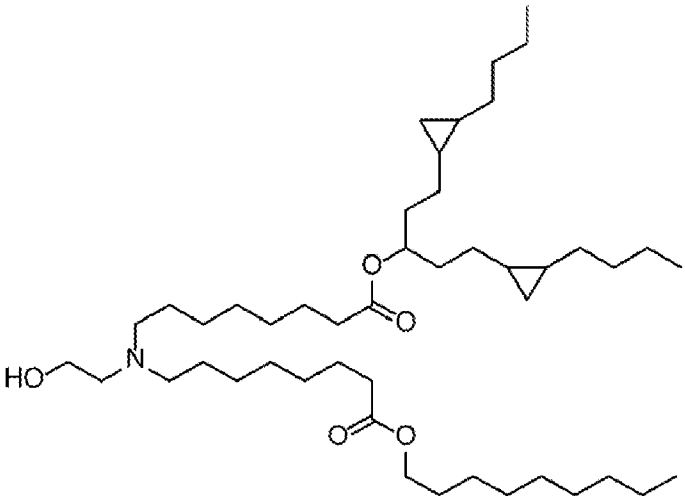
(Compus 157)



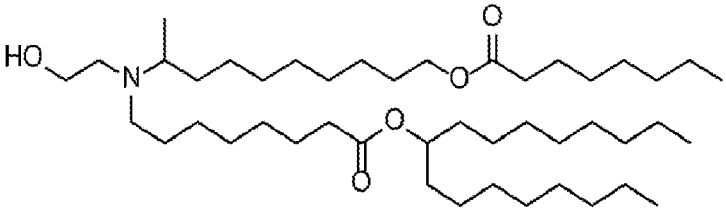
(Compus 158)



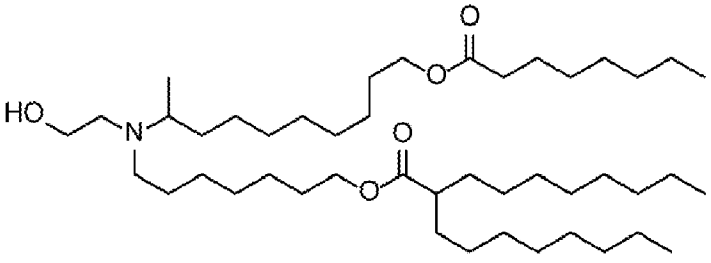
(Compus 159)



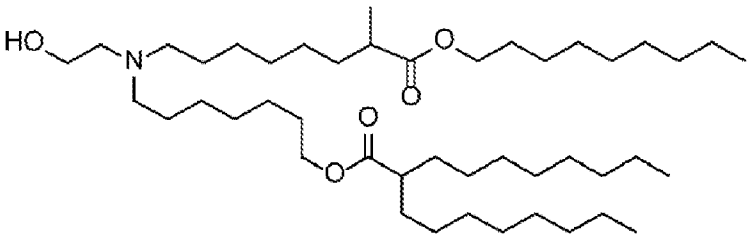
(Compus 160)



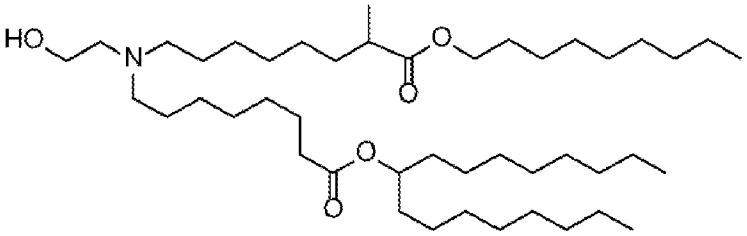
(Compus 161)



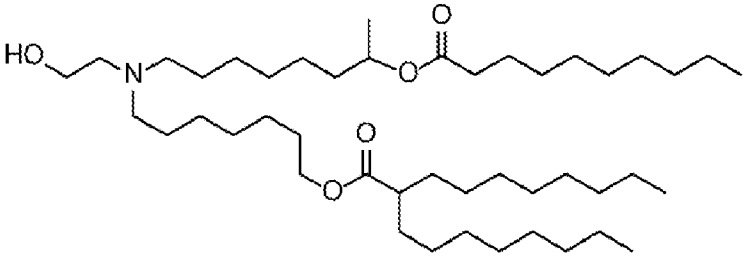
(Compus 162)



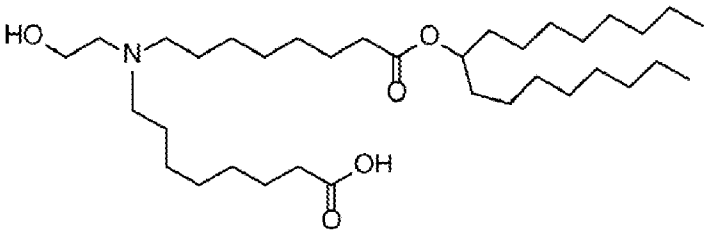
(Compus 163)



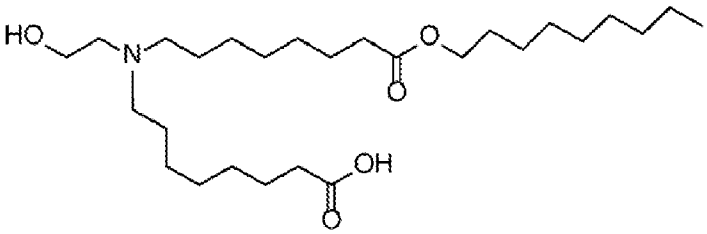
(Compus 164)



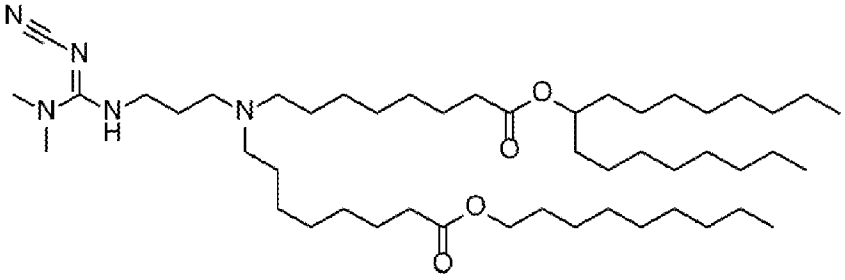
(Compus 165)



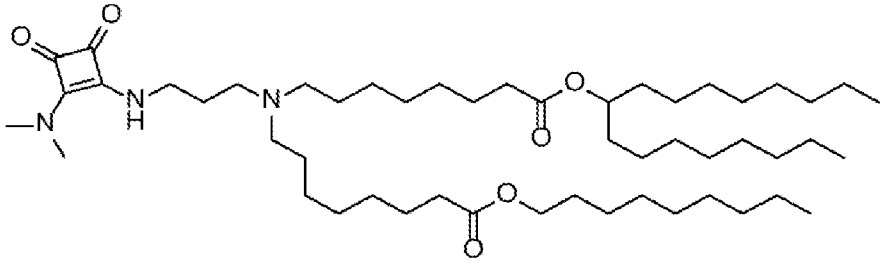
(Compus 166)



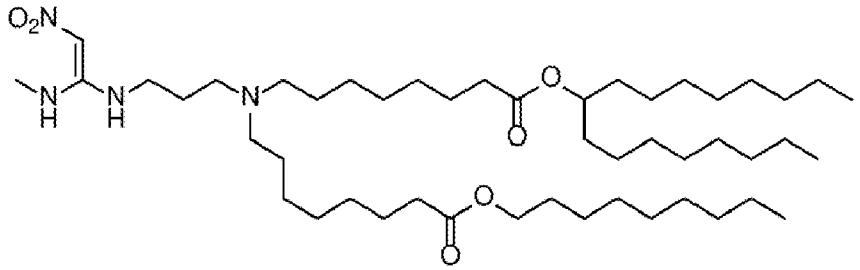
(Compus 167)



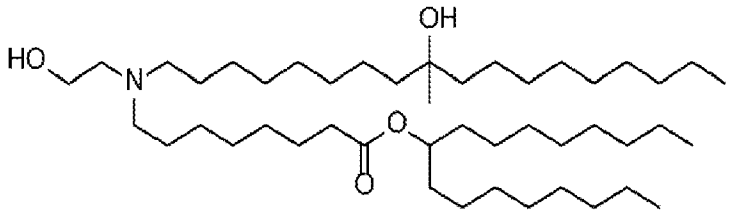
(Compus 168)



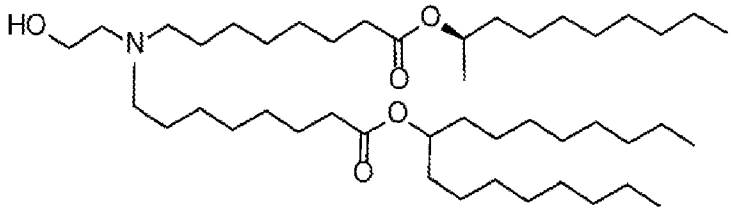
(Compus 169)



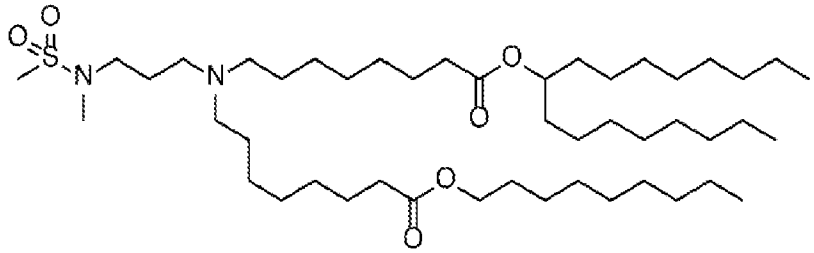
(Compus 170).



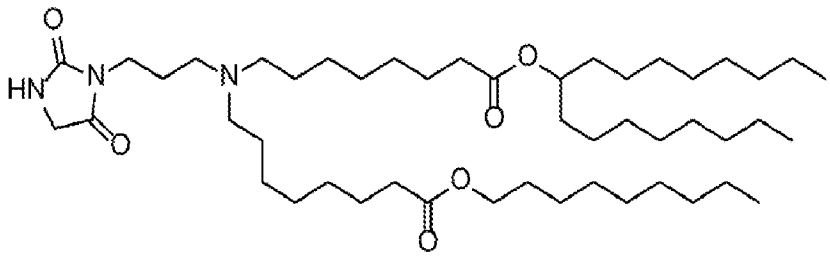
(Compus 171).



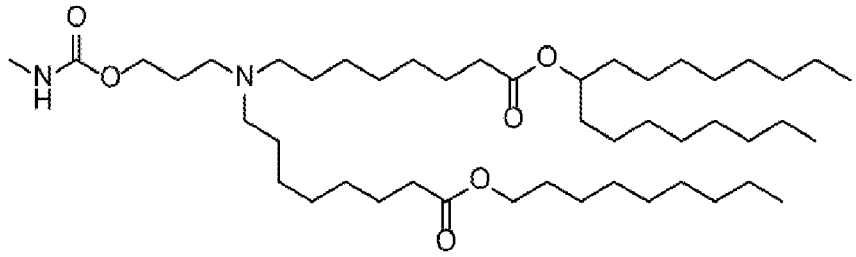
(Compus 172).



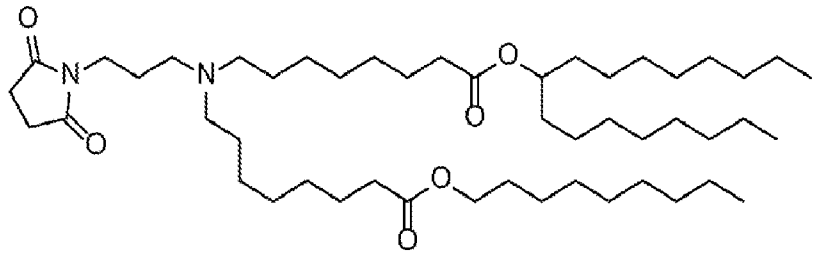
(Compus 173).



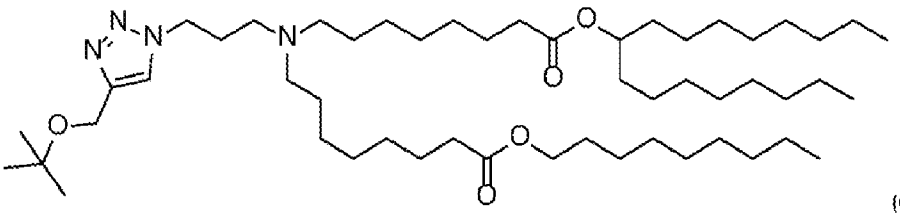
(Compus 174).



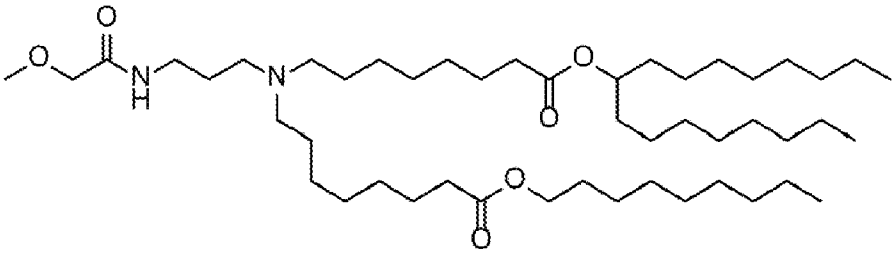
(Compus 175).



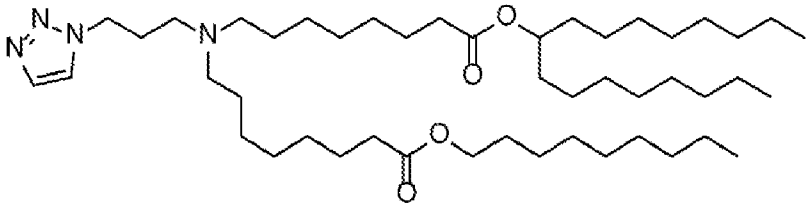
(Compus 176).



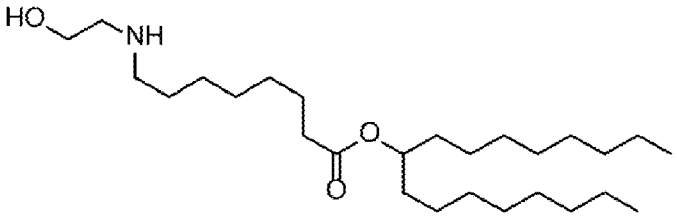
(Compus 177),



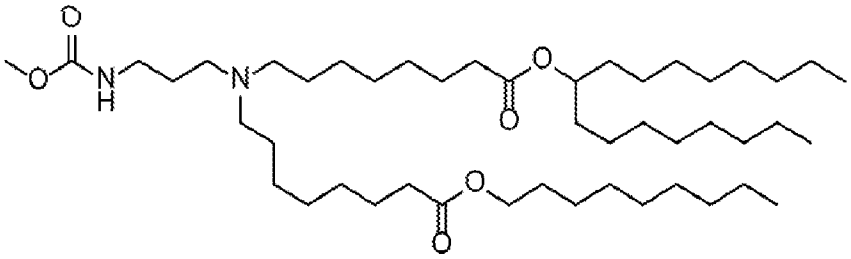
(Compus 178),



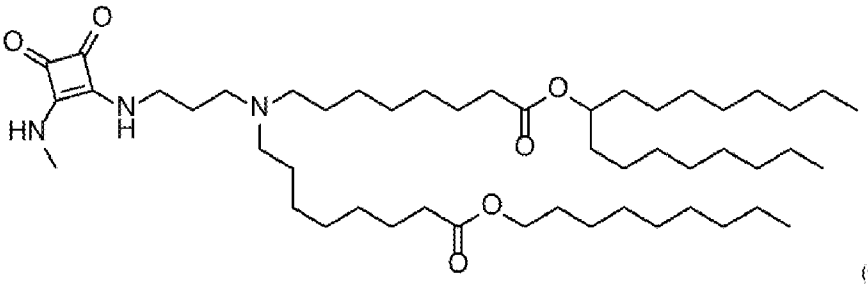
(Compus 179),



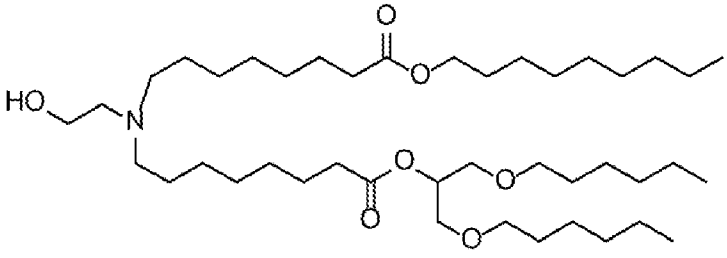
(Compus 180),



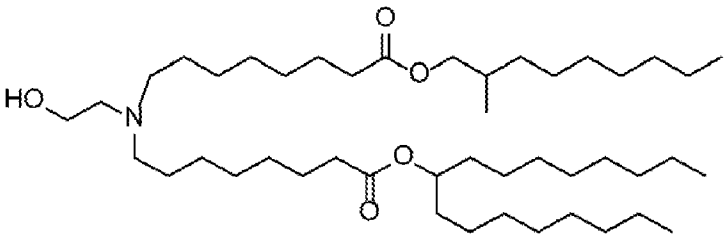
(Compus 181),



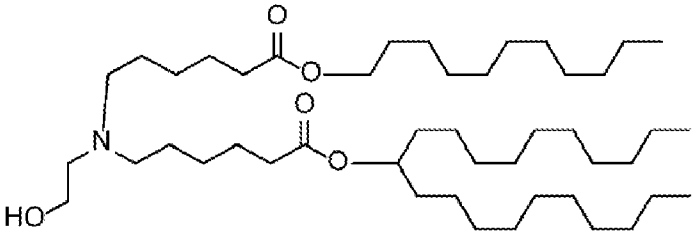
(Compus 182),



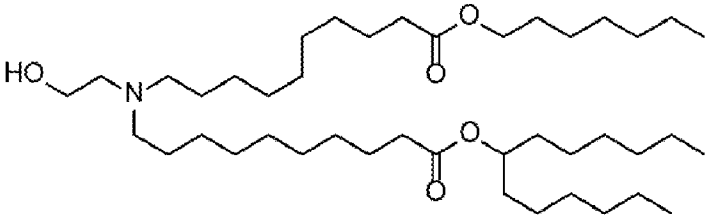
(Compus 183),



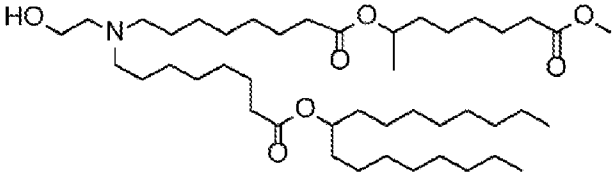
(Compus 184)



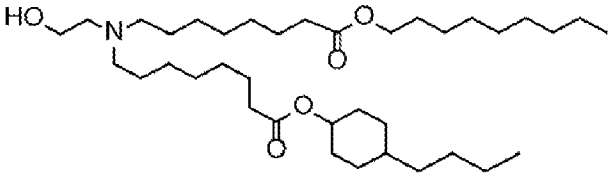
(Compus 185)



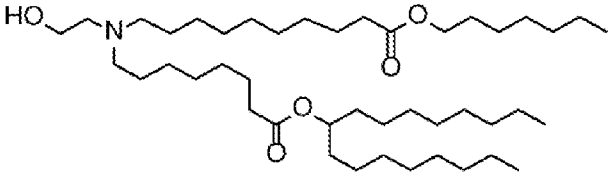
(Compus 186)



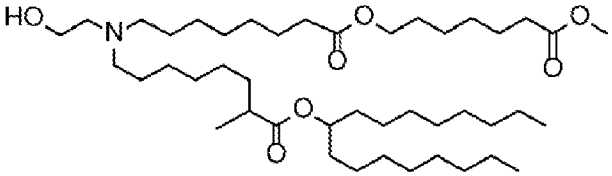
(Compus 187)



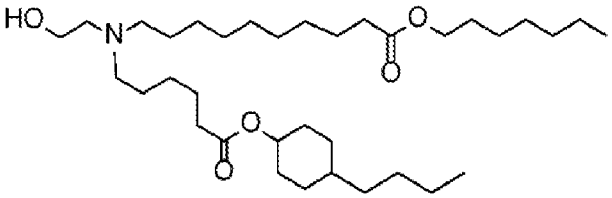
(Compus 188)



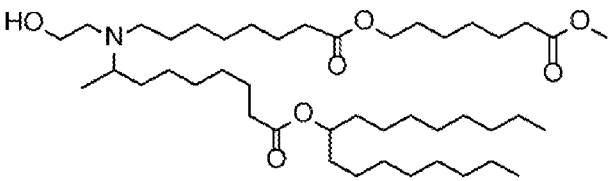
(Compus 189)



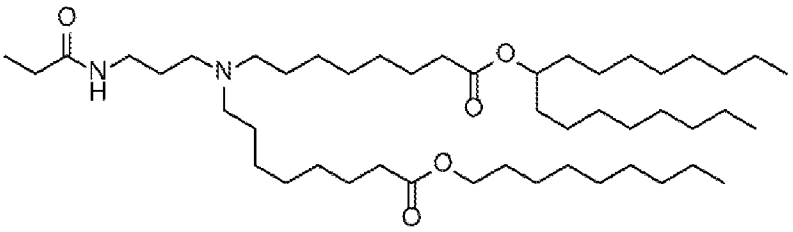
(Compus 190)



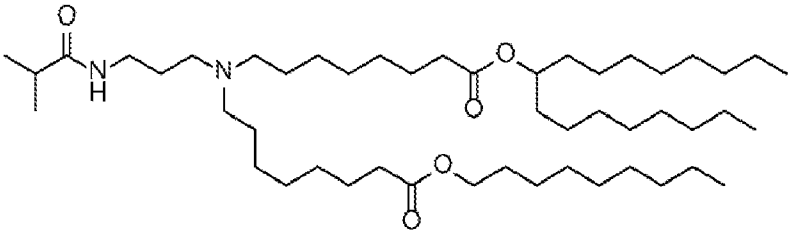
(Compus 191)



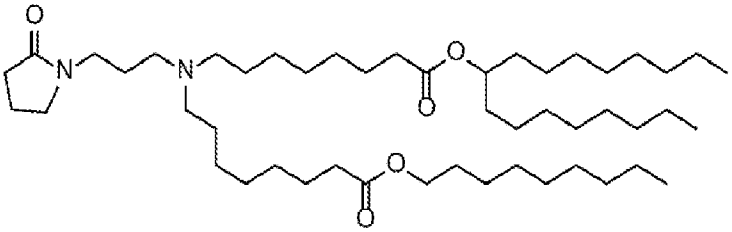
(Compus 192)



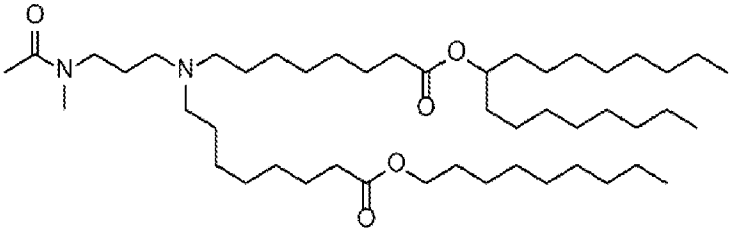
(Compus 193).



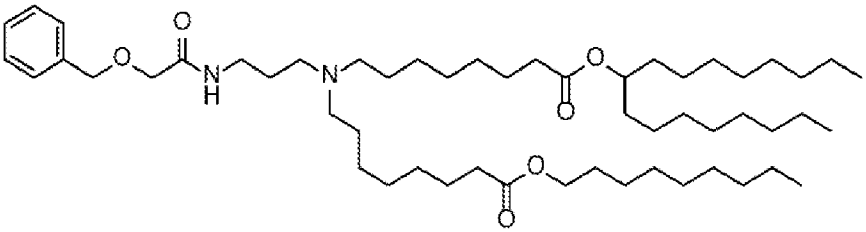
(Compus 194).



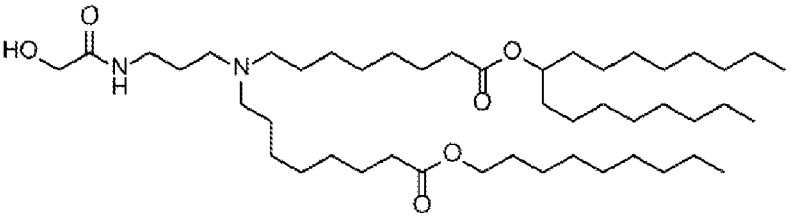
(Compus 195).



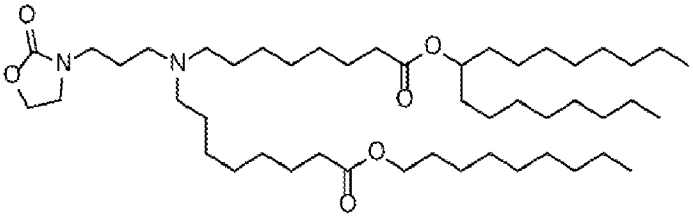
(Compus 196).



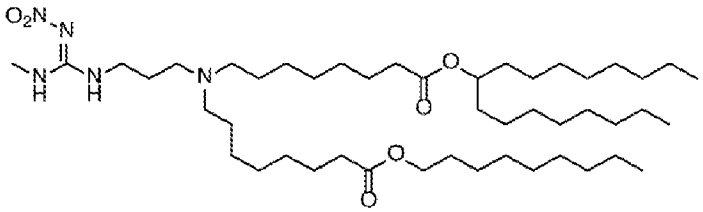
(Compus 197).



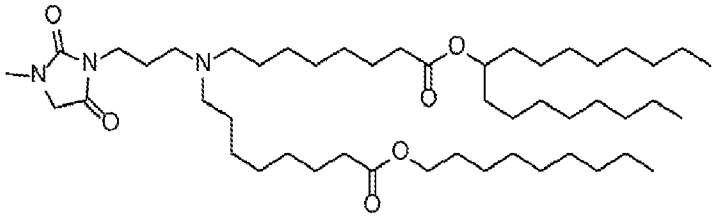
(Compus 198).



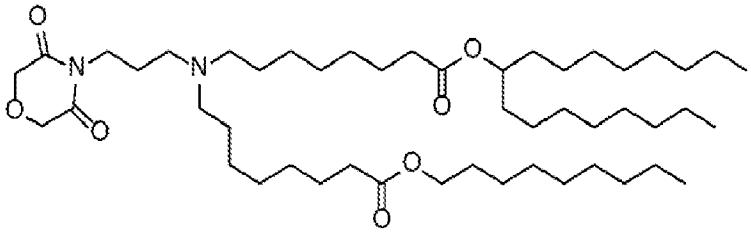
(Compus 199).



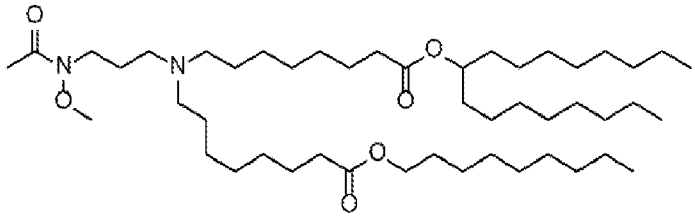
(Compus 200),



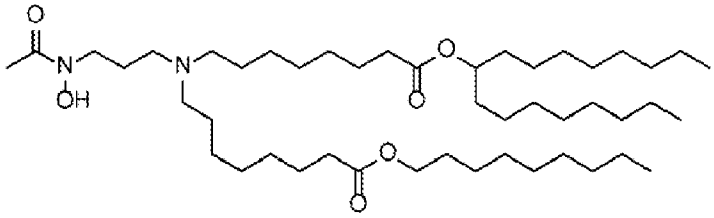
(Compus 201),



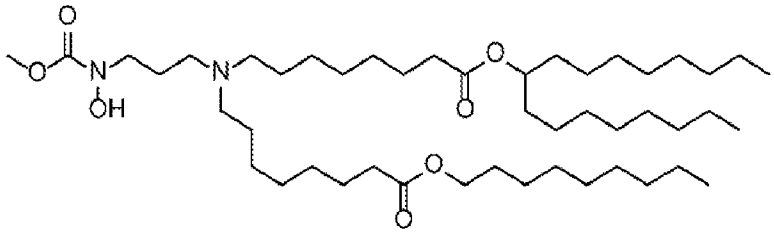
(Compus 202),



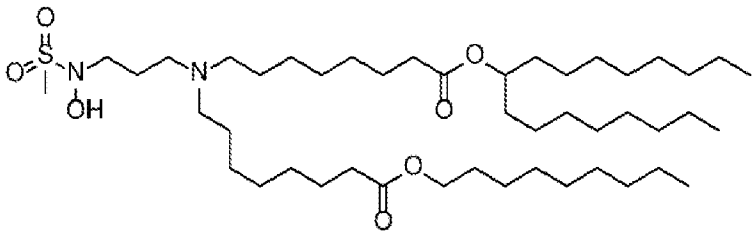
(Compus 203),



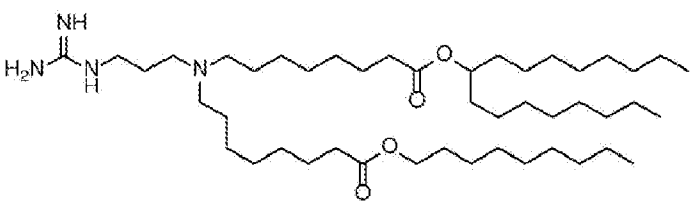
(Compus 204),



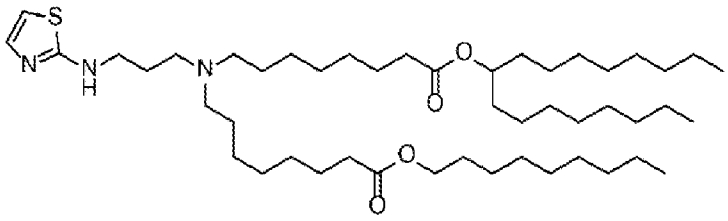
(Compus 205),



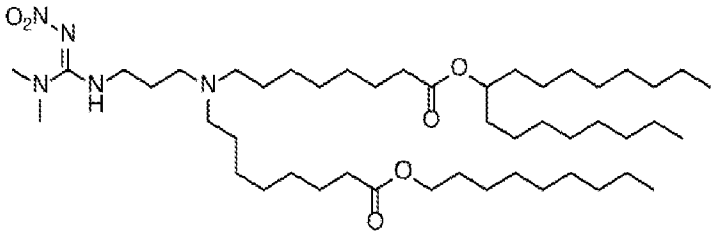
(Compus 206),



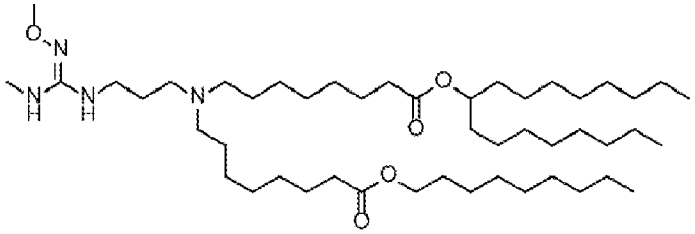
(Compus 207),



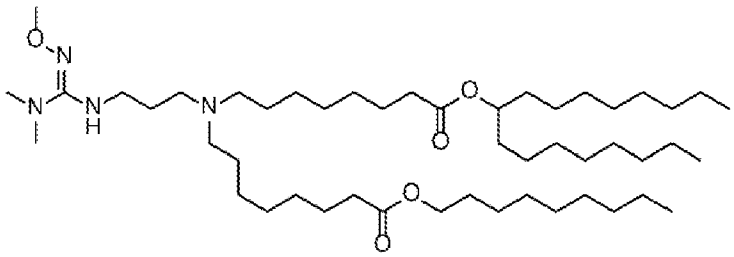
(Compus 208).



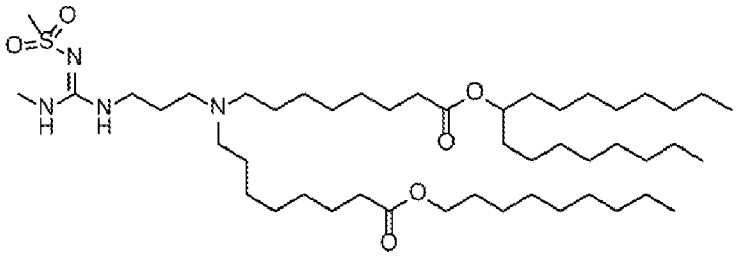
(Compus 209).



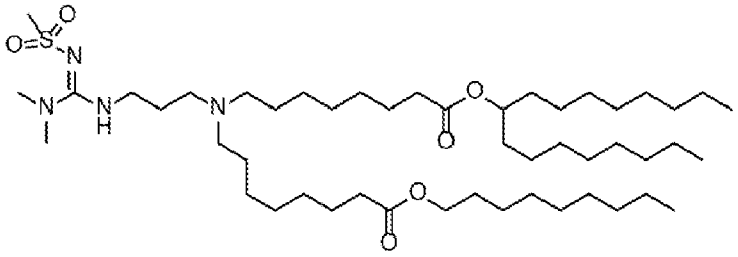
(Compus 210).



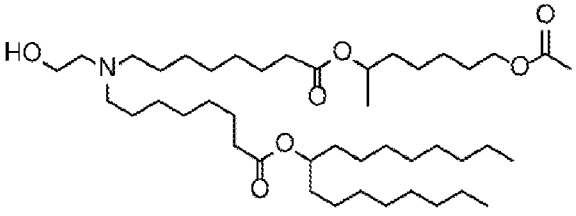
(Compus 211).



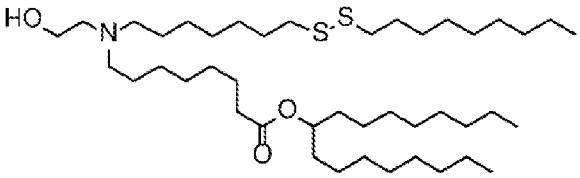
(Compus 212).



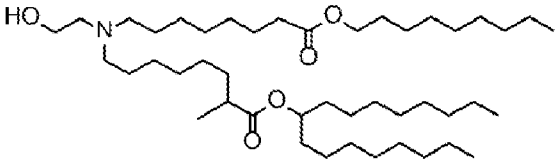
(Compus 213).



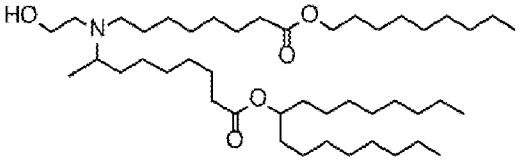
(Compus 214).



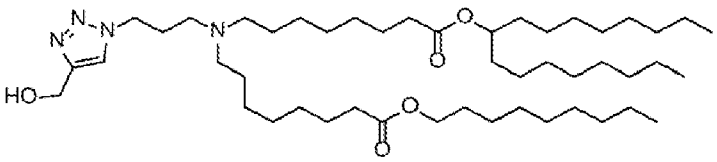
(Compus 215),



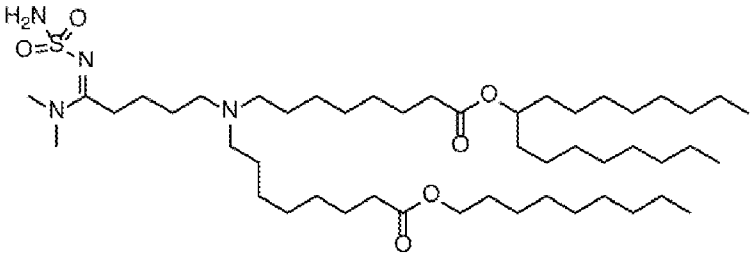
(Compus 216),



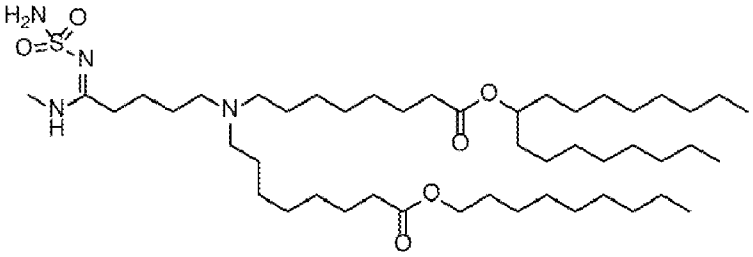
(Compus 217),



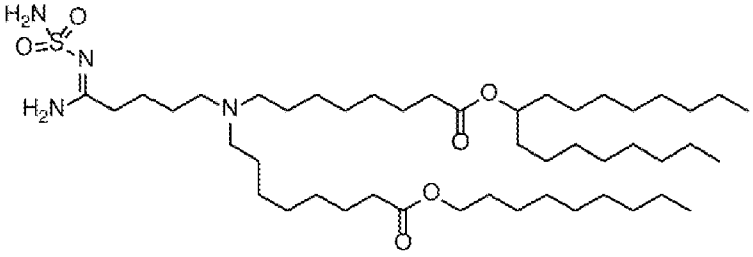
(Compus 218),



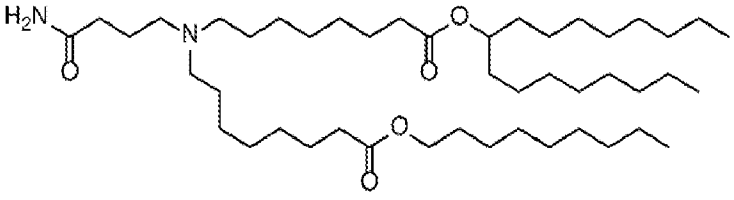
(Compus 219),



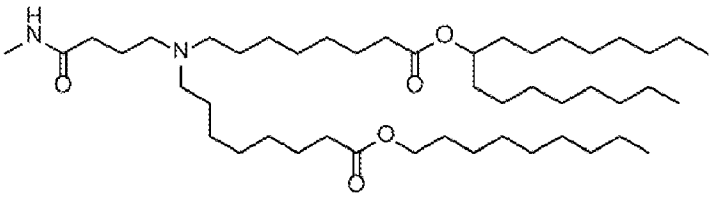
(Compus 220),



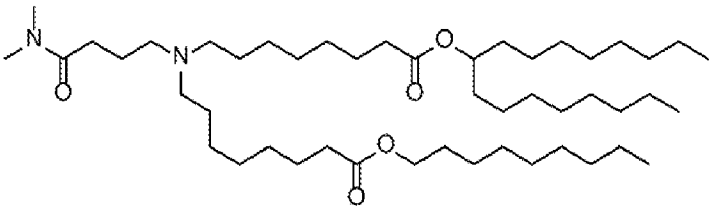
(Compus 221),



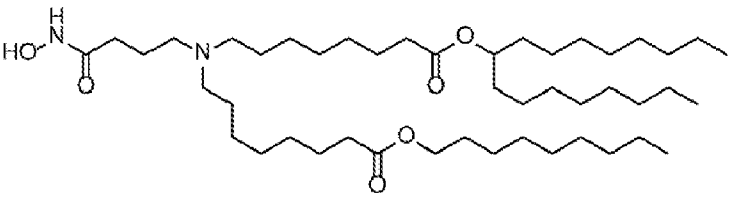
(Compus 222),



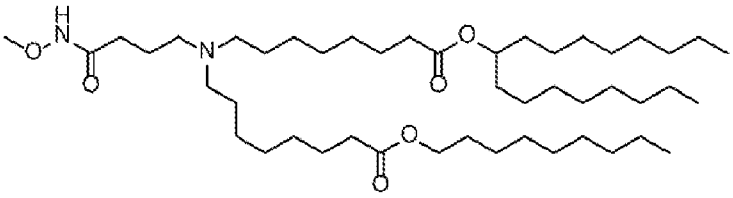
(Compus 223),



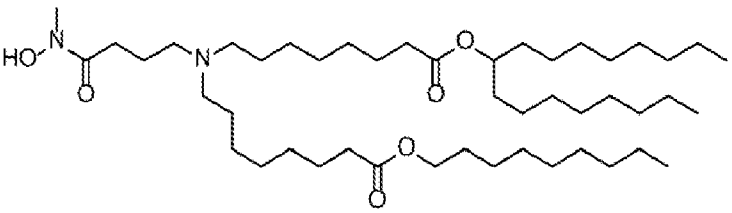
(Compus 224),



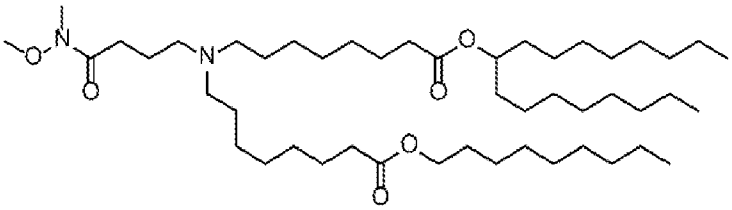
(Compus 225),



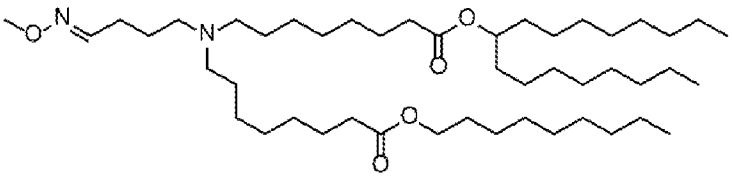
(Compus 226),



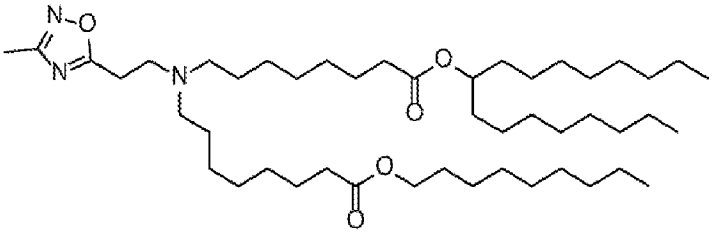
(Compus 227),



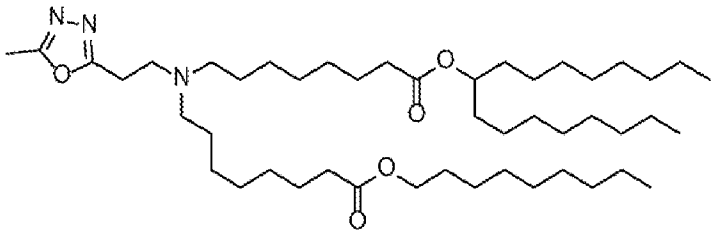
(Compus 228),



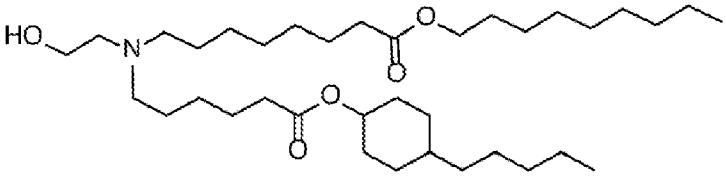
(Compus 229),



(Compus 230),



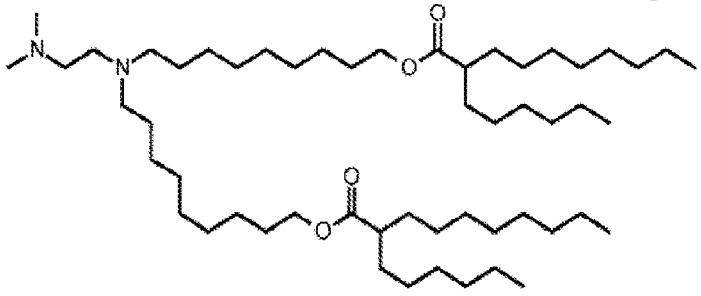
(Compus 231),



(Compus 232),

şi săruri ale şi izomeri ai acestora.

În unele variante de realizare, o nanoparticulă cuprinde următorul compus:



(Compus 233)

sau săruri ale şi izomeri ai acestuia.

În unele variante de realizare, dezvăluirea prezintă o compoziţie de nanoparticule care include o componentă lipidică care cuprinde un compus aşa cum este descris în prezentul document (*de exemplu*, un compus conform Formulei (I), (IA), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) sau (IIe)).

În unele variante de realizare, dezvăluirea prezintă o compoziţie farmaceutică care cuprinde o compoziţie de nanoparticule în conformitate cu variantele de realizare precedente şi un purtător acceptabil farmaceutic. De exemplu, compoziţia farmaceutică este refrigerată sau congelată pentru depozitare şi/sau transport (*de exemplu*, fiind depozitată la o temperatură de 4 °C sau mai mică, cum ar fi o temperatură între aproximativ -150 °C şi aproximativ 0 °C sau între aproximativ -80 °C şi aproximativ -20 °C (*de exemplu*, de aproximativ -5 °C, -10 °C, -15 °C, -20 °C, -25 °C, -30 °C, -40 °C, -50 °C, -60 °C, -70 °C, -80 °C, -90 °C, -130 °C sau -150 °C). De exemplu, compoziţia farmaceutică este o soluţie care este refrigerată pentru depozitare şi/sau transport, de exemplu, la aproximativ -20°C, -30°C, -40°C, -50°C, -60°C, -70°C sau -80°C.

Dezvăluirea include, de asemenea, metode de sintetizare a unui compus cu Formula (I), (IA), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) sau (IIe) şi metode de producere a unei compoziţii de nanoparticule incluzând o componentă lipidică cuprinzând compusul cu Formula (I), (IA), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) sau (IIe).

Moduri de administrare a vaccinurilor

Vaccinurile ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei pot fi administrate pe orice cale, care are ca rezultat un efect eficient din punct de vedere terapeutic. Acestea includ, dar nu sunt limitate, la administrare intradermică, intramusculară şi/sau subcutanată. Prezenta invenţie furnizează vaccinuri pentru utilizare într-o metodă de prevenire şi/sau tratare a unei boli BetaCoV, metoda cuprinzând administrarea vaccinurilor ARN (*adică*, ARNm) la un subiect, care are nevoie de acest lucru. Cantitatea exactă necesară va varia de la un subiect la altul, în funcţie de specia, vârsta şi condiţia generală a subiectului, de severitatea bolii, compoziţia particulară, modul de administrare a acesteia, modul de activitate a acesteia şi altele asemenea. Compoziţiile de vaccinuri ARN (*adică*, ARNm) în conformitate cu invenţia sunt de obicei formulate sub formă de unitate farmaceutică unitară pentru uşurarea administrării şi uniformitatea dozajului. Cu toate acestea, se va înţelege faptul că utilizarea zilnică totală a compoziţiilor de vaccin ARN (*adică*, ARNm) conform invenţiei poate fi decisă de către medicul curant în cadrul unei bune judecăţi medicale. Efectele terapeutice specifice, eficacitatea

profilactică sau nivelul dozei adecvate de imagistică pentru un anumit pacient vor depinde de o varietate de factori, inclusiv de tulburarea tratată şi de gravitatea tulburării; de activitatea compusului specific utilizat; de compoziţia specifică utilizată; de vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul şi regimul alimentar al pacientului; de momentul administrării, calea de administrare şi rata de excreţie a compusului specific utilizat; de durata tratamentului; de medicamentele utilizate în combinaţie sau întâmplător în acelaşi timp cu compusul specific utilizat; şi de alţi factori similari bine cunoscuţi în domeniul medical.

În unele variante de realizare, compoziţiile de vaccinuri ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei pot fi administrate la niveluri de dozaj suficiente pentru a livra de la 0,0001 mg/kg până la 100 mg/kg, de la 0,001 mg/kg până la 0,05 mg/kg, de la 0,005 mg/kg până la 0,05 mg/kg, de la 0,001 mg/kg până la 0,005 mg/kg, de la 0,05 mg/kg până la 0,5 mg/kg, de la 0,01 mg/kg până la 50 mg/kg, de la 0,1 mg/kg până la 40 mg/kg, de la 0,5 mg/kg până la 30 mg/kg, de la 0,01 mg/kg până la 10 mg/kg, de la 0,1 mg/kg până la 10 mg/kg, sau de la 1 mg/kg până la 25 mg/kg de greutate corporală a subiectului pe zi, o dată sau de mai multe ori pe zi, pe săptămână, pe lună etc. pentru a obţine efectul terapeutic, diagnostic, profilactic sau imagistic dorit (*a se vedea*, *de exemplu*, intervalul de doze unitare descris în publicaţia internaţională numărul WO2013078199). Dozajul dorit poate fi livrat de trei ori pe zi, de două ori pe zi, o dată pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, în fiecare săptămână, la fiecare două săptămâni, la fiecare trei săptămâni, la fiecare patru săptămâni, la fiecare 2 luni, la fiecare trei luni, la fiecare 6 luni, *etc.* În anumite variante de realizare, dozajul dorit poate fi livrat folosind multiple administrări (*de exemplu*, două, trei, patru, cinci, şase, şapte, opt, nouă, zece, unsprezece, doisprezece, treisprezece, paisprezece sau mai multe administrări). Când sunt utilizate administrări multiple, pot fi utilizate regimuri de dozare divizată, cum ar fi cele descrise în prezentul document. În variante de realizare, cu titlu de exemplu, compoziţiile de vaccinuri ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei pot fi administrate la niveluri de dozaj suficiente pentru a livra de la 0,0005 mg/kg până la 0,01 mg/kg, *de exemplu*, de la aproximativ 0,0005 mg/kg până la aproximativ 0,0075 mg/kg, *de exemplu*, aproximativ 0,0005 mg/kg, aproximativ 0,001 mg/kg, aproximativ 0,002 mg/kg, aproximativ 0,003 mg/kg, aproximativ 0,004 mg/kg sau aproximativ 0,005 mg/kg.

În unele variante de realizare, compoziţiile de vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei pot fi administrate o dată sau de două ori (sau de mai multe ori) la niveluri de dozaj suficiente pentru a livra de la 0,025 mg/kg până la 0,250 mg/kg, de la 0,025 mg/kg până la 0,500 mg/kg, de la 0,025 mg/kg până la 0,750 mg/kg, sau de la 0,025 mg/kg până la 1,0 mg/kg.

În unele variante de realizare, compoziţiile de vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei pot fi administrate de două ori (*de exemplu*, în Ziua 0 şi Ziua 7, în Ziua 0 şi Ziua 14, în Ziua 0 şi Ziua 21, în Ziua 0 şi Ziua 28, în Ziua 0 şi Ziua 60, în Ziua 0 şi Ziua 90, în Ziua 0 şi Ziua 120, în Ziua 0 şi Ziua 150, în Ziua 0 şi Ziua 180, în Ziua 0 şi 3 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 6 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 9 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 12 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 18 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 2 ani mai târziu, în Ziua 0 şi 5 ani mai târziu, sau în Ziua 0 şi 10 ani mai târziu) la o doză totală sau la niveluri de dozaj suficiente pentru a livra o doză totală de 0,0100 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,100 mg, 0,125 mg, 0,150 mg, 0,175 mg, 0,200 mg, 0,225 mg, 0,250 mg, 0,275 mg, 0,300 mg, 0,325 mg, 0,350 mg, 0,375 mg, 0,400 mg, 0,425 mg, 0,450 mg, 0,475 mg, 0,500 mg, 0,525 mg, 0,550 mg, 0,575 mg, 0,600 mg, 0,625 mg, 0,650 mg, 0,675 mg, 0,700 mg, 0,725 mg, 0,750 mg, 0,775 mg, 0,800 mg, 0,825 mg, 0,850 mg, 0,875 mg, 0,900 mg, 0,925 mg, 0,950 mg, 0,975 mg, sau 1,0 mg. Dozajele mai mari şi mai mici şi frecvenţa de administrare sunt cuprinse în prezenta dezvăluire. De exemplu, o compoziţie de vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei poate fi administrată de trei sau patru ori.

În unele variante de realizare, compoziţiile de vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei pot fi administrate de două ori (*de exemplu*, în Ziua 0 şi Ziua 7, în Ziua 0 şi Ziua 14, în Ziua 0 şi Ziua 21, în Ziua 0 şi Ziua 28, în Ziua 0 şi Ziua 60, în Ziua 0 şi Ziua 90, în Ziua 0 şi Ziua 120, în Ziua 0 şi Ziua 150, în Ziua 0 şi Ziua 180, în Ziua 0 şi 3 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 6 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 9 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 12 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 18 luni mai târziu, în Ziua 0 şi 2 ani mai târziu, în Ziua 0 şi 5 ani mai târziu sau în Ziua 0 şi 10 ani mai târziu) la o doză totală sau la niveluri de dozaj suficiente pentru a livra o doză totală de 0,010 mg, 0,025 mg, 0,100 mg sau 0,400 mg.

În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei pentru utilizare într-o metodă de vaccinare a unui subiect este administrat la subiect ca un dozaj unic între 10 µg/kg şi 400 µg/kg din vaccinul cu acid nucleic (într-o cantitate eficientă pentru vaccinarea subiectului). În unele variante de realizare, vaccinul ARN (*adică*, ARNm) conform invenţiei

pentru utilizare într-o metodă de vaccinare a unui subiect este administrat la subiect ca un dozaj unic între 10 µg şi 400 µg de vaccin cu acid nucleic (într-o cantitate eficientă pentru vaccinarea subiectului). În unele variante de realizare, un vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei pentru utilizare într-o metodă de vaccinare a unui subiect este administrat la subiect ca un dozaj unic de 25-1000 µg (*de exemplu*, un dozaj unic de ARNm care codifică antigenul hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV). În unele variante de realizare, un vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei este administrat la subiect ca un dozaj unic de 25, 50, 100,150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 sau 1000 µg. De exemplu, un vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei poate fi administrat la un subiect ca un dozaj unic de 25-100, 25-500, 50-100, 50-500, 50-1000, 100-500, 100-1000, 250-500, 250-1000 sau 500-1000 µg. În unele cazuri, un vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator conform invenţiei pentru utilizare într-o metodă de vaccinare a unui subiect este administrat la subiect în două dozaje, a căror combinaţie este egală cu 25-1000 µg de vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator.

O compoziţie farmaceutică de vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator descrisă în prezentul document poate fi formulată într-o formă farmaceutică descrisă în prezentul document, cum ar fi o formă intranazală, intratraheală sau injectabilă (*de exemplu*, intravenoasă, intraoculară, intravitreală, intramusculară, intracardiacă, intraperitoneală şi subcutanată).

Formulări de vaccin ARN-ul* virusului *respirator* (*de exemplu*, *ARNm*) *şi metode de utilizare

Prezenta invenţie furnizează vaccinul ARNm definit în revendicări pentru utilizare într-o metodă de prevenire şi/sau tratare a unei boli BetaCoV la un subiect.

Informaţiile tehnice prezentate mai jos pot depăşi, în anumite privinţe, sfera de aplicare a invenţiei, care este definită exclusiv de revendicările anexate. Informaţiile tehnice suplimentare sunt furnizate pentru a amplasa invenţia propriu-zisă într-un context tehnic mai larg şi pentru a ilustra posibilele dezvoltări tehnice conexe.

În plus, trimiterile incidentale la metodele de tratare a corpului uman sau animal prin intervenţie chirurgicală sau terapeutică şi la metodele de diagnosticare practicate pe corpul uman sau animal nu trebuie interpretate ca revendicând protecţia acestor metode ca atare, ci ca trimiteri la produse, în special la substanţe sau compoziţii, destinate utilizării în oricare dintre aceste metode.

Prezenta dezvăluire furnizează formulări ale vaccinului ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator, în care vaccinul ARN (*de exemplu*, ARNm) este formulat într-o cantitate eficientă pentru a produce un răspuns imun specific antigenului la un subiect (*de exemplu*, producerea de anticorpi specifică unei polipeptide antigenice hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV). "O cantitate eficientă" este o doză de vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) eficientă pentru a produce un răspuns imun specific antigenului. De asemenea, în prezentul document sunt dezvăluite metode de inducere a unui răspuns imun specific antigenului la un subiect. În unele cazuri, răspunsul imun specific antigenului este caracterizat prin măsurarea unui titru de anticorpi polipeptidici antigenici anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV produs la un subiect căruia i s-a administrat un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator, aşa cum este dezvăluit în prezentul document. Un titru de anticorpi este o măsurare a cantităţii de anticorpi dintr-un subiect, de exemplu, anticorpi care sunt specifici unui anumit antigen (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) sau epitop al unui antigen. Titrul de anticorpi este de obicei exprimat ca inversul celei mai mari diluţii care oferă un rezultat pozitiv. Testul imunosorbant legat de enzimă (ELISA) este un test comun pentru determinarea titrelor de anticorpi, de exemplu.

În unele cazuri, un titru de anticorpi este utilizat pentru a evalua dacă un subiect a avut o infecţie sau pentru a determina dacă sunt necesare imunizări. În unele cazuri, un titru de anticorpi este utilizat pentru a determina puterea unui răspuns autoimun, pentru a determina dacă este necesară o imunizare de rapel, pentru a determina dacă un vaccin anterior a fost eficient şi pentru a identifica orice infecţii recente sau anterioare. În conformitate cu prezenta dezvăluire, un titru de anticorpi poate fi utilizat pentru a determina puterea unui răspuns imun indus la un subiect de vaccinul ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator.

În unele cazuri, un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) produs la un subiect este

crescut cu cel puţin 1 log comparativ cu un martor. De exemplu, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect poate fi crescut cu cel puţin 1,5, cel puţin 2, cel puţin 2,5 sau cel puţin 3 log comparativ cu un martor. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect este crescut cu 1, 1,5, 2, 2,5 sau 3 log comparativ cu un martor. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect este crescut cu 1-3 log comparativ cu un martor. De exemplu, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenic produs la un subiect poate fi crescut cu 1-1,5, 1-2, 1-2,5, 1-3, 1,5-2, 1,5-2,5, 1,5-3, 2-2,5, 2-3 sau 2,5-3 log comparativ cu un martor.

În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) produs la un subiect este crescut de cel puţin 2 ori în comparativ cu un martor. De exemplu, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect poate fi crescut de cel puţin 3 ori, de cel puţin 4 ori, de cel puţin 5 ori, de cel puţin 6 ori, de cel puţin 7 ori, de cel puţin 8 ori, de cel puţin 9 ori sau de cel puţin 10 ori comparativ cu un martor În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect este crescut de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 ori comparativ cu un martor. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect este crescut de 2-10 ori comparativ cu un martor. De exemplu, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenic produs la un subiect poate fi crescut cu 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 4-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-10, 7-9, 7-8, 8-10, 8-9 sau 9-10 ori comparativ cu un martor.

Un martor, în unele cazuri, este titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) produs la un subiect căruia nu i s-a administrat un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator conform prezentei dezvăluiri. În unele cazuri, un martor este titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) produs la un subiect căruia i s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV. Un vaccin atenuat este un vaccin produs prin reducerea virulenţei unui virus viabil (viu). Un virus atenuat este modificat într-un mod care îl face inofensiv sau mai puţin virulent în comparaţie cu virusul viu, nemodificat. În unele cazuri, un martor este un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) produs la un subiect căruia i s-a administrat un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV inactivat. În unele cazuri, un martor este un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) produs la un subiect căruia i s-a administrat un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinat sau purificat. Vaccinurile cu proteine recombinante includ obişnuit antigenii proteici care fie au fost produşi într-un sistem de exprimare heterolog (*de exemplu*, bacterii sau drojdie), fie au fost purificaţi din cantităţi mari de organism patogen. În unele cazuri, un martor este un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) produs la un subiect căruia i s-a administrat un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu particule pseudovirale (VLP). De exemplu, un vaccin hMPV VLP utilizat ca martor poate fi o VLP hMPV, cuprinzând (sau constând din) matrice (M) virală şi proteine de fuziune (F), generate prin exprimarea proteinelor virale în celulele epiteliului renal embrionar uman adaptate la suspensie (293-F) (a se vedea, *de exemplu*, Cox RG şi colaboratorii, J Virol. 2014 Jun; 88(11): 6368-6379).

În unele cazuri, o cantitate eficientă de vaccin ARN (*adică*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză care este redusă în comparaţie cu doza standard de îngrijire a unui vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant. Un "standard de îngrijire", aşa cum este dezvăluit în prezentul document, se referă la un ghid de tratament medical sau psihologic şi poate fi general sau specific. "Standard de îngrijire" specifică tratamentul adecvat pe baza dovezilor ştiinţifice şi a colaborării dintre profesioniştii din domeniul medical implicaţi în tratamentul unei anumite afecţiuni. Acesta reprezintă procesul de diagnosticare şi tratament pe care un medic/clinician ar trebui să îl urmeze pentru un anumit tip de pacient, boală sau circumstanţă clinică. O "doză standard de îngrijire", aşa cum este dezvăluită în prezentul document, se referă la doza de vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat sau de vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virus viu atenuat sau inactivat, pe care un medic/clinician sau un alt profesionist din domeniul medical l-ar administra la un subiect pentru a trata sau preveni hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV, sau o afecţiune legată de hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV, în timp ce respectă ghidul standard de îngrijire pentru tratarea sau prevenirea hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV, sau a unei afecţiuni legate de hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV.

În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) produs la un subiect căruia i s-a administrat o cantitate eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemlu*, ARNm) împotriva virusului respirator este echivalent cu un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici (*de exemplu*, o polipeptidă antigenică anti-hMPV, anti-PIV3, anti-RSV, anti-MeV şi/sau anti-BetaCoV) produs la un subiect martor căruia i s-a administrat o doză standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat sau un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virus viu atenuat sau inactivat.

În unele cazuri, o cantitate eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză echivalentă cu o reducere de cel puţin 2 ori a unei doze standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat. De exemplu, o cantitate eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator poate fi o doză echivalentă cu o reducere de cel puţin 3 ori, de cel puţin 4 ori, de cel puţin 5 ori, de cel puţin 6 ori, de cel puţin 7 ori, de cel puţin 8 ori, de cel puţin 9 ori sau de cel puţin 10 ori a unei doze standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat. În unele cazuri, o cantitate eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză echivalentă cu o reducere de cel puţin 100 de ori, de cel puţin 500 de ori sau de cel puţin 1000 de ori a unei doze standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat. În unele cazuri, o cantitate eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză echivalentă cu o reducere de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 50, 100, 250, 500 sau de 1000 de ori a unei doze standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect căruia i s-a administrat o cantitate eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este echivalent cu un titru de anticorpi polipeptidici antigenici produs la un subiect martor căruia i s-a administrat doza standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat sau dintr-un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virus viu atenuat sau inactivat. În unele cazuri, o cantitate eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză echivalentă cu o reducere de 2 ori până la 1000 de ori (*de exemplu*, de 2 ori până la 100 de ori, de 10 ori până la 1000 de ori) a dozei standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat, în care titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este echivalent cu un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect martor căruia i s-a administrat doza standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat sau dintr-un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virus viu atenuat sau inactivat.

În unele cazuri, cantitatea eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză echivalentă cu o reducere de la 2 până la 1000, de la 2 până la 900, de la 2 până la 800, de la 2 până la 700, de la 2 până la 600, de la 2 până la 500, de la 2 până la 400, de la 2 până la 300, de la 2 până la 200, de la 2 până la 100, de la 2 până la 90, de la 2 până la 80, de la 2 până la 70, de la 2 până la 60, de la 2 până la 50, de la 2 până la 40, de la 2 până la 30, de la 2 până la 20, de la 2 până la 10, de la 2 până la 9, de la 2 până la 8, de la 2 până la 7, de la 2 până la 6, de la 2 până la 5, de la 2 până la 4, de la 2 până la 3, de la 3 până la 1000, de la 3 până la 900, de la 3 până la 800, de la 3 până la 700, de la 3 până la 600, de la 3 până la 500, de la 3 până la 400, de la 3 până la 3 până la 00, de la 3 până la 200, de la 3 până la 100, de la 3 până la 90, de la 3 până la 80, de la 3 până la 70, de la 3 până la 60, de la 3 până la 50, de la 3 până la 40, de la 3 până la 30, de la 3 până la 20, de la 3 până la 10, de la 3 până la 9, de la 3 până la 8, de la 3 până la 7, de la 3 până la 6, de la 3 până la 5, de la 3 până la 4, de la 4 până la 1000, de la 4 până la 900, de la 4 până la 800, de la 4 până la 700, de la 4 până la 600, de la 4 până la 500, de la 4 până la 400, de la 4 până la 4 până la 00, de la 4 până la 200, de la 4 până la 100, de la 4 până la 90, de la 4 până la 80, de la 4 până la 70, de la 4 până la 60, de la 4 până la 50, de la 4 până la 40, de la 4 până la 30, de la 4 până la 20, de la 4 până la 10, de la 4 până la 9, de la 4 până la 8, de la 4 până la 7, de la 4 până la 6, de la 4 până la 5, de la 4 până la 4, de la 5 până la 1000, de la 5 până la 900, de la 5 până la 800, de la 5 până la 700, de la 5 până la 600, de la 5 până la 500, de la 5 până la 400, de la 5 până la 300, de la 5 până la 200, de la 5 până la 100, de la 5 până la 90, de la 5 până la 80, de la 5 până la 70, de la 5 până la 60, de la 5 până la 50, de la 5 până la 40, de la 5 până la 30, de la 5 până la 20, de la 5 până la 10, de la 5 până la 9, de la 5 până la 8, de la 5 până la 7, de la 5 până la 6, de la 6 până la 1000, de la 6 până la 900, de la 6 până la 800, de la 6 până la 700, de la 6 până la 600, de la 6 până la 500, de la 6 până la 400, de la 6 până la 300, de la 6 până la 200, de la 6 până la 100, de la 6 până la 90, de la 6 până la 80, de la 6 până la 70, de la 6 până la 60, de la 6 până la 50, de la 6 până la 40, de la 6 până la 30, de la 6 până la 20,

de la 6 până la 10, de la 6 până la 9, de la 6 până la 8, de la 6 până la 7, de la 7 până la 1000, de la 7 până la 900, de la 7 până la 800, de la 7 până la 700, de la 7 până la 600, de la 7 până la 500, de la 7 până la 400, de la 7 până la 300, de la 7 până la 200, de la 7 până la 100, de la 7 până la 90, de la 7 până la 80, de la 7 până la 70, de la 7 până la 60, de la 7 până la 50, de la 7 până la 40, de la 7 până la 30, de la 7 până la 20, de la 7 până la 10, de la 7 până la 9, de la 7 până la 8, de la 8 până la 1000, de la 8 până la 900, de la 8 până la 800, de la 8 până la 700, de la 8 până la 600, de la 8 până la 500, de la 8 până la 400, de la 8 până la 300, de la 8 până la 200, de la 8 până la 100, de la 8 până la 90, de la 8 până la 80, de la 8 până la 70, de la 8 până la 60, de la 8 până la 50, de la 8 până la 40, de la 8 până la 30, de la 8 până la 20, de la 8 până la 10, de la 8 până la 9, de la 9 până la 1000, de la 9 până la 900, de la 9 până la 800, de la 9 până la 700, de la 9 până la 600, de la 9 până la 500, de la 9 până la 400, de la 9 până la 300, de la 9 până la 200, de la 9 până la 100, de la 9 până la 90, de la 9 până la 80, de la 9 până la 70, de la 9 până la 60, de la 9 până la 50, de la 9 până la 40, de la 9 până la 30, de la 9 până la 20, de la 9 până la 10, de la 10 până la 1000, de la 10 până la 900, de la 10 până la 800, de la 10 până la 700, de la 10 până la 600, de la 10 până la 500, de la 10 până la 400, de la 10 până la 300, de la 10 până la 200, de la 10 până la 100, de la 10 până la 90, de la 10 până la 80, de la 10 până la 70, de la 10 până la 60, de la 10 până la 50, de la 10 până la 40, de la 10 până la 30, de la 10 până la 20, de la 20 până la 1000, de la 20 până la 900, de la 20 până la 800, de la 20 până la 700, de la 20 până la 600, de la 20 până la 500, de la 20 până la 400, de la 20 până la 300, de la 20 până la 200, de la 20 până la 100, de la 20 până la 90, de la 20 până la 80, de la 20 până la 70, de la 20 până la 60, de la 20 până la 50, de la 20 până la 40, de la 20 până la 30, de la 30 până la 1000, de la 30 până la 900, de la 30 până la 800, de la 30 până la 700, de la 30 până la 600, de la 30 până la 500, de la 30 până la 400, de la 30 până la 300, de la 30 până la 200, de la 30 până la 100, de la 30 până la 90, de la 30 până la 80, de la 30 până la 70, de la 30 până la 60, de la 30 până la 50, de la 30 până la 40, de la 40 până la 1000, de la 40 până la 900, de la 40 până la 800, de la 40 până la 700, de la 40 până la 600, de la 40 până la 500, de la 40 până la 400, de la 40 până la 300, de la 40 până la 200, de la 40 până la 100, de la 40 până la 90, de la 40 până la 80, de la 40 până la 70, de la 40 până la 60, de la 40 până la 50, de la 50 până la 1000, de la 50 până la 900, de la 50 până la 800, de la 50 până la 700, de la 50 până la 600, de la 50 până la 500, de la 50 până la 400, de la 50 până la 300, de la 50 până la 200, de la 50 până la 100, de la 50 până la 90, de la 50 până la 80, de la 50 până la 70, de la 50 până la 60, de la 60 până la 1000, de la 60 până la 900, de la 60 până la 800, de la 60 până la 700, de la 60 până la 600, de la 60 până la 500, de la 60 până la 400, de la 60 până la 300, de la 60 până la 200, de la 60 până la 100, de la 60 până la 90, de la 60 până la 80, de la 60 până la 70, de la 70 până la 1000, de la 70 până la 900, de la 70 până la 800, de la 70 până la 700, de la 70 până la 600, de la 70 până la 500, de la 70 până la 400, de la 70 până la 300, de la 70 până la 200, de la 70 până la 100, de la 70 până la 90, de la 70 până la 80, de la 80 până la 1000, de la 80 până la 900, de la 80 până la 800, de la 80 până la 700, de la 80 până la 600, de la 80 până la 500, de la 80 până la 400, de la 80 până la 300, de la 80 până la 200, de la 80 până la 100, de la 80 până la 90, de la 90 până la 1000, de la 90 până la 900, de la 90 până la 800, de la 90 până la 700, de la 90 până la 600, de la 90 până la 500, de la 90 până la 400, de la 90 până la 300, de la 90 până la 200, de la 90 până la 100, de la 100 până la 1000, de la 100 până la 900, de la 100 până la 800, de la 100 până la 700, de la 100 până la 600, de la 100 până la 500, de la 100 până la 400, de la 100 până la 300, de la 100 până la 200, de la 200 până la 1000, de la 200 până la 900, de la 200 până la 800, de la 200 până la 700, de la 200 până la 600, de la 200 până la 500, de la 200 până la 400, de la 200 până la 300, de la 300 până la 1000, de la 300 până la 900, de la 300 până la 800, de la 300 până la 700, de la 300 până la 600, de la 300 până la 500, de la 300 până la 400, de la 400 până la 1000, de la 400 până la 900, de la 400 până la 800, de la 400 până la 700, de la 400 până la 600, de la 400 până la 500, de la 500 până la 1000, de la 500 până la 900, de la 500 până la 800, de la 500 până la 700, de la 500 până la 600, de la 600 până la 1000, de la 600 până la 900, de la 600 până la 800, de la 600 până la 700, de la 700 până la 1000, de la 700 până la 900, de la 700 până la 800, de la 800 până la 1000, de la 800 până la 900, sau de la 900 până la 1000 de ori a dozei standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV recombinant. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este echivalent cu un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect martor căruia i s-a administrat doza standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV recombinant sau purificat sau dintr-un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV cu virus viu atenuat sau inactivat. În unele cazuri, cantitatea eficientă este o doză echivalentă cu (sau echivalentă cu cel puțin) o reducere de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 1280, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 4360, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 5760, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 sau de 1000 ori a dozei standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV și/sau BetaCoV recombinant. În unele cazuri, titrul de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la subiect este echivalent cu un titru de anticorpi polipeptidici anti-antigenici produs la un subiect martor căruia i s-a

administrat doza standard de îngrijire dintr-un vaccin cu proteine hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV recombinant sau purificat sau dintr-un vaccin hMPV, PIV3, RSV, MeV şi/sau BetaCoV cu virus viu atenuat sau inactivat.

În unele cazuri, cantitatea eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză totală de 50-1000 μg. În unele cazuri, cantitatea eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză totală de 50-1000, 50- 900, 50-800, 50-700, 50-600, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100, 50-90, 50-80, 50-70, 50-60, 60-1000, 60-900, 60-800, 60-700, 60-600, 60-500, 60-400, 60-300, 60-200, 60-100, 60-90, 60-80, 60-70, 70-1000, 70-900, 70-800, 70-700, 70-600, 70-500, 70-400, 70-300, 70-200, 70-100, 70-90, 70-80, 80-1000, 80-900, 80-800, 80-700, 80-600, 80-500, 80-400, 80-300, 80-200, 80-100, 80-90, 90-1000, 90-900, 90-800, 90-700,90-600, 90-500, 90-400, 90-300, 90-200, 90-100, 100-1000, 100-900, 100-800, 100-700, 100-600, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200, 200-1000, 200-900, 200-800, 200-700, 200-600, 200-500, 200-400, 200-300, 300-1000, 300-900, 300-800, 300-700, 300-600, 300-500,300-400, 400-1000, 400-900, 400-800, 400-700, 400-600, 400-500, 500-1000, 500-900, 500-800, 500-700, 500-600, 600-1000, 600-900, 600-800, 600-700, 700-1000, 700-900, 700-800, 800-1000, 800-900 sau 900-1000 μg. În unele cazuri, cantitatea eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză totală de 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 sau 1000 μg. În unele cazuri, cantitatea eficientă este o doză de 25-500 μg administrată la un subiect în total de două ori. În unele cazuri, cantitatea eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză de 25-500, 25-400, 25-300, 25-200, 25-100, 25-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100, 100-500,100-400, 100-300, 100-200, 150-500, 150-400, 150-300, 150-200, 200-500, 200-400, 200-300, 250-500, 250-400, 250-300, 300-500, 300-400, 350-500, 350-400, 400-500 sau 450-500 μg administrată la un subiect în total de două ori. În unele cazuri, cantitatea eficientă dintr-un vaccin ARN (*de exemplu*, ARNm) împotriva virusului respirator este o doză totală de 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 sau 500 μg administrată la subiect în total de două ori.

Această dezvăluire nu este limitată în aplicarea ei la detaliile construcţiei şi aranjării componentelor prezentate în descrierea următoare sau ilustrate în desene. Dezvăluirea este capabilă de alte variante de realizare şi de a fi practicată sau realizată în diferite moduri. De asemenea, frazeologia şi terminologia utilizate în prezentul document sunt în scopul descrierii şi nu trebuie considerate ca fiind limitative. Utilizarea termenilor "incluzând", "cuprinzând" sau "având", "conţinând", "implicând" şi variaţiile acestora în prezentul document, este menită să cuprindă elementele enumerate ulterior şi echivalentele acestora, precum şi articole suplimentare.

EXEMPLE

Exemplu 1: Fabricarea polinucleotidelor

Conform prezentei dezvăluiri, fabricarea de polinucleotide şi/sau părţi sau regiuni ale acestora poate fi efectuată utilizând metodele prezentate în publicaţia internaţională WO2014/152027, intitulată "Metode de fabricaţie pentru producerea transcriptelor ARN".

Metodele de purificare le pot include pe cele prezentate în publicaţia internaţională WO2014/152030 şi publicaţia internaţională WO2014/152031.

Metodele de detectare şi caracterizare a polinucleotidelor pot fi efectuate aşa cum este prezentat în publicaţia internaţională WO2014/144039.

Caracterizarea polinucleotidelor conform dezvăluirii poate fi realizată utilizând cartarea polinucleotidelor, secvenţierea transcriptazei inversă, analiza distribuţiei sarcinii, detectarea impurităţilor ARN sau orice combinaţie a două sau mai multe dintre cele de mai sus. "Caracterizarea" cuprinde determinarea secvenţei transcriptului ARN, determinarea purităţii transcriptului ARN sau determinarea heterogenităţii de sarcină a transcriptului ARN, de exemplu. Astfel de metode sunt prezentate, de exemplu, în publicaţia internaţională WO2014/144711 şi publicaţia internaţională WO2014/144767.

Exemplu 2: Sinteza polinucleotidelor himerice

Conform prezentei dezvăluiri, două regiuni sau părţi ale unei polinucleotide himerice pot fi unite sau legate folosind chimia trifosfatului. O primă regiune sau parte de 100 de nucleotide sau mai puţin este

sintetizată chimic cu un monofosfat 5' şi 3'desOH terminal sau OH blocat, de exemplu. Dacă regiunea este mai lungă de 80 de nucleotide, aceasta poate fi sintetizată ca două catene pentru ligare.

Dacă prima regiune sau parte este sintetizată ca o regiune sau o parte nemodificată poziţional utilizând transcripţia *in vitro* (IVT), poate urma conversia 5'monofosfatului cu capsularea ulterioară a extremităţii terminale 3'.

Grupările de protecţie monofosfat pot fi selectate dintre oricare dintre cele cunoscute în domeniu.

Cea de a doua regiune sau parte a polinucleotidei himerice poate fi sintetizată folosind fie sinteză chimică, fie metode IVT. Metodele IVT pot include o ARN polimerază care poate utiliza un primer cu un capac modificat. Alternativ, un capac de până la 130 de nucleotide poate fi sintetizat chimic şi cuplat cu regiunea sau partea IVT.

Pentru metodele de ligare, ligarea cu ADN T4 ligază, urmată de tratamentul cu DNază ar trebui să evite cu uşurinţă concatenarea.

Întreaga polinucleotidă himerică nu trebuie să fie fabricată cu un schelet fosfat-zahăr. Dacă una dintre regiuni sau părţi codifică o polipeptidă, atunci o astfel de regiune sau parte poate cuprinde un schelet fosfat-zahăr.

Ligarea este apoi efectuată utilizând orice chimie click cunoscută, chimie ortoclick, solulink sau alte tipuri de chimie bioconjugate cunoscute celor din domeniu.

Calea sintetică

Polinucleotida himerică poate fi realizată folosind o serie de segmente de pornire. Astfel de segmente includ:
(a) un segment 5' capsulat şi protejat, care cuprinde un 3'OH normal (SEG. 1)
(b) un segment 5'trifosfat, care poate include regiunea de codificare a unei polipeptide şi un 3'OH normal (SEG. 2)
(c) un segment monofosfat 5' pentru capătul 3' al polinucleotidei himerice (*de exemplu*, coada) care cuprinde cordicepină sau nu cuprinde 3'OH (SEG. 3)

După sinteză (chimică sau IVT), segmentul 3 (SEG. 3) poate fi tratat cu cordicepină şi apoi cu pirofosfatază pentru a crea monofosfatul 5'.

Segmentul 2 (SEG. 2) poate fi apoi ligat la SEG. 3 folosind ARN ligaza. Polinucleotida ligată este apoi purificată şi tratată cu pirofosfatază pentru a cliva difosfatul. Constructul SEG. 2-SEG. 3 tratat poate fi apoi purificat şi SEG. 1 este ligat la extremitatea terminală 5'. O altă etapă de purificare a polinucleotidei himerice poate fi efectuată.

Acolo unde polinucleotida himerică codifică o polipeptidă, segmentele ligate sau unite pot fi reprezentate ca: 5'UTR (SEG. 1), cadru de citire deschis sau ORF (SEG. 2) şi 3'UTR+PoliA (SEG. 3).

Randamentele fiecărei etape pot fi de până la 90-95%.

Exemplul 3. PCR pentru producţia de ADNc

Procedurile PCR pentru prepararea ADNc-ului pot fi efectuate folosind 2x KAPA HIFI™ HotStart ReadyMix de la Kapa Biosystems (Woburn, MA). Acest sistem include 2x KAPA ReadyMix12,5 µl; primer sens (10 µM); 0,75 µl; primer antisens (10 µM) 0,75 µl; matriţă de ADNc; 100 ng; şi dH_2O diluat la 25,0 µl. Condiţiile de reacţie pot fi la 95 °C timp de 5 minute. Reacţia poate fi efectuată timp de 25 de cicluri de 98 °C timp de 20 sec, apoi 58 °C timp de 15 sec, apoi 72 °C timp de 45 sec, apoi 72 °C timp de 5 min, apoi 4 °C până la terminare.

Reacţia poate fi curăţată folosind kitul PURELINK™ PCR Micro de la Invitrogen (Carlsbad, CA) conform instrucţiunilor producătorului (până la 5 µg). Reacţiile mai mari vor necesita o curăţare utilizând un produs cu o capacitate mai mare. După curăţare, ADNc-ul poate fi cuantificat utilizând NANODROP™ şi analizat prin electroforeză pe gel de agaroză, pentru a confirma faptul că ADNc-ul are dimensiunea

aşteptată. ADNc-ul poate fi apoi supus analizei secvenţiale înainte de a trece la reacţia de transcripţie *in vitro*.

Exemplul 4. Transcripţia in vitro (IVT)

Reacţia de transcripţie *in vitro* generează polinucleotide ARN. Astfel de polinucleotide pot cuprinde o regiune sau o parte a polinucleotidelor conform dezvăluirii, incluzând polinucleotide ARN (*de exemplu*, ARNm) modificate chimic. Polinucleotidele ARN modificate chimic pot fi polinucleotide modificate uniform. Reacţia de transcripţie *in vitro* utilizează un amestec personalizat de nucleotidă trifosfaţi (NTP). NTP-urile pot cuprinde NTP-uri modificate chimic, sau un amestec de NTP-uri naturale şi modificate chimic, sau NTP-uri naturale.

O reacţie tipică de transcripţie *in vitro* include următoarele:

1)	ADNc matriţă		1,0 µg	
2)	10x tampon de transcripţie (400 mM Tris-HCI pH 8,0, 190 mM MgCl2, 50 mM DTT, 10 mM Spermidină)	2,0 µl		
3)	NTP-uri personalizate (25mM fiecare)		02 µl	
4)	Inhibitor RNază		20 U	
5)	ARN polimerază T7		3000 U	
6)	dH_2O			Până la 20,0 µl şi
7)	Incubaţie la 37°C timp de 3 ore-5 ore.			

Amestecul brut de IVT poate fi păstrat la 4°C peste noapte pentru curăţare a doua zi. 1 U de DNază fără RNază poate fi apoi utilizată pentru a digera matriţa originală. După 15 minute de incubaţie la 37°C, ARNm-ul poate fi purificat folosind kitul MEGACL EAR™ de la firma Ambion (Austin, TX) urmând instrucţiunile producătorului. Acest kit poate purifica până la 500 µg de ARN. După curăţare, polinucleotida ARN poate fi cuantificată utilizând NanoDrop şi analizată prin electroforeză pe gel de agaroză, pentru a confirma faptul că polinucleotida ARN are dimensiunea corectă şi că nu a avut loc nici o degradare a ARN-ului.

Exemplu 5: Capsulare enzimatică

Capsularea unei polinucleotide ARN este realizată după cum urmează, în care amestecul include: ARN IVT 60 µg-180 µg şi dH_2O până la 72 µl. Amestecul este incubat la 65 °C timp de 5 minute pentru a denatura ARN-ul, şi apoi este transferat imediat în gheaţă.

Protocolul implică apoi amestecarea de 10x tampon de capsulare (0,5 M Tris-HCI (pH 80), 60 mM KCl, 12,5 mM MgCl2) (10,0 µl); 20 mM GTP (5,0 µl); 20 mM S-adenozil metionină (2,5 µl); inhibitor RNază (100 U); 2'-O-metiltransferază (400U); Enzimă de capsulare Vaccinia (guanilil transferază) (40 U); dH_2O (până la 28 µl); şi incubarea la 37 °C timp de 30 minute pentru 60 µg ARN sau până la 2 ore pentru 180 µg ARN.

Polinucleotida ARN poate fi apoi purificată folosind kitul MEGACLEAR™ de la firma Ambion (Austin, TX) urmând instrucţiunile producătorului. După curăţare, ARN-ul poate fi cuantificat utilizând NANODROP™ (ThermoFisher, Waltham, MA) şi analizat prin electroforeză pe gel de agaroză, pentru a confirma faptul că polinucleotida ARN are dimensiunea corectă şi că nu a avut loc nici o degradare a ARN-ului. Polinucleotida ARN poate fi, de asemenea, secvenţiată prin rularea unei PCR de transcripţie inversă pentru a genera ADNc pentru secvenţiere.

Exemplul 6: Reacţia de construire a cozii PoliA

Fără o poli-T în ADNc, o reacţie de construire a cozii poli-A trebuie efectuată înainte de curăţarea produsului final. Acest lucru se realizează prin amestecarea de ARN IVT capsulat (100 µl); inhibitor RNază (20 U); 10x tampon de construire a cozii (0,5 M Tris-HCl (pH 8,0), 2,5 M NaCl, 100 mM MgCI2)(12,0 µl); 20 mM ATP (6,0 µl); polimerază poli-A (20 U); dH_2O până la 123,5 µl şi

incubarea la 37 °C timp de 30 de minute. Dacă coada poli-A este deja în transcript, atunci reacţia de construire a cozii poate fi omisă şi se poate trece direct la curăţarea cu kitul MEGACLEAR™ de la firma Ambion (Austin, TX) (până la 500 µg). Polimeraza poli-A este, de preferinţă, o enzimă recombinantă exprimată în drojdie.

Ar trebui să se înţeleagă faptul că procesivitatea sau integritatea reacţiei de construire a cozii poliA nu poate conduce întotdeauna la o coadă poliA de dimensiune exactă. Prin urmare, cozile poliA de aproximativ 40-200 de nucleotide, *de exemplu*, de aproximativ 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109,110, 150-165, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164 sau 165 sunt în sfera prezentei dezvăluiri.

Exemplu 7; Capace 5' naturale şi analogi de capac 5'

5'-capsularea polinucleotidelor poate fi finalizată concomitent în timpul reacţiei de transcripţie *in vitro* utilizând următorii analogi chimici ai capacului ARN pentru a genera structura de capac 5'-guanozină conform protocoalelor producătorului: 3'-O-Me-m7G(5')ppp(5') G [capacul ARCA];G(5')ppp(5')A; G(5')ppp(5')G; m7G(5')ppp(5')A; m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ipswich, MA). 5'-capsularea ARN-ului modificat poate fi finalizată după transcripţie utilizând o Enzimă de Capsulare a Virusului Vaccinia, pentru a genera structura "Capac 0": m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ipswich, MA). Structura Capac 1 poate fi generată utilizând atât Enzimă de Capsulare a Virusului Vaccinia, cât şi o 2'-O metil-transferază pentru a genera: m7G(5')ppp(5')G-2'-O-metil. Structura Cap 2 poate fi generată din structura Cap 1 urmată de 2'-O-metilarea nucleotidei 5'-antepenultime folosind o 2'-O metil-transferază. Structura Capac 3 poate fi generată din structura Capac 2 urmată de 2'-O-metilarea nucleotidei 5'-preantepenultime folosind o 2'-O metil-transferază. Enzimele sunt derivate, de preferinţă, dintr-o sursă recombinantă.

Atunci când sunt transfectate în celule de mamifere, ARNm-urile modificate au o stabilitate cuprinsă între 12 şi 18 ore sau mai mare de 18 ore, *de exemplu*, de 24, 36, 48, 60, 72 sau mai mare de 72 de ore.

Exemplul 8: Teste de capsulare
Testul de exprimare a proteinelor

Polinucleotidele (*de exemplu*, ARNm) care codifică o polipeptidă conţinând oricare dintre capacele prezentate în prezentul document, pot fi transfectate în celule la concentraţii egale. Cantitatea de proteină secretată în mediul de cultură poate fi testată prin ELISA la 6, 12, 24 şi/sau 36 de ore după transfecţie. Polinucleotidele sintetice care secretă niveluri mai mari de proteine în mediu corespund unei polinucleotide sintetice cu o structură de capac mai competentă de translaţie.

Sinteza analizei Purfy

Polinucleotidele ARN (*de exemplu*, ARNm) care codifică o polipeptidă conţinând oricare dintre capacele prezentate în prezentul document, pot fi comparate cu privire la puritate utilizând electroforeza pe gel de agaroză-uree de denaturare sau analiza HPLC. Polinucleotidele ARN cu o singură bandă consolidată prin electroforeză corespund produsului cu puritate mai mare în comparaţie cu polinucleotidele cu mai multe benzi sau benzi cu striaţii. Polinucleotidele ARN modificate chimic cu un singur vârf HPLC corespund, de asemenea, unui produs cu puritate mai mare. Reacţia de capsulare cu o eficienţă mai mare oferă o populaţie de polinucleotide mai pure.

Analiza citokinelor

Polinucleotidele ARN (*de exemplu*, ARNm) care codifică o polipeptidă conţinând oricare dintre capacele prezentate în prezentul document, pot fi transfectate în celule la multiple concentraţii. La 6, 12, 24 şi/sau 36 de ore după transfecţie, cantitatea de citokine pro-inflamatorii, cum ar fi TNF-alfa şi IFN-beta, secretate în mediul de cultură, poate fi testată prin ELISA. Polinucleotidele ARN care au ca rezultat secretarea de niveluri mai ridicate de citokine pro-inflamatorii în mediu corespund unor polinucleotide care conţin o structură de capac de activare a imunităţii.

Eficienţa reacţiei de capsulare

Polinucleotidele ARN (*de exemplu*, ARNm) care codifică o polipeptidă conţinând oricare dintre capacele prezentate în prezentul document, pot fi analizate cu privire la eficienţa reacţiei de capsulare prin

LC-MS după tratamentul cu nuclează. Tratamentul cu nuclează al polinucleotidelor capsulate produce un amestec de nucleotide libere şi structura de capac 5'-5-trifosfat capsulată, detectabilă prin LC-MS. Cantitatea de produs capsulat în spectrele LC-MS poate fi exprimată ca procent din polinucleotida totală din reacţie şi ar corespunde eficienţei reacţiei de capsulare. Structura de capac cu o eficienţă mai mare a reacţiei de capsulare are o cantitate mai mare de produs capsulat prin LC-MS.

Exemplul 9: Electroforeza pe gel de agaroză a produselor ARN sau RT PCR modificate

Polinucleotidele ARN individuale (200-400 ng într-un volum de 20 µl) sau produsele PCR translatate invers (200-400 ng) sunt încărcate într-un godeu pe un E-gel de agaroză de 1,2% care nu denaturează (Invitrogen, Carlsbad, CA) şi rulate timp de 12-15 minute conform protocolului producătorului.

Exemplul 10: Cuantificarea ARN-ului modificat prin Nanodrop şi Date spectrale UV

Polinucleotidele ARN modificate chimic în tampon TE (1 µl) sunt utilizate pentru citirile absorbanţei UV cu Nanodrop pentru a cuantifica randamentul fiecărei polinucleotide dintr-o sinteză chimică sau o reacţie de transcripţie *in vitro*.

Exemplul 11: Formularea ARNm-ului modificat folosind Lipidoizi

Polinucleotidele ARN (*de exemplu*, ARNm) pot fi formulate pentru experimente *in vitro* prin amestecarea polinucleotidelor cu lipidoidul la un raport stabilit înainte de adăugarea la celule. Formularea *in vivo* poate necesita adăugarea de ingrediente suplimentare pentru a facilita circulaţia în întregul corp. Pentru a testa capacitatea acestor lipidoizi de a forma particule adecvate pentru lucrul *in vivo*, un proces standard de formulare utilizat pentru formulările de ARNsi-lipidoid poate fi utilizat ca punct de plecare. După formarea particulei, se adaugă polinucleotida şi se lasă să se integreze cu complexul. Eficienţa încapsulării este determinată utilizând teste standard de excludere a coloranţilor.

Exemplul 12: Studiu de imunogenitate (Exemplu de referinţă)

Prezentul studiu este conceput pentru a testa imunogenitatea la şoareci a vaccinurilor hMPV candidate cuprinzând o polinucleotidă ARNm care codifică glicoproteina de Fuziune (F), glicoproteina G majoră de suprafaţă sau o combinaţie a acestora, obţinută din hMPV.

Şoarecii sunt imunizaţi intravenos (IV), intramuscular (IM) sau intradermic (ID) cu vaccinuri candidate. Vaccinurile candidate sunt modificate chimic sau nemodificate. Un total de patru imunizări este administrat la intervale de 3 săptămâni (*adică*, în săptămânile 0, 3, 6 şi 9) şi serurile sunt colectate după fiecare imunizare până în săptămânile 33-51. Titrele de anticorpi seric împotriva glicoproteinei de Fuziune (F) sau proteinei glicoproteinei majore de suprafaţă (G) sunt determinate prin ELISA. Serurile colectate de la fiecare şoarece în timpul săptămânilor 10-16 sunt reunite şi IgG totali sunt purificaţi. Anticorpii purificaţi sunt utilizaţi pentru microscopie imunoelectronică, testarea afinităţii anticorpilor şi testele de protecţie *in vitro*.

Exemplul 13: Provocarea hMPV la rozătoare (Exemplu de referinţă)

Prezentul studiu este conceput pentru a testa eficacitatea la şobolanii de bumbac a vaccinurilor hMPV candidate, împotriva unei provocări letale folosind un vaccin hMPV care cuprinde ARNm care codifică glicoproteina de Fuziune (F), glicoproteina G majoră de suprafaţă sau o combinaţie a ambilor antigeni obţinuţi din hMPV. Şobolanii de bumbac sunt provocaţi cu o doză letală de hMPV.

Animalele sunt imunizate intravenos (IV), intramuscular (IM) sau intradermic (ID) în săptămâna 0 şi în săptămâna 3 cu vaccinuri hMPV candidate, cu şi fără adjuvant. Vaccinurile candidate sunt modificate chimic sau nemodificate. Animalele sunt apoi provocate cu o doză letală de hMPV în săptămâna 7 prin IV, IM sau ID. Punctul final este ziua 13 după infecţie, decesul sau eutanasia. Animale care prezintă o boală gravă, după cum este determinat de scăderea în greutate >30%, letargia extremă sau paralizie, sunt eutanasiate. Temperatura şi greutatea corporală sunt evaluate şi înregistrate zilnic.

n experimentele în care este utilizată o formulare de nanoparticule lipidice (LNP), formularea poate include o lipidă cationică, o lipidă necationică, o lipide PEG şi o lipide structurală în rapoarte**50:10:1.5:38.5. Lipida cationică este DLin-KC2-DMA (50 mol%) sau DLin-MC3-DMA (50**

mol%), lipida necationică este DSPC (10 mol%), lipida PEG este PEG-DOMG (1,5 mol%) iar lipida structurală este colesterolul (38,5 mol%), de exemplu.

Exemplul 14: Imunogenitatea vaccinului ARNm împotriva hMPV la șoareci BALB/c (Exemplu de referință)

Prezentul studiu a fost conceput pentru a testa imunogenitatea în șoareci BALB/c a vaccinurilor hMPV cuprinzând o polinucleotidă ARNm care codifică glicoproteina de fuziune hMPV (F). Polinucleotida ARNm codifică proteina de fuziune de lungime completă și cuprinde secvența de nucleotide de tip sălbatic obținută din tulpina hMPV A2a. Șoarecii au fost împărțiți în 3 grupuri (n=8 pentru fiecare grup) și imunizați intramuscular (IM) cu PBS, o doză de 10 µg de vaccinuri ARNm care codifică proteina de fuziune hMPV sau o doză de 2 µg de vaccinuri ARNm care codifică proteina de fuziune hMPV. Un total de două imunizări au fost administrate la intervale de 3 săptămâni (*adică*, în săptămâna 0 și săptămâna 3), iar serurile au fost colectate după fiecare imunizare conform schemei descrise în Tabelul 1. Titrele de anticorpi serici împotriva glicoproteinei de fuziune hMPV au fost determinate prin ELISA și anticorpii au fost detectați în serurile colectate începând cu ziua 14. Ambele doze de vaccin testate au indus niveluri comparabile de răspuns imun la șoareci (Fig. 2A-2C).

În plus, serurile de șoareci au fost utilizate pentru izotiparea IgG (Fig. 3A-3C). Atât IgG1 cât și IgG2a specifici proteinei de fuziune hMPV au fost detectați în serurile de șoareci. Vaccinul ARNm cu proteină de fuziune hMPV a indus, de asemenea, răspunsuri la citokinele Th1 și Th2, cu o înclinație către Th1.

Serurile de la șoareci imunizați fie cu doze de 10 µg, fie de 2 µg de vaccin ARNm cu proteină de fuziune hMPV conțin anticorpi neutralizanți. A fost testată, de asemenea, capacitatea acestor anticorpi de a neutraliza tulpina hMPV B2. Serurile care conțin anticorpi au neutralizat cu succes virusul hMPV B2 (Fig. 4).

Exemplul 15: Stimularea celulelor T (Exemplu de referință)

Prezentul studiu a fost conceput pentru a testa stimularea celulelor T în splenocitele șoarecilor imunizați cu vaccinuri ARNm care codifică proteina de fuziune hMPV, așa cum este descris în prezentul document. Imunizarea șoarecilor BALB/c a fost efectuată așa cum este descris în Exemplul 14. Splenocitele pentru fiecare grup au fost reunite și împărțite în două părți. O parte din splenocite din fiecare grup de șoareci a fost stimulată cu mediu fără hMPV, Concanavalină A sau un fond de peptide cu proteine de fuziune hMPV care cuprinde 15-meri (lungime de 15 aminoacizi); în timp ce cealaltă parte a splenocitelor din fiecare grup de șoareci a fost stimulată cu mediu fără hMPV, Concanavalină A sau virus hMPV inactivat. Citokinele secretate de șoareci au fost măsurate utilizând testul Meso Scale Discovery (MSD).

Au fost măsurate citokinele specifice răspunsurilor Th1 sau Th2. Pentru răspunsul Th1, IFN-γ, IL2 și IL12 au fost detectate din splenocite stimulate cu fondul de peptide cu proteine de fuziune hMPV la un nivel comparabil cu cel al Concanavalinei A (Fig. 5A-5C). Pentru un răspuns Th2, fondul de peptide cu proteine de fuziune hMPV a indus secreția de IL10, TNF-α, IL4 și IL detectabile, dar nu IL5, în timp ce Concanavalina A a stimulat secreția tuturor citokinelor Th2 menționate mai sus (Fig. 6A-6E) la un nivel mult mai înalt.

În schimb, virusul hMPV inactivat a indus doar secreția de IL2 în răspunsul Th1 comparabilă cu cea a Concanavalinei A (Fig. 7A-7C). În ceea ce privește răspunsul Th2, virusul hMPV inactivat a indus secreția de IL10, TNF-α, IL4 și IL6 detectabile, dar nu IL5, în timp ce Concanavalina A a stimulat secreția tuturor citokinelor Th2 menționate mai sus (Fig. 8A-8E) la un nivel mult mai ridicat.

Exemplul 16: provocarea hMPV a rozătoarelor la șobolani de bumbac imunizați cu vaccin ARNm care codifică proteina de fuziune hMPV (Exemplu de referință)

Prezentul studiu a fost conceput pentru a testa eficacitatea vaccinurilor hMPV la șobolani de bumbac împotriva unei provocări letale. Au fost utilizate vaccinuri ARNm care codifică proteina de fuziune hMPV. Polinucleotida ARNm codifică o proteină de fuziune de lungime completă și cuprinde secvența de nucleotide de tip sălbatic obținută din tulpina hMPV A2a.

Șobolanii de bumbac au fost imunizați intramuscular (IM) în săptămâna 0 și în săptămâna 3 cu vaccinurile ARNm care codifică proteina de fuziune hMPV, fie cu doze de 2 µg, fie de 10 µg, pentru fiecare imunizare. Animalele au fost apoi provocate cu o doză letală de hMPV în săptămâna 7 după

imunizarea iniţială prin IV, IM sau ID. Punctul final este ziua 13 după infecţie, decesul sau eutanasia. Au fost măsurate titrele virale în nasurile şi plămânii şobolanilor de bumbac. Rezultatele (Fig. 9A şi 9B) arată faptul că o doză de 10 µg de vaccin ARNm a protejat şoarecii de bumbac 100% în plămân şi a redus drastic titrul viral din nas după provocare (reducere ~2 log). Mai mult, o doză de 2 µg de vaccin ARNm a arătat o reducere de 1 log a titrului viral pulmonar la şoarecii de bumbac provocaţi.

Mai mult, histopatologia plămânilor şoarecilor de bumbac imunizaţi şi provocaţi nu a arătat nicio patologie asociată cu boala îmbunătăţită cu vaccin (Fig. 10).

Exemplul 17: Studiu de imunogenitate (Exemplu de referinţă)

Prezentul studiu este conceput pentru a testa imunogenitatea la şoareci a vaccinurilor PIV3 candidate cuprinzând o polinucleotidă ARNm care codifică hemaglutinină-neuraminidază sau proteină de fuziune (F sau F0) obţinută din PIV3.

Şoarecii sunt imunizaţi intravenos (IV), intramuscular (IM) sau intradermic (ID) cu vaccinuri candidate. Vaccinurile candidate sunt modificate chimic sau nemodificate. Un total de patru imunizări este administrat la intervale de 3 săptămâni (*adică*, în săptămânile 0, 3, 6 şi 9) şi serurile sunt colectate după fiecare imunizare până în săptămânile 33-51. Titrele de anticorpi serici împotriva hemaglutinină-neuraminidazei sau proteinei de fuziune (F sau F0) sunt determinate prin ELISA. Serurile colectate de la fiecare şoarece în timpul săptămânilor 10-16 sunt, opţional, reunite şi IgG totali sunt purificaţi. Anticorpii purificaţi sunt utilizaţi pentru microscopie imunoelectronică, testarea afinităţii anticorpilor şi testele de protecţie *in vitro*.

Exemplul 18: Provocarea PIV3 la rozătoare (Exemplu de referinţă)

Prezentul studiu este conceput pentru a testa eficacitatea la şobolani de bumbac a vaccinurilor PIV3 candidate, împotriva unei provocări letale folosind un vaccin PIV3 care cuprinde ARNm care codifică hemaglutinină-neuraminidază sau proteină de fuziune (F sau F0) obţinută din PIV3. Şobolanii de bumbac sunt provocaţi cu o doză letală de PIV3.

Animalele sunt imunizate intravenos (IV), intramuscular (IM) sau intradermic (ID) în săptămâna 0 şi în săptămâna 3 cu vaccinuri PIV3 candidate, cu şi fără adjuvant. Vaccinurile candidate sunt modificate chimic sau nemodificate. Animalele sunt apoi provocate cu o doză letală de PIV3 în săptămâna 7 prin IV, IM sau ID. Punctul final este ziua 13 după infecţie, decesul sau eutanasia. Animale care prezintă o boală gravă, după cum este determinat de scăderea în greutate >30%, letargia extremă sau paralizie, sunt eutanasiate. Temperatura şi greutatea corporală sunt evaluate şi înregistrate zilnic.

În experimentele în care este utilizată o formulare de nanoparticule lipidice (LNP), formularea poate include o lipidă cationică, o lipidă necationică, o lipidă PEG şi o lipidă structurală în raporturile 50:10:1,5:38,5. Lipida cationică este DLin-KC2-DMA (50 mol%) sau DLin-MC3-DMA (50 mol%), lipida necationică este DSPC (10 mol%), lipida PEG este PEG-DOMG (1,5 mol%) iar lipida structurală este colesterol (38,5 mol%), de exemplu.

Exemplul 19: Provocarea hMPV/PIV a şobolanilor de bumbac (Exemplu de referinţă)

Prezentul studiu a fost conceput pentru a testa eficacitatea la şobolanii de bumbac a vaccinurilor ARNm hMPV, a vaccinurilor ARNm PIV3 sau a vaccinurilor ARNm combinate hMPV/PIV candidate, împotriva unei provocări letale folosind tulpina PIV3 sau tulpina hMPV/A2. Conceperea studiului este prezentată în Tabelul 9.

Şobolanii de bumbac în vârstă de 10-12 săptămâni au fost împărţiţi în 12 grupuri (n=5), şi fiecare grup a fost vaccinat cu vaccinuri ARNm indicate în Tabelul 9. Vaccinul PIV3 cuprinde ARNm care codifică hemaglutinină-neuraminidaza sau proteina de fuziune (F sau F0) obţinută din PIV3. Vaccinul ARNm hMPV codifică proteina de fuziune hMPV de lungime completă. Vaccinul ARNm combinat hMPV/PIV este un amestec de vaccin PIV3 şi vaccin hMPV la un raport de 1:1.

Şobolanii de bumbac au fost imunizaţi intramuscular (IM) in săptămâna 0 si săptămâna 3 cu vaccinuri candidate cu dozele indicate in Tabelul 9. Şobolanii de bumbac imunizaţi cu vaccinuri ARNm hMPV sau vaccinuri ARNm combinate hMPV/PIV au fost provocaţi cu o doză letală de tulpină hMPV/A2 în săptămâna 7 prin IM. Şobolanii de bumbac imunizaţi cu vaccinuri ARNm PIV sau vaccinuri ARNm combinate hMPV/PIV au fost provocaţi cu o doză letală de tulpină PIV3 în săptămâna 7 prin IM.

Punctul final a fost ziua 13 după infecţie, decesul sau eutanasia. Animale care prezintă o boală gravă, după cum este determinat de scăderea în greutate >30%, letargia extremă sau paralizie, sunt eutanasiate. Temperatura şi greutatea corporală au fost evaluate şi înregistrate zilnic.

Au fost evaluate titrele virale de hMPV/A2 (Fig. 12) sau PIV3 (Fig. 13) din plămâni şi nas. Histopatologia pulmonară a şobolanului de bumbac imunizat şi provocat a fost evaluată pentru a determina patologia asociată cu boala îmbunătăţită cu vaccin. Au fost evaluate titrele de anticorpi de neutralizare în serul şobolanilor de bumbac imunizaţi în ziua 0 şi 42 după imunizare (Fig. 11).

Au fost măsurate titrele de anticorpi de neutralizare hMPV/A2 (Fig. 14) sau PIV3 (Fig. 15) în serul şobolanilor de bumbac imunizaţi, la 42 de zile după imunizare. Toate vaccinurile ARNm testate au indus la şobolanii de bumbac anticorpi neutralizanţi puternici. Histopatologia pulmonară a şobolanilor de bumbac imunizaţi a fost, de asemenea, evaluată (Fig. 16). S-a observat o apariţie scăzută a alevolitei şi a pneumoniei interstiţiale, neindicând nicio creştere dependentă de anticorpi (ADE) a bolilor asociate cu hMPV sau PIV.

Exemplul 20: Studiu de imunogenitate la betacoronavirus

Prezentul studiu este conceput pentru a testa imunogenitatea la iepuri a vaccinurilor candidate împotriva betacoronavirusului (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH sau HCoV-HKU1 sau o combinaţie a acestora), care cuprind o polinucleotidă ARNm care codifică proteina spike (S), subunitatea S1 (S1) a proteinei spike sau subunitatea S2 (S2) a proteinei spike obţinută dintr-un betacoronavirus (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH sau HCoV-HKU1).

Iepurii sunt vaccinaţi în săptămâna 0 şi 3 pe căi intravenoase (IV), intramusculare (IM) sau intradermice (ID). Un grup rămâne nevaccinat şi unuia i se administrează betacoronavirus inactivat. Serul este colectat de la fiecare iepure în săptămânile 1, 3 (pre-doză) şi 5. Sângerările individuale sunt testate cu privire la activitatea anti-S, anti-S1 sau anti-S2 printr-un test de neutralizare a virusului din toate cele trei momente, şi probele reunite numai din săptămâna 5 sunt testate prin Western blot folosind betacoronavirus inactivat (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH sau HCoV-HKU1 inactivat).

În experimentele în care se utilizează o formulare de nanoparticulă lipidică (LNP), formularea poate include o lipidă cationică, o lipidă ne-cationică, o lipidă PEG şi o lipidă structurală în raporturi de 50:10:1.5:38.5. Lipida cationică este DLin-KC2-DMA (50 mol%) sau DLin-MC3-DMA (50 mol%), lipida ne-cationică este DSPC (10 mol%), lipida PEG este PEG-DOMG (1,5 mol%) şi lipida structurală este, de exemplu colesterol (38,5 mol%).

Exemplul 21: Provocarea Betacoronavirus

Prezentul studiu este conceput pentru a testa eficacitatea la iepuri a vaccinurilor candidate împotriva betacoronavirusului (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 sau o combinaţie a acestora), împotriva unei provocări letale folosind un vaccin împotriva betacoronavirusului (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 sau o combinaţie a acestora), care cuprinde ARNm care codifică proteina spike (S), subunitatea S1 (S1) a proteinei spike sau subunitatea S2 (S2) a proteinei spike obţinută din betacoronavirus (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH sau HCoV-HKU1). Iepurii sunt provocaţi cu o doză letală (10xLD90; ~100 unităţi formatoare de plăci; PFU) de betacoronavirus (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH sau HCoV-HKU1).

Animalele folosite sunt femele în vârstă de 6-8 săptămâni în grupe de 10. Iepurii sunt vaccinaţi în săptămânile 0 şi 3 printr-o cale de administrare IM, ID sau IV. Vaccinurile candidate sunt modificate chimic sau nemodificate. Serul de iepure este testat cu privire la microneutralizare (a se vedea Exemplul 14). Iepurii sunt apoi provocaţi cu ~1 LD90 de betacoronavirus (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH sau HCoV-HKU1) în săptămâna 7 printr-o cale de administrare IN, IM, ID sau IV. Punctul final este ziua 13 după infecţie, decesul sau eutanasia. Animale care prezintă o boală gravă, după cum este determinat de scăderea în greutate >30%, letargia extremă sau paralizie, sunt eutanasiate. Temperatura şi greutatea corporală sunt evaluate şi înregistrare zilnic.

Exemplul 22: Test de microneutralizare

Nouă diluţii în serie de două ori (1:50 -1:12,800) de ser de iepure sunt făcute în 50 µl mediu de creştere a virusului (VGM) cu tripsină în plăci de microtitrare cu 96 de godeuri. Cincizeci de microlitri de virus care conţin ~ 50 pfu de betacoronavirus (*de exemplu*, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NL, HCoV-NH sau HCoV-HKU1) sunt adăugaţi la diluţiile de ser şi lăsaţi să se incubeze timp de 60 de minute la temperatura camerei (RT). Godeurile martor pozitiv cu virus fără seruri şi godeurile martor negativ fără virus sau seruri sunt incluse în trei exemplare pe fiecare placă. În timp ce amestecurile ser-virus se incubează, se prepară o suspensie celulară unică de celule Madin-Darby Canine-Kidney prin tripsinizarea (Gibco 0,5% tripsină de pancreas de bovină în EDTA) a unui monostrat confluent şi celulele suspendate sunt transferate într-un tub de centrifugă de 50 ml, acoperit cu PBS steril şi amestecat uşor. Celulele sunt apoi peletizate la 200 g timp de 5 minute, supernatantul este aspirat şi celulele sunt resuspendate în PBS. Această procedură se repetă o dată şi celulele sunt resuspendate la o concentraţie de 3×10^5/ml în VGM cu tripsină porcină. Apoi, se adaugă 100 µl de celule la amestecurile ser-virus şi plăcile sunt incubate la 35 °C în CO_2 timp de 5 zile. Plăcile sunt fixate cu 80% acetonă în soluţie salină tamponată cu fosfat (PBS) timp de 15 minute la temperatura camerei, uscate la aer şi apoi blocate timp de 30 de minute, conţinând PBS cu 0,5% gelatină şi 2% FCS. Un anticorp la proteinele S, proteina S1 sau proteina S2 este diluat în PBS cu 0,5% gelatină/2% FCS/0,5% Tween 20 şi incubat la temperatura camerei timp de 2 ore. Se spală godeurile şi se adaugă IgG de capră anti-şoarece conjugat cu peroxidază de hrean, urmat de încă 2 ore de incubare. După spălare, se adaugă diclorhidrat de O-fenilendiamină, iar titrul de neutralizare este definit ca titrul de ser care a redus dezvoltarea culorii cu 50% în comparaţie cu godeurile martor pozitiv.

Exemplul 23: Studiu privind imunogenitatea vaccinului MERS CoV la şoareci

Prezentul studiu a fost conceput pentru a testa imunogenitatea la şoareci a vaccinurilor MERS-CoV candidate care cuprind o polinucleotidă ARNm care codifică proteina Spike (S) de lungime completă sau subunitatea S2 (S2) a proteinei Spike obţinută din MERS-CoV.

oarecii au fost vaccinaţi cu o doză de 10 µg de vaccin ARNm MERS-CoV care codifică fie proteina MERS-CoV Spike (S) de lungime completă, fie subunitatea S2 (S2) a proteinei Spike în zilele 0 şi 21. Serurile au fost colectate de la fiecare şoarece în zilele 0, 21, 42 şi 56. Sângerările individuale au fost testate cu privire la activitatea anti-S, anti-S2 printr-un test de neutralizare a virusului din toate cele patru momente.

După cum se arată în Fig. 17, vaccinul MERS-CoV care codifică proteina S de lungime completă a indus un răspuns imun puternic după doza de rapel în ziua 21. În plus, vaccinul cu proteină S de lungime completă a generat titre de anticorpi neutralizanţi mult mai mari în comparaţie cu S2 singură (Fig. 18).

Exemplul 24: Studiu de imunogenitate a vaccinului MERS CoV la iepurii albi din Noua Zeelandă

Prezentul studiu a fost conceput pentru a testa imunogenitatea vaccinurilor ARNm MERS-CoV candidate, care codifică proteina Spike (S) de lungime completă. Iepurii albi din Noua Zeelandă utilizaţi în acest studiu cântăreau aproximativ 4-5 kg. Iepurii au fost împărţiţi în trei grupuri (Grupul 1a, Grupul 1b şi Grupul 2, n=8). *Iepurii* din Grupul 1a au fost imunizaţi intramuscular (IM) cu o doză de 20 µg de vaccin ARNm MERS-CoV care codifică proteina Spike de lungime completă în ziua 0. *Iepurii* din Grupul 1b au fost imunizaţi intramuscular (IM) cu o doză de 20 µg de vaccin ARNm MERS-CoV care codifică proteina Spike de lungime completă în ziua 0 şi din nou în ziua 21 (doză de rapel). Grupul 2 a primit placebo (PBS). Iepurii imunizaţi au fost apoi provocaţi şi probele au fost colectate la 4 zile după provocare. Încărcăturile virale în plămâni, lavajul bronhoalveolar (Bal), nasul şi gâtul iepurilor au fost determinate, *de exemplu*, prin PCR cantitativă. A fost detectat, de asemenea, virus replicat în ţesuturile pulmonare ale iepurilor. S-a evaluat histopatologia pulmonară şi s-au determinat titrele de anticorpi neutralizanţi din probele de ser ale iepurilor.

Două doze de 20 µg de vaccin ARNm MERS-CoV au condus la o reducere de 3 log a încărcăturii virale în nas şi au condus la o protecţie completă în gât la iepurii albi din Noua Zeelandă (Fig. 19A). Două doze de 20 µg de vaccin ARNm MERS-CoV au condus, de asemenea, la o reducere de 4 log a încărcăturii virale în BAL la iepurii albi din Noua Zeelandă (Fig. 19B). O doză de 20 µg de vaccin ARNm MERS-CoV a condus la o reducere de 2 log a încărcăturii virale, în timp ce două doze de 20 µg

de vaccin ARNm MERS-CoV au condus la o reducere de peste 4 log a încărcăturii virale în plămânii iepurilor albi din Noua Zeelandă (Fig. 19C).

Rezultatele PCR cantitative arată că două doze de 20 µg de vaccin ARNm MERS-CoV au redus cu peste 99% (2 log) virusurile din plămânii iepurilor albi din Noua Zeelandă (Fig. 20A). Nu a fost detectat niciun virus care se replică în plămâni (Fig. 20B).

Mai mult decât atât, așa cum se arată în Fig. 21, două doze de 20 µg de vaccin ARNm MERS-CoV au indus o cantitate semnificativă de anticorpi neutralizanți împotriva MERS-CoV (EC_{50} între 500-1000). Titrul de anticorpi indus de vaccinul ARNm MERS-CoV este de 3-5 ori mai bun decât orice alt vaccin testat pe același model.

Exemplul 25*: *Studiu de imunogenitate (Exemplu de referință)

Prezentul studiu este conceput pentru a testa imunogenitatea la șoareci a vaccinurilor MeV candidate cuprinzând o polinucleotidă ARNm care codifică proteina hemaglutinină (HA) MeV, proteina de Fuziune (F) MeV sau o combinație a celor două.

Șoarecii sunt imunizați intravenos (IV), intramuscular (IM) sau intradermic (ID) cu vaccinuri candidate. Se administrează până la trei imunizări la intervale de 3 săptămâni (*adică*, în săptămânile 0, 3, 6 și 9), iar serurile sunt colectate după fiecare imunizare până la săptămânile 33-51. Titrele de anticorpi serici împotriva proteinei HA MeV sau a proteinei F MeV sunt determinate prin ELISA.

Exemplul 26*: *Provocare MeV la rozătoare (Exemplu de referință)

Prezentul studiu este conceput pentru a testa eficacitatea la șoarecii transgenici a vaccinurilor MeV candidate, împotriva unei provocări letale folosind un vaccin MeV care cuprinde ARNm care codifică proteina HA MeV sau proteina F MeV. Șoarecii transgenici exprimă receptorul uman CD46 sau molecula de activare a limfocitelor de semnalizare (SLAM) (denumită, de asemenea, CD150). Oamenii sunt singura gazdă naturală pentru infecția cu MeV, astfel încât liniile transgenice sunt necesare pentru acest studiu. CD46 este o proteină reglatoare a complementului care protejează țesutul gazdă de depunerea complementului prin legarea de componentelor complementului C3b și C4b. Exprimarea sa pe liniile de celule limfoide și fibroblaste murine face ca aceste celule altfel refractare să fie permisive pentru infecția cu MeV, iar exprimarea CD46 pe celulele primatelor este paralelă cu tropismul clinic al infecției cu MeV la oameni și primate non-umane (Rail GF și colaboratorii PNAS USA 1997;94(9):4659-63). SLAM este o glicoproteină membranară de tip 1 aparținând superfamiliei imunoglobulinelor. Se exprimă pe suprafața limfocitelor activate, a macrofagelor și a celulelor dendritice și se crede că joacă un rol important în semnalizarea limfocitelor. SLAM este un receptor atât pentru tulpinile MeV de tip sălbatic, cât și de vaccin (Sellin CI și colaboratorii J Virol. 2006;80(13):6420-29).

Șoarecii transgenici CD46 sau SLAM/CD150 sunt provocați cu o doză letală de MeV. Animalele sunt imunizate intravenos (IV), intramuscular (IM) sau intradermic (ID) în săptămâna 0 și în săptămâna 3 cu vaccinuri hMPV candidate, cu și fără adjuvant. Animalele sunt apoi provocate cu o doză letală de MeV în săptămâna 7 prin IV, IM sau ID. Punctul final este ziua 13 după infecție, decesul sau eutanasia. Animale care prezintă o boală gravă, după cum este determinat de scăderea în greutate >30%, letargia extremă sau paralizie, sunt eutanasiate. Temperatura și greutatea corporală sunt evaluate și înregistrate zilnic.

În experimentele în care se utilizează o formulare de nanoparticulă lipidică (LNP), formularea poate include o lipidă cationică, o lipidă ne-cationică, o lipidă PEG și o lipidă structurală în raporturi de 50:10:1.5:38.5. Lipida cationică este DLin-KC2-DMA (50 mol%), lipida ne-cationică este DSPC (10 mol%), lipida PEG este PEG-DOMG (1,5 mol%) și lipida structurală este, de exemplu colesterol (38,5 mol%).

Fiecare dintre secvențele descrise în prezentul document cuprinde o secvență modificată chimic sau o secvență nemodificată care nu include modificări de nucleotide.

Tabelul 2. Secvențe de acid nucleic hMPV (*Exemplu de referință*)

Descriere	Secvență	SECV ID NR:
gi|122891979|gb|EF051124.1 Izolat de metapneumovirus uman TN/92-4 genă proteină de fuziune, genom complet	ATGAGCTGGAAAGTGGTGATTATTCTTTTGAGCGTTACTTCATTAAAGCTTAGCCAAGATAAAGGAGCTATAATGCAGAGCTGTGCAAATCAAAATGTTTCTGTTGTTAAAAGCTATAAAACAAATGTTGGAGTTAAAGATGAAATTGTGATGTTAACTTGGCAAGGATTAAATCCTTCAGAAATTCTTCCTTTAGTTAATGTTACTTTAATGCATAAAAATAAAAATAAATTATATTTTAGAAATGATGGAATGTTACATATGACTAGTATTGGAGTTAAAGGTATGGAAACTTTAACTTTAACTAGTTATAAAAAACCTAATGAAATTACTAGACAATATGCTTTTGCTGCAGTTTATGTTAATGCTAAAAATACTGGTGAAACTATTTGGAGAGCTAATTTTTTAAGAGATTTAGCTATTGATGAAGCTAATATGTCTGATGATTTATCTGCTGTTTTTCAAACTATTTGTCATTTAAAATTATATAAAAATTGTGAAGTTGTTGATGTTAAAGATTATTATATTTATTCTGTTTCTTTTGAAATTAATGAAAATGGTGAATTAATTGATAGTGTTTCTGCTAAAAATGTTAATGCTTATACTTTACATATGGATTATGTTGAAAATATGCCTTTAGGTAATAATCAATGTGGTGATATTGTTGGTTTAATTGATATGGGTGGTTCTTCTATTGGTTCTTCTATTGGTGATGTTTATAATTTAGAAAAAGGTTTTAAAGGTTCTTTAACTTATTTAAATGCTTTAGCTGAAACTGGTGGTGAAGTTTCTTTTCAAACTTCTGTTTTAAGTTTAACTAGAGGTGATGAATTAGTTAAAACTAATACTGAATTTGTTCAAAAATATAGAGAAATTAGATATTTTGGTGCTTTACATTTAGATTATGTTGATTTAACTGCTGATTCTGATCCTTTAGAAAATTATACTAAAGATGTTTTAGATAATTTATTTATTAAAGTTATTGATCATAAAAATGGTCCTAAACATGTTGCTTATTTTGGTATTGCTCCTGCTAATCATTTATTTGTTCAAGTTGGTTTTTTTAATTCTGAAACTTCTGAAGTTGGTTATACTATTAATTTTAAAAATATGGGTGAAGATATTAAATTTGGTGATACTTTAAAAGATAAAATTAGAGATATTGAAAATTTAGCTAAAGAAAAATTTAAAAATAAAACTATTGGTTTTCAAGGTGTTAATGAAGGTTTTTTTGTTGAAGTTGAAGCTGAAGATAAAGGTGTTGGTGTTTTAGTTAAAAAAGTTGTTCCTGCTGGTAAAGCTTTTGAAGCTGGTGTTAAAGCTGGTGATGTTATTTTAGAAATTGATGGTGAAGCTGTTGTTGGTATGGGTTATGAAGATGTTGTTAATTTAATTAAAGGTGAAAAAGGTACTAAAGTTAAAATTGTTGTTGCTAGTGGTGCTAAAACTGTTAATGTTGAATTAGAAAGAGCTGATGAAGTTTAA	1

Descriere	Secvență	SECV ID NR:
gb|AY525843.11|:3065-46 84 Izolat de metapneumovirus uman NL/1/99, genom complet	ATGGATTGGAAAGTGATCATCACTATTTCGTTACTAATAACAACCCATGCAGATAAAATCTGCACTGGTATAACTTCATCAAACTCACCTGTCGTTATAAACAACTCTCATTGTGTTAATGTTTTAGAATGGCATTTTGATGTAATCTATAATCCTAAGTTTAATATTTCTTCACAACTTAGTGAACAAATCCAGTTAATTGCAAATTTAAAAACTGAATTACGACAGTATGTTGAAGAAACTTCTCTTGATCCTCTTGTTGCTGGTTTTTTAGCTCTTGCTGTTGCTTATTCTTTAGCTACTTCTAATAAAGCTCAAGTTACTAAAATTATTGATAAACAAGCTGCTGTTATTGCTCAAGTTAAACAATTAAGTGCTTCTATGGAAGAAATTAATAAAGATATTAGAATTGCTTCTGCTGAAACTAAAGATTTAGATATTTCTGTTTTTTTAAATGGTATTAATGCTGCTACTACTGCTATTGATTTTGTTAAAATTCAAGATGTTACTAATTTTGTTAATAATTCTCTTCCTTCTGCTACTGGTCAAAATGCTCCTGTTCCTCCTACTCCTGTTAAAAAAGATGAAATTTCTGGTGTTAAATTTTATGAAGATGATATTAAAGCTACTGCTGTTTCTAAAGAAATGGTTATTACTAAAGAAGGTATTGATCAAACTGAAGATTATATTGCTTTTTCTGCTTCTTTATCTGAAATTGCTACTTCTGATGTTGATACTGATATTTCTTCTGGTTTAGGTGTTGCTGAAAAATCTATTGCTGAACAAAGAAAAGCTAAAGAAAAACGTAAACAACGTATTGCTTCTCGTACTAATGAATCTTATAGACCTCCTTATTTAGCTTCTGATAAAATTGAAGATGAAATTGAACATAAACAAAATGGTATTAATGCTAGAATTAAACATGTTGAAGAAGTTTCTAAAAAAATTGCTGGTACTGTTGAACATCCTAATAATGAAAAATTAACTAAAGATAATTTAATTAAATATTTAACTAATTTAAGAAAAACTAAAGAAGAAAATGTTTCTGATGGTGATCCTGATCATTATAAAACTGTTAGATTAGTTATTGTTAAACAAAGAAATCCTACTGTTAGAGATTTTCATTTTCCTAAAGTTTTATCTAATGTTTCTATTAAACCTAATATTGAATTATTAGAAACTGAAAAAATTCCTTCTAATTCTTCTTTTACTAATGTTGTTGGTTATGAAAAAGAAGTTCAAAATTTATTAGGTCCTTTATTTGAAAATACTTTATTAAATGCTGAATCTATTAGAAAACGTTTTGAATCTGTTTCTGTTATTCATTATCCTAATGAAGCTGGTGTTGGTGCTATTGTTCATTTAGAATTAGAAAATATTATTGATTCTTTTGATTTTAATCAAATGTTAAGTTTAGGTTCTTGTGTTGTTGAAATTGATCATGATTCTGATTATTATGTTTCTTTAGTTATTCCTTCTATTACTGAAATTTCTGGTGTTATGGCTGAATTTGAAGCTTGGTCTGAAGAAAAAGAAGGTATTGATGCTGTTGAATTAGCTTTTGAAGCTTTAAATTATCATTCTGATATTAATGAAGTTGGTTTAGCTTTAATGTGTTTAGAAGATCAAAATATTGATGTTTTAGCTGCTTTATCTGTTGCTACTGCTGCTTTTCAAGATGAAATTGTTGAATTAGAAGAAGTTCAAAATAAATTAAAAGCTTTAATGGCTTCTTTTGTTTCTGTTACTTCTGCTTTTAAAGATACTTCTATGGCTCCTGCTAAATCTGCTGTTGTTTCTATTATTAATGAAGCTATTCATTATGCTCAAGTTGGTGTTATTGAAGCTTGTTGTGGTATTTATATTACTCATCAACCTGAAGATGAATTTTCTGTTGCTTTAGTTGAAGTTTGTAAACAAGTTTTAGAAAGTTATATTCAATGTAATGGTGCTTGTCCTGTTGTTAATGTTATTATTGAAAATTCTATGGATAATTCTTATCCTAATCAAGGTCATGAAGAAAATTTTGAATCTCAAAATAAAATTGTTGAAGATATTAAAGTTTCTTTAGTTGAAAAAGGTAAAGAAGCTCAAGCTCCTGTTGTTGATAATCAAGCTGATTTAATTTCTTTAGTTAATTTAGCTTTAATGGAAGTTAAAAATCAAGGTCCTAAAGCTTTAGAAGATTATGTTGCTAAAGAATCTAAATTAGCTAAAAATAAAGTTTCTTGTTTAGAAAATTTTAAATTTGATTTAGGTTCTTTAGAAGTTGCTGCTAATCAAGCTTTAGCTTCTGTTTGGGATTTTTATGATAATGGTGAAATTGAAGTTATTCAAGCTTTTTTAGAAACTATTTCTCCTGCTGCTTTTAAAGCTGTTTTTGATTTTGCTTTTAAACAAAATAAAGATGGTATTATTGATGTTGGTGCTGAAGAAGTTTGTAAAATGTTTGTTGAAATGGGTGAAGTTTCTCCTGAATTAGCTTTAGATGTTGTTGGTTTAGCTGAAGATTTAACTAAAGCTGGTGCTAAATTTTATGCTAAAGCTGGTACTAAAAAACGTTTTTTTGTTACTGAAGGTTCTGTTGTTGCTTATATGGCTGGTGCTAGTTTAGAACCTTTAACTGATTTTGTTAAAGCTGCTATGGATATGATTCCTTTAGAAAAAGAAGCTTTAGAAGCTTTTGCTAAAGAAGAAGAAGAAAAAAAAGAAGTTACTATTCGTTCTGCTACTAAAGCTGTTGCTTCTGCTTCTGCTTTTATGGGTGTTTCTATGGGTAAATATTATGGTTCTGATCATGGTACTTCTGCTGCTTTAGCTTCTTCTCAAGTTTTTGGTAATAAAATGTCTATGACTCCTGGTGTTTCTAATGAAACTTTAAATCCTTCTTATTTAGCTTTAATGTATTTAAGTCCTTCTAAAAATCCTGATGGTCCTCCTGTTACTCCTGAAATTTTAGAAAATAAAGAACATTTTGATTATGAAACTTTTCAACAAGTTACTAGTTTAGTTGAAAAAGCTATTGCTCAAGTTTCTGTTTCTGTTCCTCCTCCTGTTGCTTCTGGTTATGCTGCTGCTGTTGAAACTGGTACTGGTGAAGCTGAATTTTTAGCTTATTCTATGTTTTTAGCTTCTGATTTAGCTTCTTCTCAAATTTCTCCTGAAATGTTAGAAAAAATTGCTAATTCTGCTATTGCTGTTACTCATTCTTTAGGTGGTTGTGTTGGTGTTTTACATCCTATTAATAAAGTTGCTCATTTAGTTAATGCTGAATGTTTTATTGTTACTGGTGCTGATTTTGCTTTAGCTGTTTCTGAAGGTAAAGTTAAATATTTAGTTCATTCTATGGGTGGTGCTGTTGTTGGTTATTCTTCTTCTATTGTTGCTGTTGGTGCTTATTCTGCTGCTGAAGCTGCTTTAATGGCTGCTTCTTTTGTTAAAGCTGCTTTAGAAGAAAATCCTGTTATTGCTTTAGTTAATGAAGCTGGTGGTGCTTTTTATGCTGGTTATTTAGCTGAAGCTTTTAGTGAAGCTGGTGTTGCTGTTTCTTTTGTTTATGGTACTTTTAATGAAGATTATAAAGAAGCTTTTGTTGATTTTGTTAAAGAAGGTCCTATTGCTTCTGTTTTAACTGCTATGCCTGCTGATGTTGCTGATGCTGTTTCTTTTGGTGCTGTTTCTGTTGTTTCTGCTTCTGCTGCTG

Descriere	Secvență	SECV ID NR:
	[illegible]	

Descriere	Secvență	SECV ID NR:
gblKJ723483.1|5586-7310 Tulpină de virus respirator sincițial uman RSVA/Homo sapiens/USA/841-215A-01/1984, genom complet	[illegible]	4
Secvențe ARNm de hMPV		

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
gi|12289197|gb|EF051124.1| Izolat de metapneumovirus uman TN/92-4 genă proteină de fuziune, genom complet	[illegible]	57

Descriere	Secvență	SECV ID NR:
gb|AY525843.1|:3065-46 84 Izolat de metapneumovirus uman NL/1/99, genom complet	AUGCUUGGAAAUCAAUAUACCAGUUCGUUCGAUCCUGAAGACAGCAACAGCUACGCUUUGCA GAGUUAUUUCGAUGAUCAGUUGCUCAAGUUUCGUUAUCAGUGAUGCAUUGCUGAAAUUAAUGCAC GCUGGUAUCAAAUCAUCUUCAAAGAUGUGUCAGUCAUUGGAAAUGGUAACUUGUUUGUUGUGAU GGACUAGUUAAACGAAACAUAGCUUAUGUUCUUGAUAAAGUUCAAGAAAAGAUUCCUUUAGAUUUA GUCUGUGUUAAUGCUAUAGUCGAUGAUGUUAGUAUUAAAAAUGUCUUAGUUAAAUGUGUAAGUAAU CUUAGUCCAAUGUCUGUUGAUGAUUCAGUUAUUCAAGCAGCAGCAGCUAUUCAACAAUUGCAACCA CAAAACUUAAAGCUUUGAAUGUUGAUCAGCGAAGUCCAAUUAAAGCUGCUGCAAUAUCAAUGUCA AGCAGUCAGCUUAUGAUGAAUUGGUUGCUGUUCAAAAGGCUUUAGCUGAGUCAUCUGCAGUUAUG GAAUUGGAUGGCUACAAAACUGUUGAUAUUGCAAAUGCAACAGUAGCUGCAAUGAAUCAAUUGCUA AAAGUUCUUAGCAUGUUGAAGCAAAGUAAUCAAGCUGCUAUUGCUGAAGCUAUGCAAGGUGUUGAC AUGAAUGCAUUGACAAAGGCUGUUAAUGAAUUUAGUAAAUCUUUAAGUGAUGGUUUUUCUUUUCCA GUUGGUGUUUUUAAUCCUGGUGCUUCAGCUGUUGGUGUUUCAUUAUCAGUUGUUGGUGCUGCUGUU GCUGCUGUUCCUUUUGCUGUUGCUGGUAUUGCUGUUGGUGUUGCUGCUUUAGCUGUUUCUGGUUUU AGAUUUUUUAAAAAAAAGCUGUUGAUUUAGCUGUUUCUACUGUUGAUAAUGUUAAUGCUUUAGCU GUUAAUAUUCAAGGAGCUUUAAAUGAUUUAGGUAAUGCUGUUAUUAAUAAUGGUAAUAAAUUAGUU GUUUUUUUGGCACAUCAGUCAGUGAUUUUUUAGCUUCUUUAGCUGAUAGUUUAAUUGAUUUAAAA CAUGCUAUUAACUACGCUAUGAAUCUUUUAAAAGUUCAUCUUGCUAAUAUGGCUCAAACUAAUAAU AUUAUUAUCCGUAAUGAAUUAAGAAGAUAUGAAUUUUAUAUCAACAAUGGUGUUAUGAGUGUUAAU AUUGAUUAUGUUGUUAAUCUUCCUUCUGGUUUUUAUAGUACUAGUGUUGAAUUUUUAAAUGCUGGU UCUGUUGUUUCUGUUCCUAUGUUAUAUUCUCAAGAAGUUGUUCAUGAUAAUACUGAAGUUACUAAA UUAUUUGCUUUAGAUAUUAUGAAAUUAAAUGCUACUAUUUUUAAUGAUGAUUUUGAUGCUUUAUCU UUUAUUCCUUCUGUUAAUACUGAAAUUCAAGAAAUUGAUGAAUUAAUUCAAGAUGGUUAUAUUUUU AAUAAUAUUAGUGAUGUUAUUGUUGAUCAAGUUAAUGAUUUAAUUCAACAUUCUAAUAUUAAUAAU GUUUUUUUGGCACAUCAGUCAGUGAUUUUUUAGCUUCUUUAGCUGAUAGUUUAAUUGAUUUAAAA CAUGCUAUUAACUACGCUAUGAAUCUUUUAAAAGUUCAUCUUGCUAAUAUGGCUCAAACUAAUAAU ACUAUUAUCCGUAAUGAAUUAAGAAGAUAUGAAUUUUAUAUCAACAAUGGUGUUAUGAGUGUUAAU AUUGGUU	58
	UGUGAUCAUCAAGCAAUUAUCCCAAUGCUUCAUCAUCAAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAU AUCAAUGUACAAUUCCUUCUGUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAU GAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAUCAU C

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
gb|KJ627414.1|:3015-4634 Tulpină de metapneumovirus uman hMPV/Homo sapiens/PER/CFI0497/2010/ B, genom complet	[illegible]	59

Descriere	Secvență	SECV ID NR:
gb|KJ723483.1|:5586-7310 Tulpină de virus respirator sincițial uman RSVA/Homo sapiens/USA/84I-215A-01/1984, genom complet	[redacted]	60

Tabelul 3. Secvenţe de aminoacizi hMPV (*Exemplu* de referinţă)

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
gil122891979lgblEF051124.1 I Izolat de metapneumovirus uman TN/92-4 genă proteină de fuziune, cds complet	MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLIKTE LDLTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQSRFVLGAIALGVAAAAAVTAGVAIAKTIRLESEVTAINNA LKKTNEAVSTLGNGVRVLATAVRELKDFVSKNLTRAINKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLNVVRQFS DNAGITPAISLDLMTDAELARAVPNMPTSAGQIKLMLENRAMVRRKGFGILIGVYGSSVIYMVQLPIFG VIDTPCWIVKAAPSCSEKKGNYACLLREDQGWYCQNAGSTVYYPNEKDCETRGDHVFCDTAAGINV AEQSKECNINISTTNYPCKVSTGRHPISMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIIKQLNKGCSYITN QDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIKGRPVSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRIL SSAEKGNTGFIIVIILIAVLGSSMILVSIFIIIKKTKKPTGAPPELSGVTNNGFIPHN	5
gblAY525843.11:3065-46 84 Izolat de metapneumovirus uman NL/1/99, cds complet	MSWKVMIIISLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCTDGPSLIKTE LDLTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQSRFVLGAIALGVATAAAVTAGIAIAKTIRLESEVNAIKGAL KQTNEAVSTLGNGVRVLATAVRELKEFVSKNLTSAINRNKCDIADLKMAVSFSQFNRRFLNVVRQFSD NAGITPAISLDLMTDAELARAVSYMPTSAGQIKLMLENRAMVRRKGFGILIGVYGSSVIYMVQLPIFGVI	6
	DTPCWIIKAAPSCSEKNGNYACLLREDQGWYCKNAGSTVYYPNEKDCETRGDHVFCDTAAGINVAE QSRECNINISTTNYPCKVSTGRHPISMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNWVGIIKQLPKGCSYITNQD ADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIKGRPVSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFESIENSQALVDQSNKILNS AEKGNTGFIIVVILVAVLGLTMISVSIIIIIKKTRKPTGAPPELNGVTNGGFIPHS	
gblKJ627414.1l:3015-4634 Tulpină de metapneumovirus uman hMPV/Homo sapiens/PER/CFl0497/2010/ B, cds complet	MSWKVMIIISLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCTDGPSLIKTE LDLTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQSRFVLGAIALGVATAAAVTAGIAIAKTIRLESEVNAIKGAL KTTNEAVSTLGNGVRVLATAVRELKEFVSKNLTSAINKNKCDIADLKMAVSFSQFNRRFLNVVRQFSD NAGITPAISLDLMNDAELARAVSYMPTSAGQIKLMLENRAMVRRKGFGILIGVYGSSVIYMVQLPIFGVI NTPCWIIKAAPSCSEKDGNYACLLREDQGWYCKNAGSTVYYPNEKDCETRGDHVFCDTAAGINVAE QSRECNINISTTNYPCKVSTGRHPISMVALSPLGALVACYKGVSCSTGSNQVGIIKQLPKGCSYITNQD ADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIKGRPVSSSFDPIRFPEDQFNVALDQVFESIENSQALVDQSNKILNS AEKGNTGFIIVIILIAVLGLTMISVSIIIIIKKTRKPTGAPPELNGVTNGGFIPHS	7
gblKJ723483,1l:5586-7310 Tulpină de virus respirator sincitial uman RSVA/Homo sapiens/USA/84l-215A-01/1984, cds complet	MELPILKTNAITTILAAVTLCFASSQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNG TDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPAANNRARRELPRFMNYTLNNTKNTNVTLSKKRKRRFL GFLLGVGSAIASGIAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNK QSCSISNIETVIEFQQKNNRLLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQ IVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGS VSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNIDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCY GKTKCTASNKNRGIIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPS DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTTNIMITTIIIVIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVTLS KDQLSGINNIAFSN	8

Tabelul 4. Numere de inventar NCBI hMPV (secvenţe de aminoacizi)
(*Exemplu* de referinţă)

Virus	Inventar GenBank
F [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AEK26895.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53565.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53566.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53569.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52347.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53574.1

Virus	Inventar GenBank
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AHV79473.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53570.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53567.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAS22125.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AHV79795.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AHV79455.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53568.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAS22109.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGU68417.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGJ74228.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53575.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAU25820.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGU68377.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGU68371.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGJ74087.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53560.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AHV79858.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53577.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAS22085.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52348.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGJ74044.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53563.1
precursor glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	YP_0126081
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGJ74053.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	BAM37562.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53561.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGU68387.1
fuziune [Metapneumovirus uman]	AGL74060.1
precursor glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAV88364.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAN52910.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAN52915.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	BAM37564.1
precursor glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	BAH59618.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAQ90144.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AHV79446.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEL87260.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AHV79867.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ABQ66027.2
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53621.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAN52911.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AHV79536.1

Virus	Inventar GenBank
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGU68411,1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52346.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAN52913.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAN52908.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53553.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AIY25727.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ABM67072.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52361.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAS22093.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGH27049,1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAK62968.2
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53556.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53620.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ABQ58820.1
F [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AEK26886.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53619.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53555.1
fuziune [Metapneumovirus uman]	AGL74057.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ABD27850.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52349.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ABD27848.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ABD27846.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ABQ66021.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AFM57710.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AFM57709,1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ABH05968,1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52350.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AFM57712.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52364.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAN52912.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52363.1
fuziune [Metapneumovirus uman]	AGL74059.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53583.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52356.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52353.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53581.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53578.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAS22117.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	BAN75965.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGF92105.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAS22077.1

Virus	Inventar GenBank
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAN52909.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53586.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAQ90145.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGT75042,1
fuziune [Metapneumovirus uman]	AGL74058.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEL87263.1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AGH27057,1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AHV79491.1
F [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AEK26906,1
glicoproteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	ACJ53580.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AEZ52354.1
proteină de fuziune [Metapneumovirus uman]	AAN52914.1
G [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AEK26901,1
glicoproteină[Metapneumovirus uman]	AFI56738.1
glicoproteină[Metapneumovirus uman]	AFI56739.1
glicoproteină[Metapneumovirus uman]	AFI56745.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62718.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62719.1
glicoproteină de ataşare G [Metapneumovirus uman]	AGH27104.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62729.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62728.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56753.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56746.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56750.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56747.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62721.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AAT46573.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56748.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56736.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56749.1
glicoproteină de ataşare G [Metapneumovirus uman]	AGH27131.1
glicoproteină de ataşare G [Metapneumovirus uman]	AHV79558.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56740.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56741.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56744.1
glicoproteină de ataşare G [Metapneumovirus uman]	AHV79790.1
glicoproteină de ataşare G [Metapneumovirus uman]	AGH27122.1
glicoproteină de ataşare G [Metapneumovirus uman]	AHV79763.1
glicoproteină de ataşare G [Metapneumovirus uman]	AGZ48849.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56743.1
glicoproteină de ataşare G [Metapneumovirus uman]	AHV79450.1

Virus	Inventar GenBank
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56751.1
glicoproteină de atașare [Metapneumovirus uman]	AAS48482.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AHV79889.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43050.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56754.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AHV79601.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56752.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AHV79871.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AEZ68099,1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AHV79817.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AHV79943.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	BAN75968.1
glicoproteină de atașare de suprafață[Metapneumovirus uman]	AGW43045,1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AHV79628.1
glicoproteină de atașare [Metapneumovirus uman]	AFK49783.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62723.1
glicoproteină de atașare [Metapneumovirus uman]	ABD27839.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43046.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62717.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56742.1
proteină de atașare [Metapneumovirus uman]	ABQ44522.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AFI56735,1
glicoproteină de atașare de suprafață[Metapneumovirus uman]	AGW43065.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62724.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43075.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43062.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AAT46579.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43064.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43054.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43042,1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43078.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43067.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62722.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43063.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AAT46571.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AAT46578.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AGJ74232.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AAT46580.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AAT46574.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43061.1
glicoproteină de atașare [Metapneumovirus uman]	AFK49791.1

Virus	Inventar GenBank
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43047.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	ABC26386.1
glicoproteină de atașare [Metapneumovirus uman]	AAS48466.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43048.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AGH27140.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43049.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AGJ74082.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AHV79442.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AGJ74091.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AHV79477.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43056.1
proteină de atașare [Metapneumovirus uman]	ABQ44523.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	BAH59622.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43070.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	AAT46585.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AGU68409.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AGJ74223.1
glicoproteină de atașare [Metapneumovirus uman]	AAS22129.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AGJ74048.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62725.1
glicoproteină [Metapneumovirus uman]	ABC26384.1
proteină de atașare [Metapneumovirus uman]	ABQ44525.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	YP_012612.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43071.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AGJ74162.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AGH27095.1
glicoproteină de atașare G [Metapneumovirus uman]	AHV79531.1
G proteină [Metapneumovirus uman]	AAQ62726.1
glicoproteină de atașare [Metapneumovirus uman]	AAS48465.1
glicoproteină de atașare de suprafață [Metapneumovirus uman]	AGW43058.1
P [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AEK26894.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79631.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79901.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79570.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74076.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAS22123.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABB16895.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79579.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74244.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79856.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ACJ70113.1

Virus	Inventar GenBank
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGZ48843.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79498.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79480.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43382.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAS22107.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABB16898.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGH27134.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABB16899.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGH27098.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAN52866.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAS22083.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	YP_J12606.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79973.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79462.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74042.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAV88362.1
P [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AIL23591.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79453.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74261.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGH27116.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABB16444.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABB16445.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79507.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	BAH59616.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABB16443.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43388.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43389.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43395.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43385.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAP84042.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAN52868.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAP84041.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman)	AGH27080.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43387.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAS22099.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABB16896.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74094.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AEZ68089.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABK97002,1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAP13486.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79444.1

Virus	Inventar GenBank
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79865.1
phosphoprotetin [Metapneumovirus uman]	AGJ74226.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43383.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAN52863.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79775.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AEZ68094.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79883.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AEZ68092,1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43390.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43386.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43391.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ACS16062,1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AEZ68090.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAK62967.1
phosphoproteil [Metapneumovirus uman]	AEZ68093.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AEZ68088.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43392.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43393.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43384.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43394.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABK96999.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79489.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74235.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAS22075.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAS22115.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AII17601.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABK97000.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79561.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGT75040.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAN52864.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABK97001.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGT74979.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79955.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGH27055.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAV88361.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABQ43397.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74173.1
P [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AEK26904.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ACJ70104.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	ABK97003.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGT74955.1

Virus	Inventar GenBank
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAN52856.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAN52862.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74138.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79613.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74060.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AAQ67684.1
fosfoproteină [Metapneumovirus uman]	AEA02278.1
N [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AEK26899.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	ACS16M1.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAS88425.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	YP_012605.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79882.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79774.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus uman]	AAN52886.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAS22082.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79864.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79828.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74084.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus uman]	AAN52888.1
N [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AIL23590.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAK62966.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79972.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79470.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79452.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74243.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79533.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74181.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79497.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79702.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79648.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79435.1
nucleoproteină presupusă [Metapneumovirus uman]	AGJ74260.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus uman]	AAN52887.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68386.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus uman]	AAN52899.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17673.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus uman]	AAN52898.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AEA02277.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79612.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68416.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68408.1

Virus	Inventar GenBank
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68370.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAQ67683.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74137.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68344.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus uman]	ABK96997,1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68413.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus uman]	AAN52891.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68360.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68353.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus uman]	ABK96996.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17666.1
N [Metapneumovirus uman] [Metapneumovirus uman]	AEK26903.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGT75039.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68410.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAS22074.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AHV79560.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGT74978.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGJ74128.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17663.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17662.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17664.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17657.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17659.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17661.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68352.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68373.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68376.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68342.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68365.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68363.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68398.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68348.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68354.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68391.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68389.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68399.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68337.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17660.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17667.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68402.1
nucleoproteină [Metapneumovirus aviar tip C]	CDN30025.1

Virus	Inventar GenBank
nucleoproteină [Metapneumovirus aviar]	AGZ87947.1
Nucleoproteină [Metapneumovirus aviar tip C]	CAL25113.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AB042286.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38430.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK54155.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38426.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38425.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38424.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAF05909.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38435.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38428.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AAR17669.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38429.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38427.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38423.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38434.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68338.1
nucleoproteină [Metapneumovirus aviar]	YP_443837.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68384.1
proteină nucleocapsidă [Metapneumovirus aviar]	AAK38431.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68405.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68382.1
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AGU68395.1
nucleocapsidă [Metapneumovirus uman]	AAL35389.3
nucleoproteină [Metapneumovirus uman]	AEZ68064.1

Tabelul 5. Secvenţe de acid nucleic PIV3 *(Exemplul de referinţă)*

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
>gblKJ672601.1l:4990-6609 Tulpină de virus paragripal uman 3 HPIV3/Homo sapiens/PER/FLA4815/2008[glicoproteină de fuziune F0]		9

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	ATGCCAATTTCAATACTGTTAATTATTACAACCATGATCATGGCATCACACTGCCAAATAGACAT CACAAAACTACAGCATGTAGGTGTATTGGTCAACAGTCCCAAAGGGATGAAGATATCACAAAAC TTCGAAACAAGATATCTAATCCTGAGTCTCATACCAAAAATAGAAGATTCTAACTCTTGTGGTGA CCAACAGATCAAGCAATACAAGAGGTTATTGGATAGACTGATCATTCCTTTATATGATGGACTAA GATTACAGAAGGATGTGATAGTGACTAATCAAGAATCCAATGAAAACACTGATCCCAGAACAGA ACGATTCTTTGGAGGGGTAATTGGAACTATTGCTCTAGGAGTAGCAACCTCAGCACAAATTACA GCAGCAGTTGCTCTGGTTGAAGCCAAGCAGGCAAGATCAGACATTGAAAAACTCAAGGAAGCA ATCAGGGACACAAATAAAGCAGTGCAGTCAGTTCAGAGCTCTGTAGGAAATTTGATAGTAGCAA TTAAATCAGTCCAGGATTATGTCAACAAAGAAATCGTGCCATCGATTGCGAGACTAGGTTGTGA AGCAGCAGGACTTCAGTTAGGGATTGCATTAACACAGCATTACTCAGAATTAACAAATATATTTG GTGATAACATAGGATCGTTACAAGAAAAAGGAATAAAATTACAAGGTATAGCATCATTATACCGT ACAAATATCACAGAAATATTCACAACATCAACAGTTGACAAATATGATATTTATGATCTATTATTT ACAGAATCAATAAAGGTGAGAGTTATAGATGTTGATTTGAATGATTACTCAATAACCCTCCAAGT CAGACTCCCTTTATTGACCAGACTGCTGAACACTCAAATCTACAAAGTAGATTCCATATCATACA ATATCCAAAATAGAGAATGGTATATCCCTCTTCCCAGCCATATCATGACGAAAGGGGCATTTCT AGGTGGAGCAGATGTCAAAGAATGCATAGAAGCATTCAGCAGTTATATATGCCCTTCTGATCCA GGATTTGTACTAAACCATGAAATGGAGAGCTGTCTATCAGGAAACATATCCCAATGTCCAAGAA CCACAGTCACATCAGACATAGTTCCTAGGTATGCATTTGTCAATGGAGGAGTGGTTGCGAATTG TATAACAACTACATGTACATGCAATGGTATCGGTAATAGAATCAACCAACCACCTGATCAAGGA GTCAAAATTATAACACATAAAGAATGTAATACAATAGGTATCAACGGAATGCTATTCAACACAAA CAAAGAAGGAACTCTTGCATTCTACACACCAGACGACATAACATTAAACAATTCTGTTGCACTTG ATCCGATTGACATATCAATCGAGCTCAACAAGGCCAAATCAGATCTTGAGGAATCAAAAGAATG GATAAGAAGGTCAAATCAAAAGCTAGATTCTATTGGAAGTTGGCATCAATCTAGCACTACAATCA TAGTTATTTTGATAATGATGATTATATTGTTTATAATTAATATAACAATAATTACAATTGCAATTAA GTATTACAGAATTCAAAAGAGAAATCGAGTGGATCAAAATGATAAGCCGTATGTATTAACAAACA AG	
gil612507167IgblAHX22430. 11 hemaglutinină-neuraminidază [virus paragripal uman 3]	ATGGAATACTGGAAGCACACCAACCACGGAAAGGATGCTGGTAATGAGCTGGAGACATCCACA GCCACTCATGGCAACAAGCTCACCAACAAGATAACATATATATTGTGGACGATAACCCTGGTGT TATTATCAATAGTCTTCATCATAGTGCTAACTAATTCCATCAAAAGTGAAAAGGCCCGCGAATCA TTGCTACAAGACATAAATAATGAGTTTATGGAAGTTACAGAAAAGATCCAAGTGGCATCGGATA ATACTAATGATCTAATACAGTCAGGAGTGAATACAAGGCTTCTTACAATTCAGAGTCATGTCCAG AATTATATACCAATATCATTGACACAACAAATATCGGATCTTAGGAAATTCATTAGTGAAATTACA ATTAGAAATGATAATCAAGAAGTGCCACCACAAAGAATAACACATGATGTGGGTATAAAACCTTT AAATCCAGATGATTTCTGGAGATGCACGTCTGGTCTTCCATCTTTGATGAAAACTCCAAAAATAA GATTAATGCCGGGACCAGGATTATTAGCTATGCCAACGACTGTTGATGGCTGTGTCAGAACCC CGTCCTTAGTGATAAATGATCTGATTTATGCTTACACCTCAAATCTAATTACTCGAGGTTGCCAG	10.
	GATATAGGGAAATCATATCAAGTATTACAGATAGGGATAATAACTGTAAACTCAGACTTGGTACC TGACTTAAATCCTAGGATCTCTCATACCTTCAACATAAATGACAATAGAAAGTCATGTTCTCTAG CACTCCTAAATACAGATGTATATCAACTGTGTTCAACCCCAAAAGTTGATGAAAGATCAGATTAT GCATCATCAGGCATAGAAGATATTGTACTTGATATTGTCAATTATGATGGCTCAATCTCGACAAC AAGATTTAAGAATAATAATATAAGTTTTGATCAACCATATGCGGCATTATACCCATCTGTTGGAC CAGGGATATACTACAAAGGCAAAATAATATTTCTCGGGTATGGAGGTCTTGAACATCCAATAAAT GAGAATGCAATCTGCAACACAACTGGGTGTCCTGGGAAAACACAGAGAGACTGTAATCAAGCA TCTCATAGTCCATGGTTTTCAGATAGAAGGATGGTCAACTCTATAATTGTTGTTGACAAGGGCTT GAACTCAGTTCCAAAATTGAAGGTATGGACGATATCTATGAGACAAAATTACTGGGGGTCAGAA GGAAGATTACTTCTACTAGGTAACAAGATCTACATATACACAAGATCTACAAGTTGGCACAGCA AGTTACAATTAGGAATAATTGACATTACTGACTACAGTGATATAAGGATAAAATGGACATGGCAT AATGTGCTATCAAGACCAGGAAACAATGAATGTCCATGGGGACATTCATGTCCGGATGGATGTA TAACGGGAGTATATACCGATGCATATCCACTCAATCCCACAGGAAGCATTGTATCATCTGTCAT ATTGGACTCACAAAAATCGAGAGTCAACCCAGTCATAACTTACTCAACAGCAACCGAAAGGGTA AACGAGCTGGCTATCCGAAACAAAACACTCTCAGCTGGGTACACAACAACAAGCTGCATTACAC ACTATAACAAAGGGTATTGTTTTCATATAGTAGAAATAAATCATAAAAGCTTAAACACATTTCAAC CCATGTTGTTCAAAACAGAGATTCCAAAAAGCTGCAGT	
HPIV3_HN_Optimizat prin codoni		11.

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	ATGGAATACTGGAAGCACACCAACCACGGCAAGGACGCCGGCAACGAGCTGGAAACCAGCAC AGCCACACACGGCAACAAGCTGACCAACAAGATCACCTACATCCTGTGGACCATCACCCTGGT GCTGCTGAGCATCGTGTTCATCATCGTGCTGACCAATAGCATCAAGAGCGAGAAGGCCAGAGA GAGCCTGCTGCAGGACATCAACAACGAGTTCATGGAAGTGACCGAGAAGATCCAGGTGGCCA GCGACAACACCAACGACCTGATCCAGAGCGGCGTGAACACCCGGCTGCTGACCATCCAGAGC CACGTGCAGAACTACATCCCCATCAGCCTGACCCAGCAGATCAGCGACCTGCGGAAGTTCATC AGCGAGATCACCATCCGGAACGACAACCAGGAAGTGCCCCCCCAGAGAATCACCCACGACGT GGGCATCAAGCCCCTGAACCCCGACGATTTCTGGCGGTGTACAAGCGGCCTGCCCAGCCTGA TGAAGACCCCCAAGATCCGGCTGATGCCTGGCCCTGGACTGCTGGCCATGCCTACCACAGTG GATGGCTGTGTGCGGACCCCCAGCCTCGTGATCAACGATCTGATCTACGCCTACACCAGCAAC CTGATCACCCGGGGCTGCCAGGATATCGGCAAGAGCTACCAGGTGCTGCAGATCGGCATCAT CACCGTGAACTCCGACCTGGTGCCCGACCTGAACCCTCGGATCAGCCACACCTTCAACATCAA CGACAACAGAAAGAGCTGCAGCCTGGCTCTGCTGAACACCGACGTGTACCAGCTGTGCAGCA CCCCCAAGGTGGACGAGAGAAGCGACTACGCCAGCAGCGGCATCGAGGATATCGTGCTGGAC ATCGTGAACTACGACGGCAGCATCAGCACCACCCGGTTCAAGAACAACAACATCAGCTTCGAC CAGCCCTACGCCGCCCTGTACCTTCTGTGGGCCCTGGCATCTACTACAAGGGCAAGATCATC TTCCTGGGCTACGGCGGCCTGGAACACCCCATCAACGAGAACGCCATCTGCAACACCACCGG CTGCCCTGGCAAGACCCAGAGAGACTGCAATCAGGCCAGCCACAGCCCCTGGTTCAGCGACC GCAGAATGGTCAACTCTATCATCGTGGTGGACAAGGGCCTGAACAGCGTGCCCAAGCTGAAAG TGTGGACAATCAGCATGCGCCAGAACTACTGGGGCAGCGAGGGCAGACTTCTGCTGCTGGGA AACAAGATCTACATCTACACCCGGTCCACCAGCTGGCACAGCAAACTGCAGCTGGGAATCATC GACATCACCGACTACAGCGACATCCGGATCAAGTGGACCTGGCACAACGTGCTGAGCAGACC CGGCAACAATGAGTGCCCTTGGGGCCACAGCTGCCCCGATGGATGTATCACCGGCGTGTACA CCGACGCCTACCCCCTGAATCCTACCGGCTCCATCGTGTCCAGCGTGATCCTGGACAGCCAGA AAGCAGAGTGAACCCCGTGATCACATACAGCACCGCCACCGAGAGAGTGAACGAACTGGCC ATCAGAAACAAGACCCTGAGCGCCGGCTACACCACCACAAGCTGCATCACACACTACAACAAG GGCTACTGCTTCCACATCGTGGAAATCAACCACAAGTCCCTGAACACCTTCCAGCCCATGCTGT TCAAGACCGAGATCCCCAAGAGCTGCTCC	
HPIV3_F_Optimizat prin codoni	ATGCCCATCAGCATCCTGCTGATCATCACCACAATGATCATGGCCAGCCACTGCCAGATCGAC ATCACCAAGCTGCAGCACGTGGGCGTGCTCGTGAACAGCCCCAAGGGCATGAAGATCAGCCA GAACTTCGAGACACGCTACCTGATCCTGAGCCTGATCCCCAAGATCGAGGACAGCAACAGCTG CGGCGACCAGCAGATCAAGCAGTACAAGCGGCTGCTGGACAGACTGATCATCCCCCTGTACG ACGGCCTGCGGCTGCAGAAAGACGTGATCGTGACCAACCAGGAAAGCAACGAGAACACCGAC CCCCGGACCGAGAGATTCTTCGGCGGCGTGATCGGCACAATCGCCCTGGGAGTGGCCACAAG CGCCCAGATTACAGCCGCTGTGGCCCTGGTGGAAGCCAAGCAGGCCAGAAGCGACATCGAGA AGCTGAAAGAGGCCATCCGGGACACCAACAAGGCCGTGCAGAGCGTGCAGTCCAGCGTGGG CAATCTGATCGTGGCCATCAAGTCCGTGCAGGACTACGTGAACAAAGAAATCGTGCCCTCTAT CGCCCGGCTGGGCTGTGAAGCTGCCGGACTGCAGCTGGGCATTGCCCTGACACAGCACTACA GCGAGCTGACCAACATCTTCGGCGACAACATCGGCAGCCTGCAGGAAAAGGGCATTAAGCTG CAGGGAATCGCCAGCCTGTACCGCACCAACATCACCGAGATCTTCACCACCAGCACCGTGGAT AAGTACGACATCTACGACCTGCTGTTCACCGAGAGCATCAAAGTGCGCGTGATCGACGTGGAC	12
	CTGAACGACTACAGCATCACCCTGCAAGTGCGGCTGCCCCTGCTGACCAGACTGCTGAACACC CAGATCTACAAGGTGGACAGCATCTCCTACAACATCCAGAACCGCGAGTGGTACATCCCTCTG CCCAGCCACATTATGACCAAGGGCGCCTTTCTGGGCGGAGCCGACGTGAAAGAGTGCATCGA GGCCTTCAGCAGCTACATCTGCCCCAGCGACCCTGGCTTCGTGCTGAACCACGAGATGGAAA GCTGCCTGAGCGGCAACATCAGCCAGTGCCCCAGAACCACCGTGACCTCCGACATCGTGCCC AGATACGCCTTCGTGAATGGCGGCGTGGTGGCCAACTGCATCACCACCACCTGTACCTGCAAC GGCATCGGCAACCGGATCAACCAGCCTCCGATCAGGGCGTGAAGATTATCACCCACAAAGA GTGTAACACCATCGGCATCAACGGCATGCTGTTCAATACCAACAAAGAGGGCACCCTGGCCTT CTACACCCCCGACGATATCACCCTGAACAACTCCGTGGCTCTGGACCCCATCGACATCTCCAT CGAGCTGAACAAGGCCAAGAGCGACCTGGAAGAGTCCAAAGAGTGGATCCGGCGGAGCAACC AGAAGCTGGACTCTATCGGCAGCTGGCACCAGAGCAGCACCACCATCATCGTGATCCTGATTA TGATGATTATCCTGTTCATCATCAACATTACCATCATCACTATCGCCATTAAGTACTACCGGATC CAGAAACGGAACCGGGTGGACCAGAATGACAAGCCCTACGTGCTGACAAACAAG	
Secvenţe de ARNm PIV3		

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
>gblKJ672601.1l:4990-6609 Tulpină de virus paragripal uman 3 HPIV3/ Homo sapiens/PER/FLA481512008[glicoproteină de fuziune F0]	AUGCCAAUUUCAAUACUGUUAAUUAUUACAACCAUGAUCAUGGCAUCACACUGCCAAAUAGA CAUCACAAAACUACAGCAUGUAGGUGUAUUGGUCAACAGUCCCAAAGGGAUGAAGAUAUCAC AAAACUUCGAAACAAGAUAUCUAAUCCUGAGUCUCAUACCAAAAAUAGAAGAUUCUAACUCUU GUGGUGACCAACAGAUCAAGCAAUACAAGAGGUUAUUGGAUAGACUGAUCAUUCCUUUAUAU GAUGGACUAAGAUUACAGAAGGAUGUGAUAGUGACUAAUCAAGAAUCCAAUGAAAACACUGA UCCCAGAACAGAACGAUUCUUUGGAGGGGUAAUUGGAACUAUUGCUCUAGGAGUAGCAACC UCAGCACAAAUUACAGCAGCAGUUGCUCUGGUUGAAGCCAAGCAGGCAAGAUCAGACAUUG AAAAACUCAAGGAAGCAAUCAGGGACACAAAUAAAGCAGUGCAGUCAGUUCAGAGCUCUGUA GGAAAUUUGAUAGUAGCAAUUAAAUCAGUCCAGGAUUAUGUCAACAAAGAAAUCGUGCCAUC GAUUGCGAGACUAGGUUGUGAAGCAGCAGGACUUCAGUUAGGGAUUGCAUUAACACAGCAU UACUCAGAAUUAACAAAUAUAUUUGGUGAUAACAUAGGAUCGUUACAAGAAAAAGGAAUAAA UUACAAGGUAUAGCAUCAUUAUACCGUACAAAUAUCACAGAAAUAUUCACAACAUCAACAGUU GACAAAUAUGAUAUUUAUGAUCUAUUAUUUACAGAAUCAAUAAAGGUGAGAGUUAUAGAUGU UGAUUUGAAUGAUUACUCAAUAACCCUCCAAGUCAGACUCCCUUUAUUGACCAGACUGCUGA ACACUCAAAUCUACAAAGUAGAUUCCAUAUCAUACAAUAUCCAAAAUAGAGAAUGGUAUAUCC CUCUUCCCAGCCAUAUCAUGACGAAAGGGGCAUUUCUAGGUGGAGCAGAUGUCAAAGAAUG CAUAGAAGCAUUCAGCAGUUAUAUAUGCCCUUCUGAUCCAGGAUUUGUACUAAACCAUGAAA UGGAGAGCUGUCUAUCAGGAAACAUAUCCCAAUGUCCAAGAACCACAGUCACAUCAGACAUA GUUCCUAGGUAUGCAUUUGUCAAUGGAGGAGUGGUUGCGAAUUGUAUAACAACUACAUGUA CAUGCAAUGGUAUCGGUAAUAGAAUCAACCAACCACCUGAUCAAGGAGUCAAAAUUAUAACA CAUAAAGAAUGUAAUACAAUAGGUAUCAACGGAAUGCUAUUCAACACAAACAAAGAAGGAACU CUUGCAUUCUACACACCAGACGACAUAACAUUAAACAAUUCUGUUGCACUUGAUCCGAUUGA CAUAUCAAUCGAGCUCAACAAGGCCAAAUCAGAUCUUGAGGAAUCAAAAGAAUGGAUAAGAA GGUCAAAUCAAAAGCUAGAUUCUAUUGGAAGUUGGCAUCAAUCUAGCACUACAAUCAUAGUU AUUUUGAUAAUGAUGAUUAUAUUGUUUAUAAUUAAUAUAACAAUAAUUACAAUUGCAAUUAAG UAUUACAGAAUUCAAAAGAGAAAUCGAGUGGAUCAAAAUGAUAAGCCGUAUGUAUUAACAAA CAAG	61
gil612507167lgbIAHX22430. 1l hemaglutinină-neuraminidază [virus paragripal uman 3]	AUGGAAUACUGGAAGCACACCAACCACGGAAAGGAUGCUGGUAAUGAGCUGGAGACAUCCA CAGCCACUCAUGGCAACAAGCUCACCAACAAGAUAACAUAUAUAUUGUGGACGAUAACCCUG GUGUUAUUAUCAAUAGUCUUCAUCAUAGUGCUAACUAAUUCCAUCAAAAGUGAAAAGGCCCG CGAAUCAUUGCUACAAGACAUAAAUAAUGAGUUUAUGGAAGUUACAGAAAAGAUCCAAGUGG CAUCGGAUAAUACUAAUGAUCUAAUACAGUCAGGAGUGAAUACAAGGCUUCUUACAAUUCAG AGUCAUGUCCAGAAUUAUAUACCAAUAUCAUUGACACAACAAAUAUCGGAUCUUAGGAAAUU CAUUAGUGAAAUUACAAUUAGAAAUGAUAAUCAAGAAGUGCCACCACAAAGAAUAACACAUGA UGUGGGUAUAAAACCUUUAAAUCCAGAUGAUUUCUGGAGAUGCACGUCUGGUCUUCCAUCU UUGAUGAAAACUCCAAAAAUAAGAUUAAUGCCGGGACCAGGAUUAUUAGCUAUGCCAACGAC UGUUGAUGGCUGUGUCAGAACCCCGUCCUUAGUGAUAAAUGAUCUGAUUAUGCUUACACC UCAAAUCUAAUUACUCGAGGUUGCCAGGAUAUAGGGAAAUCAUAUCAAGUAUUACAGAUAGG GAUAAUAACUGUAAACUCAGACUUGGUACCUGACUUAAAUCCUAGGAUCUCUCAUACCUUCA ACAUAAAUGACAAUAGAAAGUCAUGUUCUCUAGCACUCCUAAAUACAGAUGUAUAUCAACUG UGUUCAACCCCAAAAGUUGAUGAAAGAUCAGAUUAUGCAUCAUCAGGCAUAGAAGAUAUUGU ACUUGAUAUUGUCAAUUAUGAUGGCUCAAUCUCGACAACAAGAUUUAAGAAUAAUAAUAUAA GUUUUGAUCAACCAUAUGCGGCAUUAUACCCAUCUGUUGGACCAGGGAUAUACUACAAAGG	62
	CAAAAUAAUAUUUCUCGGGUAUGGAGGUCUUGAACAUCCAAUAAAUGAGAAUGCAAUCUGCA ACACAACUGGGUGUCCUGGGAAAACACAGAGAGACUGUAAUCAAGCAUCUCAUAGUCCAUG GUUUUCAGAUAGAAGGAUGGUCAACUCUAUAAUUGUUGUUGACAAGGGCUUGAACUCAGUU CCAAAAUUGAAGGUAUGGACGAUAUCUAUGAGACAAAAUUACUGGGGGUCAGAAGGAAGAUU ACUUCUACUAGGUAACAAGAUCUACAUAUACACAAGAUCUACAAGUUGGCACAGCAAGUUAC AAUUAGGAAUAAUUGACAUUACUGACUACAGUGAUAUAAGGAUAAAAUGGACAUGGCAUAAU GUGCUAUCAAGACCAGGAAACAAUGAAUGUCCAUGGGGACAUUCAUGUCCGGAUGGAUGUA UAACGGGAGUAUAUACCGAUGCAUAUCCACUCAAUCCCACAGGAAGCAUUGUAUCAUCUGUC AUAUUGGACUCACAAAAAUCGAGAGUCAACCCAGUCAUAACUUACUCAACAGCAACCGAAAG GGUAAACGAGCUGGCUAUCCGAAACAAAACACUCUCAGCUGGGUACACAACAACAAGCUGCA UUACACACUAUAACAAAGGGUAUUGUUUUCAUAUAGUAGAAAUAAAUCAUAAAAGCUUAAACA CAUUUCAACCCAUGUUGUUCAAAACAGAGAUUCCAAAAAGCUGCAGU	

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
HPIV3_HN_Optimizat prin codoni	AUGGAAUACUGGAAGCACACCAACCACGGCAAGGACGCCGGCAACGAGCUGGAAACCAGCA CAGCCACACACGGCAACAAGCUGACCAACAAGAUCACCUACAUCCUGUGGACCAUCACCCUG GUGCUGCUGAGCAUCGUGUUCAUCAUCGUGCUGACCAAUAGCAUCAAGAGCGAGAAGGCCA GAGAGAGCCUGCUGCAGGACAUCAACAACGAGUUCAUGGAAGUGACCGAGAAGAUCCAGGU GGCCAGCGACAACACCAACGACCUGAUCCAGAGCGGCGUGAACACCCGGCUGCUGACCAUC CAGAGCCACGUGCAGAACUACAUCCCCAUCAGCCUGACCCAGCAGAUCAGCGACCUGCGGA AGUUCAUCAGCGAGAUCACCAUCCGGAACGACAACCAGGAAGUGCCCCCCCAGAGAAUCACC CACGACGUGGGCAUCAAGCCCCUGAACCCGACGAUUUCUGGCGGUGUACAAGCGGCCUGC CCAGCCUGAUGAAGACCCCCAAGAUCCGGCUGAUGCCUGGCCCUGGACUGCUGGCCAUGCC UACCACAGUGGAUGGCUGUGUGCGGACCCCCAGCCUCGUGAUCAACGAUCUGAUCUACGCC UACACCAGCAACCUGAUCACCCGGGGCUGCCAGGAUAUCGGCAAGAGCUACCAGGUGCUGC AGAUCGGCAUCAUCACCGUGAACUCCGACCUGGUGCCCGACCUGAACCCUCGGAUCAGCCA CACCUUCAACAUCAACGACAACAGAAAGAGCUGCAGCCUGGCUCUGCUGAACACCGACGUG UACCAGCUGUGCAGCACCCCCAAGGUGGACGAGAGAAGCGACUACGCCAGCAGCGGCAUCG AGGAUAUCGUGCUGGACAUCGUGAACUACGACGGCAGCAUCAGCACCACCCGGUUCAAGAA CAACAACAUCAGCUUCGACCAGCCCUACGCCGCCCUGUACCCUUCUGUGGGCCCUGGCAUC UACUACAAGGGCAAGAUCAUCUUCCUGGGCUACGGCGGCCUGGAACACCCCAUCAACGAGA ACGCCAUCUGCAACACCACCGGCUGCCCUGGCAAGACCCAGAGAGACUGCAAUCAGGCCAG CCACAGCCCCUGGUUCAGCGACCGCAGAAUGGUCAACUCUAUCAUCGUGGUGGACAAGGGC CUGAACAGCGUGCCCAAGCUGAAAGUGUGGACAAUCAGCAUGCGCCAGAACUACUGGGGCA GCGAGGGCAGACUUCUGCUGCUGGGAAACAAGAUCUACAUCUACACCCGGUCCACCAGCUG GCACAGCAAACUGCAGCUGGGAAUCAUCGACAUCACCGACUACAGCGACAUCCGGAUCAAG UGGACCUGGCACAACGUGCUGAGCAGACCCGGCAACAAUGAGUGCCCUUGGGGCCACAGCU GCCCCGAUGGAUGUAUCACCGGCGUGUACACCGACGCCUACCCCUGAAUCCUACCGGCUC CAUCGUGUCCAGCGUGAUCCUGGACAGCCAGAAAAGCAGAGUGAACCCCGUGAUCACAUAC AGCACCGCCACCGAGAGAGUGAACGAACUGGCCAUCAGAAACAAGACCCUGAGCGCCGGCU ACACCACCACAAGCUGCAUCACACACUACAACAAGGGCUACUGCUUCCACAUCGUGGAAAUC AACCACAAGUCCCUGAACACCUUCCAGCCCAUGCUGUUCAAGACCGAGAUCCCCAAGAGCUG CUCC	63
Secvenţă ARNm HPIV3_F_optimizată prin codoni	AUGCCCAUCAGCAUCCUGCUGAUCAUCACCACAAUGAUCAUGGCCAGCCACUGCCAGAUCG ACAUCACCAAGCUGCAGCACGUGGGCGUGCUCGUGAACAGCCCCAAGGGCAUGAAGAUCAG CCAGAACUUCGAGACACGCUACCUGAUCCUGAGCCUGAUCCCCAAGAUCGAGGACAGCAAC AGCUGCGGCGACCAGCAGAUCAAGCAGUACAAGCGGCUGCUGGACAGACUGAUCAUCCCCC UGUACGACGGCCUGCGGCUGCAGAAAGACGUGAUCGUGACCAACCAGGAAAGCAACGAGAA CACCGACCCCCGGACCGAGAGAUUCUUCGGCGGCGUGAUCGGCACAAUCGCCCUGGGAGU GGCCACAAGCGCCCAGAUUACAGCCGCUGUGGCCCUGGUGGAAGCCAAGCAGGCCAGAAGC GACAUCGAGAAGCUGAAAGAGGCCAUCCGGGACACCAACAAGGCCGUGCAGAGCGUGCAGU CCAGCGUGGGCAAUCUGAUCGUGGCCAUCAAGUCCGUGCAGGACUACGUGAACAAAGAAAU CGUGCCCUCUAUCGCCCGGCUGGGCUGUGAAGCUGCCGGACUGCAGCUGGGCAUUGCCCU GACACAGCACUACAGCGAGCUGACCAACAUCUUCGGCGACAACAUCGGCAGCCUGCAGGAA AAGGGCAUUAAGCUGCAGGGAAUCGCCAGCCUGUACCGCACCAACAUCACCGAGAUCUUCA CCACCAGCACCGUGGAUAAGUACGACAUCUACGACCUGCUGUUCACCGAGAGCAUCAAAGU GCGCGUGAUCGACGUGGACCUGAACGACUACAGCAUCACCCUGCAAGUGCGGCUGCCCCUG CUGACCAGACUGCUGAACACCCAGAUCUACAAGGUGGACAGCAUCUCCUACAACAUCCAGAA CCGCGAGUGGUACAUCCCUCUGCCCAGCCACAUUAUGACCAAGGGCGCCUUUCUGGGCGGA GCCGACGUGAAAGAGUGCAUCGAGGCCUUCAGCAGCUACAUCUGCCCCAGCGACCCUGGCU	64
	UCGUGCUGAACCACGAGAUGGAAAGCUGCCUGAGCGGCAACAUCAGCCAGUGCCCCAGAAC CACCGUGACCUCCGACAUCGUGCCCAGAUACGCCUUCGUGAAUGGCGGCGUGGUGGCCAA CUGCAUCACCACCACCUGUACCUGCAACGGCAUCGGCAACCGGAUCAACCAGCCUCCCGAU CAGGGCGUGAAGAUUAUCACCCACAAAGAGUGUAACACCAUCGGCAUCAACGGCAUGCUGU UCAAUACCAACAAAGAGGGCACCCUGGCCUUCUACACCCCGACGAUAUCACCCUGAACAAC UCCGUGGCUCUGGACCCCAUCGACAUCUCCAUCGAGCUGAACAAGGCCAAGAGCGACCUGG AAGAGUCCAAAGAGUGGAUCCGGCGGAGCAACCAGAAGCUGGACUCUAUCGGCAGCUGGCA CCAGAGCAGCACCACCAUCAUCGUGAUCCUGAUUAUGAUGAUUAUCCUGUUCAUCAUCAACA UUACCAUCAUCACUAUCGCCAUUAAGUACUACCGGAUCCAGAAACGGAACCGGGUGGACCA GAAUGACAAGCCCUACGUGCUGACAAACAAG	

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:

Tabelul 6. Secvenţe de aminoacizi PIV3 *(Exemplu de referinţă)*

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
>gil612507166IgblAH X22429 .11 glicoproteină de fuziune F0 [virus paragripal uman 3]	MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNSCGDQQIKQY KRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALGVATSAQITAAVALVEAKQA RSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVAIKSVQDYVNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYSE LTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVR LPLLTRLLNTQIYKVDSISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNH EMESCLSGNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGSW HQSSTTIIVILIMMIILFIINITIITIAIKYYRIQKRNRVDQNDKPYVLTNK	13.
gil612507167lgbIAHX22430. 11 hemaglutinină-neuraminidază [virus paragripal uman 3]	MEYWKHTNHGKDAGNELETSTATHGNKLTNKITYILWTITLVLLSIVFIIVLTNSIKSEKARESLLQDIN NEFMEVTEKIQVASDNTNDLIQSGVNTRLLTIQSHVQNYIPISLTQQISDLRKFISEITIRNDNQEVPPQ RITHDVGIKPLNPDDFWRCTSGLPSLMKTPKIRLMPGPGLLAMPTTVDGCVRTPSLVINDLIYAYTSN LITRGCQDIGKSYQVLQIGIITVNSDLVPDLNPRISHTFNINDNRKSCSLALLNTDVYQLCSTPKVDER SDYASSGIEDIVLDIVNYDGSISTTRFKNNNISFDQPYAALYPSVGPGIYYKGKIIFLGYGGLEHPINEN AICNTTGCPGKTQRDCNQASHSPWFSDRRMVNSIIVVDKGLNSVPKLKVWTISMRQNYWGSEGRL LLLGNKIYIYTRSTSWHSKLQLGIIDITDYSDIRIKWTWHNVLSRPGNNECPWGHSCPDGCITGVYTD AYPLNPTGSIVSSVILDSQKSRVNPVITYSTATERVNELAIRNKTLSAGYTTTSCITHYNKGYCFHIVEI NHKSLNTFQPMLFKTEIPKSCS	14.

Tabelul 7. Numere de inventar PIV3 NCBI (secvenţe de acid nucleic şi de aminoacizi) *(Exemplu de referinţă)*

Descriere	Inventar GenBank
Glicoproteină de fuziune F0 [virus paragripal uman 3] HPIV3/Homo sapiens/PER/FLA4815/2008	KJ672 601.11:4990-6609 AHX22429 (proteină de fuziune)
hemaglutinină-neuraminidază [virus paragripal uman 3] HPIV3/Homo sapiens/PER/FLA4815/2008	KJ672601.11:6724-8442 AHX22430 (proteină HN)
Genele glicoproteinei de fuziune (F) şi hemaglutininei (HN) ale virusului PIV3/PIV1 recombinant, cds complet; şi gena ARN polimerazei (L) dependentă de ARN, cds parţial.	AF016281 AAC23947 (hemaglutinină)
Genele glicoproteinei de fuziune (F) şi hemaglutininei (HN) ale virusului PIV3/PIV1 recombinant, cds complet; şi gena ARN polimerazei (L) dependentă de ARN, cds parţial.	AF016281 AAC23947 (proteină de fuziune)
hemaglutinină-neuraminidază [virus paragripal uman 3]	BA032044.1
hemaglutinină-neuraminidază [virus paragripal uman 3]	BA032051.1
proteină C [virus paragripal uman 3]	NP.599251.1
proteină C [virus paragripal uman 3]	ABZ85670.1
proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75164.1
proteină C [virus paragripal uman 3]	AAB48686.1
proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22115.1
proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51066.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51162.1

Descriere	Inventar GenBank
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75252.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75188.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51218.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51074.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75323.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75307.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22131.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51243.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75180.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75212.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51186.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22075.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22163.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75196.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22491.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22139.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51138.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51114.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75220.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22251.1
NumeRec: complet=Proteină C; NumeAlt: complet=proteină VP18	P06165.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22187.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGT75228.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22179.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22427.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51210.1
Proteină nestructurală C [virus paragripal uman 3]	BAA00922.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22315.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51259.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22435.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22123.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22299.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51267.1
Produs proteic fără nume [virus paragripal uman 3]	CAA28430.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AGW51178.1
Proteină C [virus paragripal uman 3]	AHX22411.1
NumeRec: complet=Proteină C	P06164.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	NP_067149.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AAB48685.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22498.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22490.1

Descriere	Inventar GenBank
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75259.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51137.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51145.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75298.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51113.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75203.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75163.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22506.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51129.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22194.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75211.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22258.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51121.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75282.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22146.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22138.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22322.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22370.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22098.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22130.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22418.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22114.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22410,1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75306.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22170.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22266.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22090.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75195.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22226.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22178.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22122.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22186.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22066.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22522.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51225.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	BAN29032.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	ABZ85669.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22426.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22058.1
fosfoproteină [agent simian 10]	ADR00400.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22250.1

Descriere	Inventar GenBank
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22434.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22298.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22442.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22074.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51153.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51241.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22210.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51105.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75251.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22362.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22474.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51217.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AIG60038.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22378.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51057.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75187.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51233.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22482.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51161.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22306.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22162.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	ACJ70087.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22466.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22346.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51089.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51073.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51185.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51065.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	ABY47603.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51049.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22330.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51250.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75227.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51282.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51209.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51193.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75322.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75219.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51258.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51041.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	ACD99698.1

Descriere	Inventar GenBank
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51266.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75179.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AHX22282.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51169.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51274.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51201.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGW51177.1
NumeRec: Complet=Fosfoproteină; Scurt=Proteină P	P06162.1
Proteină P [Virus paragripal uman 3]	AAA66818.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AAA46866.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	BAA00031.1
nucleocapsidă fosfoproteină asociată cu polimeraza (versiune 2) - virus paragripal uman tip 3 [Virus paragripal uman 3]	RRNZP5
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	AGT75171.1
fosfoproteină [virus paragripal uman 3]	BAA00921.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	NP_599250.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22377.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22121.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75297.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51136.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51242.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51112.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22497.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22145.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75202.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22385.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51216.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75281.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75194.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22521.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51120.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75313.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22249.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22097.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51144.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22089.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22225.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22137.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22065.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51224.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75210.1

Descriere	Inventar GenBank
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22393.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75258.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22345.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75250.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22113.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51232.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22057.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22209.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51056.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22161.1
Proteină D [agent simian 10]	ADR00402.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22361.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51281.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51184.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51160.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22465.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22329.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51064.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51040.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75226.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22425.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22305.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51249.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22481.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22281.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51048.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22297.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51088.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75305.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22185.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51104.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22081.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51192.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22489.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22441.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22409.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22369.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22321.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22073.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51152.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51072.1

Descriere	Inventar GenBank
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75321.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22257.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22129.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22417.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75218.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22265.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75178.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AHX22433.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51273.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51208.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75170.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75162.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51257.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51200.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51176.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGT75186.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51265.1
Proteină D [Virus paragripal uman 3]	AGW51168.1

Tabelul 8. Peptide semnal

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
Peptidă semnal HuIgGk	METPAQLLFLLLLWLPDTTG	15
Peptidă semnal epsilon -1 lanţ greu IgE	MDWTWILFLVAAATRVHS	16
Secvenţa semnalului PRM de encefalită japoneză	MLGSNSGQRVVFTILLLLVAPAYS	17
Secvenţa semnalului proteinei VSVg	MKCLLYLAFLFIGVNCA	18
Secvenţa semnalului JEV de encefalită japoneză	MWLVSLAIVTACAGA	19

Tabelul 9. Proiectarea studiului de provocare a şobolanului de bumbac cu hMPV/PIV *(exemplu de referinţă)*

Grup	n	Articolul de testare	[conc]/µg	Cale	Provocare
1	5	Placebo	N/A	IM	hMPV/A2
2	5	ARNm vaccin hMPV	30	IM	hMPV/A2
3	5	ARNm vaccin hMPV	15	IM	hMPV/A2
4	5	ARNm vaccin hMPV	10	IM	hMPV/A2
5	5	ARNm vaccin hMPV/PIV3 (15/15)	30	IM	hMPV/A2
6	5	FI-hMPV	n/a	IM	hMPV/A2
7	5	Placebo	n/a	IM	PIV3
8	5	ARNm vaccin PIV3	30	IM	PIV3
9	5	ARNm vaccin PIV3	15	IM	PIV3
10	5	ARNm vaccin PIV3	10	IM	PIV3
11	5	ARNm vaccin hMPV/PIV3 (15/15)	30	IM	PIV3
12	5	FI-PIV3	n/a	IM	PIV3

Grup	n	Articolul de testare	[conc]/µg	Cale	Provocare
60					

Tabelul 10, Secvenţă acid nucleic betacoronavirus

Tulpină	Secvenţa de acid nucleic	SEQ ID NR:
gbIKJ156934.1I:21405-25466 Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_14_2013, proteină spike (nucleotidă)	ATGATACACTCAGTGTTTCTACTGATGTTCTTGTTAACACCTACAGAAAGTTACGTTGATGTAGGGC CAGATTCTGTTAAGTCTGCTTGTATTGAGGTTGATATACAACAGACCTTCTTTGATAAAACTTGGCC TAGGCCAATTGATGTTTCTAAGGCTGACGGTATTATATACCCTCAAGGCCGTACATATTCTAACATA ACTATCACTTATCAAGGTCTTTTTCCCTATCAGGGAGACCATGGTGATATGTATGTTTACTCTGCAG GACATGCTACAGGCACAACTCCACAAAAGTTGTTTGTAGCTAACTATTCTCAGGACGTCAAACAGT TTGCTAATGGGTTTGTCGTCCGTATAGGAGCAGCTGCCAATTCCACTGGCACTGTTATTATTAGCC CATCTACCAGCGCTACTATACGAAAAATTTACCCTGCTTTTATGCTGGGTTCTTCAGTTGGTAATTT CTCAGATGGTAAAATGGGCCGCTTCTTCAATCATACTCTAGTTCTTTTGCCCGATGGATGTGGCAC TTTACTTAGAGCTTTTTATTGTATTCTAGAGCCTCGCTCTGGAAATCATTGTCCTGCTGGCAATTCC TATACTTCTTTTGCCACTTATCACACTCCTGCAACAGATTGTTCTGATGGCAATTACAATCGTAATG CCAGTCTGAACTCTTTTAAGGAGTATTTTAATTTACGTAACTGCACCTTTATGTACACTTATAACATT ACCGAAGATGAGATTTTAGAGTGGTTTGGCATTACACAAACTGCTCAAGGTGTTCACCTCTTCTCAT CTCGGTATGTTGATTTGTACGGCGGCAATATGTTTCAATTTGCCACCTTGCCTGTTTATGATACTAT TAAGTATTATTCTATCATTCCTCACAGTATTCGTTCTATCCAAAGTGATAGAAAAGCTTGGGCTGCC TTCTACGTATATAAACTTCAACCGTTAACTTTCCTGTTGGATTTTTCTGTTGATGGTTATATACGCAG AGCTATAGACTGTGGTTTTAATGATTTGTCACAACTCCACTGCTCATATGAATCCTTCGATGTTGAA TCTGGAGTTTATTCAGTTTCGTCTTTCGAAGCAAAACCTTCTGGCTCAGTTGTGGAACAGGCTGAA GGTGTTGAATGTGATTTTTCACCTCTTCTGTCTGGCACACCTCCTCAGGTTTATAATTTCAAGCGTT TGGTTTTTACCAATTGCAATTATAATCTTACCAAATTGCTTTCACTTTTTTCTGTGAATGATTTTACTT GTAGTCAAATATCTCCAGCAGCAATTGCTAGCAACTGTTATTCTTCACTGATTTTGGATTATTTTTCA TACCCACTTAGTATGAAATCCGATCTCAGTGTTAGTTCTGCTGGTCCAATATCCCAGTTTAATTATA AACAGTCCTTTTCTAATCCCACATGTTTGATCTTAGCGACTGTTCCTCATAACCTTACTACTATTACT AAGCCTCTTAAGTACAGCTATATTAACAAGTGCTCTCGTCTTCTTTCTGATGATCGTACTGAAGTAC CTCAGTTAGTGAACGCTAATCAATACTCACCCTGTGTATCCATTGTCCCATCCACTGTGTGGGAAG ACGGTGATTATTATAGGAAACAACTATCTCCACTTGAAGGTGGTGGCTGGCTTGTTGCTAGTGGCT CAACTGTTGCCATGACTGAGCAATTACAGATGGGCTTTGGTATTACAGTTCAATATGGTACAGACA CCAATAGTGTTTGCCCCAAGCTTGAATTTGCTAATGACACAAAAATTGCCTCTCAATTAGGCAATTG CGTGGAATATTCCCTCTATGGTGTTTCGGGCCGTGGTGTTTTTCAGAATTGCACAGCTGTAGGTGT	20

Tulpină	Secvenţa de acid nucleic	SEC V ID NR:
	TCGACAGCAGCGCTTTGTTTATGATGCGTACCAGAATTTAGTTGGCTATTATTCTGATGATGGCAAC TACTACTGTCTGCGTGCTTGTGTTAGTGTTCCTGTTTCTGTCATCTATGATAAAGAAACTAAAACCC ACGCTACTCTATTTGGTAGTGTTGCATGTGAACACATTTCTTCTACCATGTCTCAATACTCCCGTTC TACGCGATCAATGCTTAAACGGCGAGATTCTACATATGGCCCCCTTCAGACACCTGTTGGTTGTGT CCTAGGACTTGTTAATTCCTCTTTGTTCGTAGAGGACTGCAAGTTGCCTCTCGGTCAATCTCTCTGT GCTCTTCCTGACACACCTAGTACTCTCACACCTCGCAGTGTGCGCTCTGTGCCAGGTGAAATGCG CTTGGCATCCATTGCTTTTAATCATCCCATTCAGGTTGATCAACTTAATAGTAGTTATTTTAAATTAA GTATACCCACTAATTTTTCCTTTGGTGTGACTCAGGAGTACATTCAGACAACCATTCAGAAAGTTAC TGTTGATTGTAAACAGTACGTTTGCAATGGTTTCCAGAAGTGTGAGCAATTACTGCGCGAGTATGG CCAGTTTTGTTCCAAAATAAACCAGGCTCTCCATGGTGCCAATTTACGCCAGGATGATTCTGTACG TAATTTGTTTGCGAGCGTGAAAAGCTCTCAATCATCTCCTATCATACCAGGTTTTGGAGGTGACTTT AATTTGACACTTCTAGAACCTGTTTCTATATCTACTGGCAGTCGTAGTGCACGTAGTGCTATTGAGG ATTTGCTATTTGACAAAGTCACTATAGCTGATCCTGGTTATATGCAAGGTTACGATGATTGTATGCA GCAAGGTCCAGCATCAGCTCGTGATCTTATTTGTGCTCAATATGTGGCTGGTTATAAAGTATTACCT CCTCTTATGGATGTTAATATGGAAGCCGCGTATACTTCATCTTTGCTTGGCAGCATAGCAGGTGTT GGCTGGACTGCTGGCTTATCCTCCTTTGCTGCTATTCCATTTGCACAGAGTATYTTTTATAGGTTAA ACGGTGTTGGCATTACTCAACAGGTTCTTTCAGAGAACCAAAAGCTTATTGCCAATAAGTTTAATCA GGCTCTGGGAGCTATGCAAACAGGCTTCACTACAACTAATGAAGCTTTTCGGAAGGTTCAGGATGC TGTGAACAACAATGCACAGGCTCTATCCAAATTAGCTAGCGAGCTATCTAATACTTTTGGTGCTATT TCCGCCTCTATTGGAGACATCATACAACGTCTTGATGTTCTCGAACAGGACGCCCAAATAGACAGA CTTATTAATGGCCGTTTGACAACACTAAATGCTTTTGTTGCACAGCAGCTTGTTCGTTCCGAATCAG CTGCTCTTTCCGCTCAATTGGCTAAAGATAAAGTCAATGAGTGTGTCAAGGCACAATCCAAGCGTT CTGGATTTTGCGGTCAAGGCACACATATAGTGTCCTTTGTTGTAAATGCCCCTAATGGCCTTTACTT TATGCATGTTGGTTATTACCCTAGCAACCACATTGAGGTTGTTTCTGCTTATGGTCTTTGCGATGCA GCTAACCCTACTAATTGTATAGCCCCTGTTAATGGCTACTTTATTAAAACTAATAACACTAGGATTGT TGATGAGTGGTCATATACTGGCTCGTCCTTCTATGCACCTGAGCCCATCACCTCTCTTAATACTAAG TATGTTGCACCACAGGTGACATACCAAAACATTTCTACTAACCCTCCCTCCTCCTCTTCTCGGCAATT CCACCGGGATTGACTTCCAAGATGAGTTGGATGAGTTTTTCAAAAATGTTAGCACCAGTATACCTAA TTTTGGTTCTCTAACACAGATTAATACTACATTACTCGATCTTACCTACGAGATGTTGTCTCTTCAAC AAGTTGTTAAAGCCCTTAATGAGTCTTACATAGACCTTAAAGAGCTTGGCAATTATACTTATTACAAC AAATGGCCGTGGTACATTTGGCTTGGTTTCATTGCTGGGCTTGTTGCCTTAGCTCTATGCGTCTTC TTCATACTGTGCTGCACTGGTTGTGGCACAAACTGTATGGGAAAACTTAAGTGTAATCGTTGTTGT GATAGATACGAGGAATACGACCTCGAGCCGCATAAGGTTCATGTTCACTAA	
MERS S FL SPIKE 2cEMC/2012 (modificare XBal (T în G)) (nucleotidă)	ATGATACACTCAGTGTTTCTACTGATGTTCTTGTTAACACCTACAGAAAGTTACGTTGATGTAGGGC CAGATTCTGTTAAGTCTGCTTGTATTGAGGTTGATATACAACAGACTTTCTTTGATAAAACTTGGCC TAGGCCAATTGATGTTTCTAAGGCTGACGGTATTATATACCCTCAAGGCCGTACATATTCTAACATA ACTATCACTTATCAAGGTCTTTTTCCCTATCAGGGAGACCATGGTGATATGTATGTTTACTCTGCAG GACATGCTACAGGCACAACTCCACAAAAGTTGTTTGTAGCTAACTATTCTCAGGACGTCAAACAGT TTGCTAATGGGTTTGTCGTCCGTATAGGAGCAGCTGCCAATTCCACTGGCACTGTTATTATTAGCC CATCTACCAGCGCTACTATACGAAAAATTTACCCTGCTTTTATGCTGGGTTCTTCAGTTGGTAATTT CTCAGATGGTAAAATGGGCCGCTTCTTCAATCATACTCTAGTTCTTTTGCCCGATGGATGTGGCAC TTTACTTAGAGCTTTTTATTGTATTCTGGAGCCTCGCTCTGGAAATCATTGTCCTGCTGGCAATTCC TATACTTCTTTTTGCCACTTATCACACTCCTGCAACAGATTGTTCTGATGGCAATTACAATCGTAATG CCAGTCTGAACTCTTTTAAGGAGTATTTTAATTTACGTAACTGCACCTTTATGTACACTTATAACATT ACCGAAGATGAGATTTTAGAGTGGTTTGGCATTACACAAACTGCTCAAGGTGTTCACCTCTTCTCAT CTCGGTATGTTGATTTGTACGGCGGCAATATGTTTCAATTTGCCACCTTGCCTGTTTATGATACTAT TAAGTATTATTCTATCATTCCTCACAGTATTCGTTCTATCCAAAGTGATAGAAAAGCTTGGGCTGCC TTCTACGTATATAAACTTCAACCGTTAACTTTCCTGTTGGATTTTTCTGTTGATGGTTATATACGCAG AGCTATAGACTGTGGTTTTAATGATTTGTCACAACTCCACTGCTCATATGAATCCTTCGATGTTGAA TCTGGAGTTTATTCAGTTTCGTCTTTCGAAGCAAAACCTTCTGGCTCAGTTGTGGAACAGGCTGAA GGTGTTGAATGTGATTTTTCACCTCTTCTGTCTGGCACACCTCCTCAGGTTTATAATTTCAAGCGTT TGGTTTTTACCAATTGCAATTATAATCTTACCAAATTGCTTTCACTTTTTTCTGTGAATGATTTTACTT GTAGTCAAATATCTCCAGCAGCAATTGCTAGCAACTGTTATTCTTCACTGATTTTGGATTACTTTTCA TACCCACTTAGTATGAAATCCGATCTCAGTGTTAGTTCTGCTGGTCCAATATCCCAGTTTAATTATA AACAGTCCTTTTCTAATCCCACATGTTTGATTTTAGCGACTGTTCCTCATAACCTTACTACTATTACT AAGCCTCTTAAGTACAGCTATATTAACAAGTGCTCTCGTCTTCTTTCTGATGATCGTACTGAAGTAC CTCAGTTAGTGAACGCTAATCAATACTCACCCTGTGTATCCATTGTCCCATCCACTGTGTGGGAAG ACGGTGATTATTATAGGAAACAACTATCTCCACTTGAAGGTGGTGGCTGGCTTGTTGCTAGTGGCT	21

Tulpină	Secvenţa de acid nucleic	SEC V ID NR:
	CAACTGTTGCCATGACTGAGCAATTACAGATGGGCTTTGGTATTACAGTTCAATATGGTACAGACA CCAATAGTGTTTGCCCCAAGCTTGAATTTGCTAATGACACAAAAATTGCCTCTCAATTAGGCAATTG CGTGGAATATTCCCTCTATGGTGTTTCGGGCCGTGGTGTTTTTCAGAATTGCACAGCTGTAGGTGT TCGACAGCAGCGCTTTGTTTATGATGCGTACCAGAATTTAGTTGGCTATTATTCTGATGATGGCAAC TACTACTGTTTGCGTGCTTGTGTTAGTGTTCCTGTTTCTGTCATCTATGATAAAGAAACTAAAACCC ACGCTACTCTATTTGGTAGTGTTGCATGTGAACACATTTCTTCTACCATGTCTCAATACTCCCGTTC TACGCGATCAATGCTTAAACGGCGAGATTCTACATATGGCCCCCTTCAGACACCTGTTGGTTGTGT CCTAGGACTTGTTAATTCCTCTTTGTTCGTAGAGGACTGCAAGTTGCCTCTTGGTCAATCTCTCTGT GCTCTTCCTGACACACCTAGTACTCTCACACCTCGCAGTGTGCGCTCTGTTCCAGGTGAAATGCGC TTGGCATCCATTGCTTTTAATCATCCTATTCAGGTTGATCAACTTAATAGTAGTTATTTTAAATTAAGT ATACCCACTAATTTTTCCTTTGGTGTGACTCAGGAGTACATTCAGACAACCATTCAGAAAGTTACTG TTGATTGTAAACAGTACGTTTGCAATGGTTTCCAGAAGTGTGAGCAATTACTGCGCGAGTATGGCC AGTTTTGTTCCAAAATAAACCAGGCTCTCCATGGTGCCAATTTACGCCAGGATGATTCTGTACGTAA TTTGTTTGCGAGCGTGAAAAGCTCTCAATCATCTCCTATCATACCAGGTTTTGGAGGTGACTTTAAT TTGACACTTCTGGAACCTGTTTCTATATCTACTGGCAGTCGTAGTGCACGTAGTGCTATTGAGGATT TGCTATTTGACAAAGTCACTATAGCTGATCCTGGTTATATGCAAGGTTACGATGATTGCATGCAGCA AGGTCCAGCATCAGCTCGTGATCTTATTTGTGCTCAATATGTGGCTGGTTACAAAGTATTACCTCCT CTTATGGATGTTAATATGGAAGCCGCGTATACTTCATCTTTGCTTGGCAGCATAGCAGGTGTTGGC TGGACTGCTGGCTTATCCTCCTTTGCTGCTATTCCATTTGCACAGAGTATCTTTTATAGGTTAAACG GTGTTGGCATTACTCAACAGGTTCTTTCAGAGAACCAAAAGCTTATTGCCAATAAGTTTAATCAGGC TCTGGGAGCTATGCAAACAGGCTTCACTACAACTAATGAAGCTTTTCAGAAGGTTCAGGATGCTGT GAACAACAATGCACAGGCTCTATCCAAATTAGCTAGCGAGCTATCTAATACTTTTGGTGCTATTTCC GCCTCTATTGGAGACATCATACAACGTCTTGATGTTCTCGAACAGGACGCCCAAATAGACAGACTT ATTAATGGCCGTTTGACAACACTAAATGCTTTTGTTGCACAGCAGCTTGTTCGTTCCGAATCAGCTG CTCTTTCCGCTCAATTGGCTAAAGATAAAGTCAATGAGTGTGTCAAGGCACAATCCAAGCGTTCTG GATTTTGCGGTCAAGGCACACATATAGTGTCCTTTGTTGTAAATGCCCCTAATGGCCTTTACTTCAT GCATGTTGGTTATTACCCTAGCAACCACATTGAGGTTGTTTCTGCTTATGGTCTTTGCGATGCAGCT AACCCTACTAATTGTATAGCCCCTGTTAATGGCTACTTTATTAAAACTAATAACACTAGGATTGTTGA TGAGTGGTCATATACTGGCTCGTCCTTCTATGCACCTGAGCCCATTACCTCCCTTAATACTAAGTAT GTTGCACCACAGGTGACATACCAAAACATTTCTACTAACCTCCCTCCTCCTCTTCTCGGCAATTCCA CCGGGATTGACTTCCAAGATGAGTTGGATGAGTTTTTCAAAAATGTTAGCACCAGTATACCTAATTT TGGTTCCCTAACACAGATTAATACTACATTACTCGATCTTACCTACGAGATGTTGTCTCTTCAACAA GTTGTTAAAGCCCTTAATGAGTCTTACATAGACCTTAAAGAGCTTGGCAATTATACTTATTACAACAA ATGGCCGTGGTACATTTGGCTTGGTTTCATTGCTGGGCTTGTTGCCTTAGCTCTATGCGTCTTCTT CATACTGTGCTGCACTGGTTGTGGCACAAACTGTATGGGAAAACTTAAGTGTAATCGTTGTTGTGA TAGATACGAGGAATACGACCTCGAGCCGCATAAGGTTCATGTTCACTAA	
Vaccin MERS_subunitate_S2_trimeric_nou (nucleotidă)	ATGATCCACTCCGTGTTCCTCCTCATGTTCCTGTTGACCCCACTGAGTCAGACTGCAAGCTCCCG CTGGGACAGTCCCTGTGTGCGCTGCCTGACACTCCTAGCACTCTGACCCCACGCTCCGTGCGGTC GGTGCCTGGCGAAATGCGGCTGGCCTCCATCGCCTTCAATCACCCAATCCAAGTGGATCAGCTGA ATAGCTCGTATTTCAAGCTGTCCATCCCCACGAACTTCTCGTTCGGGGTCACCCAGGAGTACATCC AGACCACAATTCAGAAGGTCACCGTCGATTGCAAGCAATACGTGTGCAACGGCTTCCAGAAGTGC GAGCAGCTGCTGAGAGAATACGGGCAGTTTTGCAGCAAGATCAACCAGGCGCTGCATGGAGCTAA CTTGCGCCAGGACGACTCCGTGCGCAACCTCTTTGCCTCTGTGAAGTCATCCCAGTCCTCCCCAA TCATCCCGGGATTCGGAGGGGACTTCAACCTGACCCTCCTGGAGCCCGTGTCGATCAGCACCGG TAGCAGATCGGCGCGCTCAGCCATTGAAGATCTTCTGTTCGACAAGGTCACCATCGCCGATCCGG GCTACATGCAGGGATACGACGACTGTATGCAGCAGGGACCAGCCTCCGCGAGGGACCTCATCTG CGCGCAATACGTGGCCGGGTACAAAGTGCTGCCTCCTCTGATGGATGTGAACATGGAGGCCGCTT ATACTTCGTCCCTGCTCGGCTCTATCGCCGGCGTGGGGTGGACCGCCGGCCTGTCCTCCTTCGC CGCTATCCCCTTTGCACAATCCATTTTCTACCGGCTCAACGGCGTGGGCATTACTCAACAAGTCCT GTCGGAGAACCAGAAGTTGATCGCAAACAAGTTCAATCAGGCCCTGGGGGCCATGCAGACTGGAT TCACTACGACTAACGAAGCGTTCCAGAAGGTCCAGGACGCTGTGAACAACAACGCCCAGGCGCTC TCAAAGCTGGCCTCCGAACTCAGCAACACCTTCGGAGCCATCAGCGCATCGATCGGTGACATAAT TCAGCGGCTGGACGTGCTGGAGCAGGACGCCCAGATCGACCGCCTCATCAACGGACGGCTGACC ACCTTGAATGCCTTCGTGGCACAACAGCTGGTCCGGAGCGAATCAGCGGCACTTTCCGCCCAACT CGCCAAGGACAAAGTCAACGAATGCGTGAAGGCCCAGTCCAAGAGGTCCGGTTTCTGCGGTCAA GGAACCCATATTGTGTCCTTCGTCGTGAACGCGCCCAACGGTCTGTACTTTATGCACGTCGGCTAC TACCCGAGCAATCATATCGAAGTGGTGTCCGCCTACGGCCTGTGCGATGCCGCTAACCCCACTAA CTGTATTGCCCCTGTGAACGGATATTTTATTAAGACCAACAACACCCGCATTGTGGACGAATGGTC	22

Tulpină	Secvenţa de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATACACCGGTTCGTCCTTCTACGCGCCCGAGCCCATCACTTCACTGAACACCAAATACGTGGCTCC GCAAGTGACCTACCAGAACATCTCCACCAATTTGCCGCCGCCGCTGCTCGGAAACAGCACCGGAA TTGATTTCCAAGATGAACTGGACGAATTCTTCAAGAACGTGTCCACTTCCATTCCCAACTTCGGAAG CCTGACACAGATCAACACCACCCTTCTCGACCTGACCTACGAGATGCTGAGCCTTCAACAAGTGGT CAAGGCCCTGAACGAGAGCTACATCGACCTGAAGGAGCTGGGCAACTATACCTACTACAACAAGT GGCCGGACAAGATTGAGGAGATTCTGTCGAAAATCTACCACATTGAAAACGAGATCGCCAGAATCA AGAAGCTTATCGGCGAAGCC	
Proteină Spike MERS_S0_lungime_completă (nucleotidă, optimizată prin codoni)	ATGGAAACCCCTGCCCAGCTGCTGTTCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCCTGATACCACCGGCAGCTA TGTGGACGTGGGCCCCGATAGCGTGAAGTCCGCCTGTATCGAAGTGGACATCCAGCAGACCTTTT TCGACAAGACCTGGCCCAGACCCATCGACGTGTCCAAGGCCGACGGCATCATCTATCCACAAGGC CGGACCTACAGCAACATCACCATTACCTACCAGGGCCTGTTCCCATATCAAGGCGACCACGGCGA TATGTACGTGTACTCTGCCGGCCACGCCACCGGCACCACACCCCAGAAACTGTTCGTGGCCAACT ACAGCCAGGACGTGAAGCAGTTCGCCAACGGCTTCGTCGTGCGGATTGGCGCCGCTGCCAATAG CACCGGCACAGTGATCATCAGCCCCAGCACCAGCGCCACCATCCGGAAGATCTACCCCGCCTTCA TGCTGGGCAGCTCCGTGGGCAATTTCAGCGACGGCAAGATGGGCCGGTTCTTCAACCACACCCT GGTGCTGCTGCCCGATGGCTGTGGCACACTGCTGAGAGCCTTCTACTGCATCCTGGAACCCAGAA GCGGCAACCACTGCCCTGCCGGCAATAGCTACACCAGCTTCGCCACCTACCACACACCCGCCAC CGATTGCTCCGACGGCAACTACAACCGGAACGCCAGCCTGAACAGCTTCAAAGAGTACTTCAACC TGCGGAACTGCACCTTCATGTACACCTACAATATCACCGAGGACGAGATCCTGGAATGGTTCGGC ATCACCCAGACCGCCCAGGGCGTGCACCTGTTCAGCAGCAGATACGTGGACCTGTACGGCGGCA ACATGTTCCAGTTTGCCACCCTGCCCGTGTACGACACCATCAAGTACTACAGCATCATCCCCCACA GCATCCGGTCCATCCAGAGCGACAGAAAAGCCTGGGCCGCCTTCTACGTGTACAAGCTGCAGCC CCTGACCTTCCTGCTGGACTTCAGCGTGGACGGCTACATCAGACGGGCCATCGACTGCGGCTTCA ACGACCTGAGCCAGCTGCACTGCTCCTACGAGAGCTTCGACGTGGAAAGCGGCGTGTACAGCGT GTCCAGCTTCGAGGCCAAGCCTAGCGGCAGCGTGGTGGAACAGGCTGAGGGCGTGGAATGCGA CTTCAGCCCTCTGCTGAGCGGCACCCCTCCCCAGGTGTACAACTTCAAGCGGCTGGTGTTCACCA ACTGCAATTACAACCTGACCAAGCTGCTGAGCCTGTTCTCCGTGAACGACTTCACCTGTAGCCAGA TCAGCCCTGCCGCCATTGCCAGCAACTGCTACAGCAGCCTGATCCTGGACTACTTCAGCTACCCC CTGAGCATGAAGTCCGATCTGAGCGTGTCCTCCGCCGGACCCATCAGCCAGTTCAACTACAAGCA GAGCTTCAGCAACCCTACCTGCCTGATTCTGGCCACCGTGCCCCACAATCTGACCACCATCACCA AGCCCCTGAAGTACAGCTACATCAACAAGTGCAGCAGACTGCTGTCCGACGACCGGACCGAAGTG CCCCAGCTCGTGAACGCCAACCAGTACAGCCCCTGCGTGTCCATCGTGCCCAGCACCGTGTGGG AGGACGGCGACTACTACAGAAAGCAGCTGAGCCCCTGGAAGGCGGCGGATGGCTGGTGGCTTC TGGAAGCACAGTGGCCATGACCGAGCAGCTGCAGATGGGCTTTGGCATCACCGTGCAGTACGGC ACCGACACCAACAGCGTGTGCCCCAAGCTGGAATTCGCCAATGACACCAAGATCGCCAGCCAGCT GGGAAACTGCGTGGAATACTCCCTGTATGGCGTGTCCGGACGGGCGTGTTCCAGAATTGCACA GCAGTGGGAGTGCGGCAGCAGAGATTCGTGTACGATGCCTACCAGAACCTCGTGGGCTACTACA GCGACGACGGCAATTACTACTGCCTGCGGGCCTGTGTGTCCGTGCCCGTGTCCGTGATCTACGAC AAAGAGACAAAGACCCACGCCACACTGTTCGGCTCCGTGGCCTGCGAGCACATCAGCTCCACCAT GAGCCAGTACTCCCGCTCCACCCGGTCCATGCTGAAGCGGAGAGATAGCACCTACGGCCCCCTG CAGACACCTGTGGGATGTGTGCTGGGCCTCGTGAACAGCTCCCTGTTTGTGGAAGATTGCAAGCT GCCCCTGGGCCAGAGCCTGTGTGCCCTGCCAGATACCCCTAGCACCCTGACCCCTAGAAGCGTG CGCTCTGTGCCCGGCGAAATGCGGCTGGCCTCTATCGCCTTCAATCACCCCATCCAGGTGGACCA GCTGAACTCCAGCTACTTCAAGCTGAGCATCCCCACCAACTTCAGCTTCGGCGTGACCCAGGAGT ACATCCAGACCACAATCCAGAAAGTGACCGTGGACTGCAAGCAGTACGTGTGCAACGGCTTTCAG AAGTGCGAACAGCTGCTGCGCGAGTACGGCCAGTTCTGCAGCAAGATCAACCAGGCCCTGCACG GCGCCAACCTGAGACAGGATGACAGCGTGCGGAACCTGTTCGCCAGCGTGAAAAGCAGCCAGTC CAGCCCCATCATCCCTGGCTTCGGCGGCGACTTTAACCTGACCCTGCTGGAACCTGTGTCCATCA GCACCGGCTCCAGAAGCGCCAGATCCGCCATCGAGGACCTGCTGTTCGACAAAGTGACCATTGC CGACCCCGGCTACATGCAGGGCTACGACGATTGCATGCAGCAGGGCCCAGCCAGCGCCAGGGAT CTGATCTGTGCCCAGTATGTGGCCGGCTACAAGGTGCTGCCCCCCCTGATGGACGTGAACATGGA AGCCGCCTACACCTCCAGCCTGCTGGGCTCTATTGCTGGCGTGGGATGGACAGCCGGCCTGTCT AGCTTTGCCGCCATCCCTTTCGCCCAGAGCATCTTCTACCGGCTGAACGGCGTGGGCATCACACA ACAGGTGCTGAGCGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACAAGTTTAACCAGGCACTGGGCGCCATG CAGACCGGCTTCACCACCACCAACGAGGCCTTCAGAAAGGTGCAGGACGCCGTGAACAACAACG CCCAGGCTCTGAGCAAGCTGGCCTCCGAGCTGAGCAATACCTTCGGCGCCATCAGCGCCTCCAT CGGCGACATCATCCAGCGGCTGGACGTGCTGGAACAGGACGCCCAGATCGACCGGCTGATCAAC GGCAGACTGACCACCCTGAACGCCTTCGTGGCACAGCAGCTCGTGCGGAGCGAATCTGCCGCTC	23

Tulpină	Secvenţa de acid nucleic	SEC V ID NR:
	TGTCTGCTCAGCTGGCCAAGGACAAAGTGAACGAGTGCGTGAAGGCCCAGTCCAAGCGGAGCGG CTTTTGTGGCCAGGGCACCCACATCGTGTCCTTCGTCGTGAATGCCCCCAACGGCCTGTACTTTAT GCACGTGGGCTATTACCCCAGCAACCACATCGAGGTGGTGTCCGCCTATGGCCTGTGCGACGCC GCCAATCCTACCAACTGTATCGCCCCCGTGAACGGCTACTTCATCAAGACCAACAACACCCGGAT CGTGGACGAGTGGTCCTACACAGGCAGCAGCTTCTACGCCCCGAGCCCATCACCTCCCTGAACA CCAAATACGTGGCCCCCCAAGTGACATACCAGAACATCTCCACCAACCTGCCCCCTCCACTGCTG GGAAATTCCACCGGCATCGACTTCCAGGACGAGCTGGACGAGTTCTTCAAGAACGTGTCCACCTC CATCCCCAACTTCGGCAGCCTGACCCAGATCAACACCACTCTGCTGGACCTGACCTACGAGATGC TGTCCCTGCAACAGGTCGTGAAAGCCCTGAACGAGAGCTACATCGACCTGAAAGAGCTGGGGAAC TACACCTACTACAACAAGTGGCCTTGGTACATTTGGCTGGGCTTTATCGCCGGCCTGGTGGCCCT GGCCCTGTGCGTGTTCTTCATCCTGTGCTGCACCGGCTGCGGCACCAATTGCATGGGCAAGCTGA AATGCAACCGGTGCTGCGACAGATACGAGGAATACGACCTGGAACCTCACAAAGTGCATGTGCAC	
Secvenţe de ARNm betacoronavirus		
gbIKJ156934.1I:21405-25466 Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_14_2013, proteină spike (nucleotidă)	AUGAUACACUCAGUGUUUCUACUGAUGUUCUUGUUAACACCUACAGAAAGUUACGUUGAUGUAG GGCCAGAUUCUGUUAAGUCUGCUUGUAUUGAGGUUGAUAUACAACAGACCUUCUUUGAUAAAA CUUGGCCUAGGCCAAUUGAUGUUUCUAAGGCUGACGGUAUUAUAUACCCUCAAGGCCGUACAU AUUCUAACAUAACUAUCACUUAUCAAGGUCUUUUUCCCUAUCAGGGAGACCAUGGUGAUAUGUA UGUUUACUCUGCAGGACAUGCUACAGGCACAACUCCCACAAAAGUUGUUUGUAGCUAACUAUUCU CAGGACGUCAAACAGUUUGCUAAUGGGUUUGUCGUCCGUAUAGGAGCAGCUGCCAAUUCCACU GGCACUGUUAUUAUUAGCCCAUCUACCAGCGCUACUAUACGAAAAAUUUACCCUGCUUUUAUGC UGGGUUCUUCAGUUGGUAAUUUCUCAGAUGGUAAAAUGGGCCGCUUCUUCAAUCAUACUCUAG UUCUUUUGCCCGAUGGAUGUGGCACUUUACUUAGAGCUUUUUAUUGUAUUCUAGAGCCUCGCU CUGGAAAUCAUUGUCCUGCUGGCAAUUCCUAUACUUCUUUUGCCACUUAUCACACUCCUGCAAC AGAUUGUUCUGAUGGCAAUUACAAUCGUAAUGCCAGUCUGAACUCUUUUAAGGAGUAUUUUAAU UUACGUAACUGCACCUUUAUGUACACUUAUAACAUUACCGAAGAUGAGAUUUUAGAGUGGUUUG GCAUUACACAAACUGCUCAAGGUGUUCACCUCUUCUCAUCUCGGUAUGUUGAUUUGUACGGCG GCAAUAUGUUUCAAUUUGCCACCUUGCCUGUUUAUGAUACUAUUAAGUAUUAUUCUAUCAUUCC UCACAGUAUUCGUUCUAUCCAAAGUGAUAGAAAAGCUUGGGCUGCCUUCUACGUAUAUAAACUU CAACCGUUAACUUUCCUGUUGGAUUUUUCUGUUGAUGGUUAUAUACGCAGAGCUAUAGACUGU GGUUUUAAUGAUUUGUCACAACUCCCACUGCUCAUAUGAAUCCUUCGAUGUUGAAUCUGGAGUU UAUUCAGUUUCGUCUUUCGAAGCAAAACCUUCUGGCUCAGUUGUGGAACAGGCUGAAGGUGUU GAAUGUGAUUUUUCACCUCUUCUGUCUGGCACACCUCCUCAGGUUUAUAAUUUCAAGCGUUUG GUUUUUACCAAUUGCAAUUAUAAUCUUACCAAAUUGCUUUCACUUUUUUCUGUGAAUGAUUUUA CUUGUAGUCAAAUAUCUCCAGCAGCAAUUGCUAGCAACUGUUAUUCUUCACUGAUUUUGGAUUA UUUUUCAUACCCACUUAGUAUGAAAUCCGAUCUCAGUGUUAGUUCUGCUGGUCCAAUAUCCCA GUUUAAUUAUAACAGUCCUUUUCUAAUCCCACAUGUUUGAUCUUAGCGACUGUUCCUCAUAAC CUUACUACUAUUACUAAGCCUCUUAAGUACAGCUAUAUUAACAAGUGCUCUCGUCUUCUUUCUG AUGAUCGUACUGAAGUACCUCAGUUAGUGAACGCUAAUCAAUACUCACCCUGUGUAUCCAUUGU CCCAUCCACUGUGUGGGAAGACGGUGAUUAUUAUAGGAAACAACUAUCUCCACUUGAAGGUGG UGGCUGGCUUGUUGCUAGUGGCUCAACUGUUGCCAUGACUGAGCAAUUACAGAUGGGCUUUG GUAUUACAGUUCAAUAUGGUACAGACACCAAUAGUGUUUGCCCCAAGCUUGAAUUUGCUAAUGA CACAAAAAUUGCCUCUCAAUUAGGCAAUUGCGUGGAAUAUUCCCUCUAUGGUGUUUCGGGCCG UGGUGUUUUUCAGAAUUGCACAGCUGUAGGUGUUCGACAGCAGCGCUUUGUUUAUGAUGCGUA CCAGAAUUUAGUUGGCUAUUAUUCUGAUGAUGGCAACUACUACUGUCUGCGUGCUUGUGUUAG UGUUCCUGUUUCUGUCAUCUAUGAUAAAGAAACUAAAACCCACGCUACUCUAUUUGGUAGUGUU GCAUGUGAACACAUUUCUUCUACCAUGUCUCAAUACUCCCGUUCUACGCGAUCAAUGCUUAAAC GGCGAGAUUCUACAUAUGGCCCCUUCAGACACCUGUUGGUUGUGUCCUAGGACUUGUUAAUU CCUCUUUGUUCGUAGAGGACUGCAAGUUGCCUCUCGGUCAAUCUCUCUGUGCUCUUCCUGACA CACCUAGUACUCUCACACCUCGCAGUGUGCGCUCUGUGCCAGGUGAAAUGCGCUUGGCAUCCA UUGCUUUUAAUCAUCCCAUUCAGGUUGAUCAACUUAAUAGUAGUUAUUUUAAAUUAAGUAUACC CACUAAUUUUUCCUUUGGUGUGACUCAGGAGUACAUUCAGACAACCAUUCAGAAAGUUACUGUU GAUUGUAAACAGUACGUUUGCAAUGGUUUCCAGAAGUGUGAGCAAUUACUGCGCGAGUAUGGC CAGUUUUGUUCCAAAAUAAACCAGGCUCUCCAUGGUGCCAAUUUACGCCAGGAUGAUUCUGUA CGUAAUUUGUUUGCGAGCGUGAAAAGCUCUCAAUCAUCUCCUAUCAUACCAGGUUUUGGAGGU GACUUUAAUUUGACACUUCUAGAACCUGUUUCUAUAUCUACUGGCAGUCGUAGUGCACGUAGU GCUAUUGAGGAUUUGCUAUUUGACAAAGUCACUAUAGCUGAUCCUGGUUAUAUGCAAGGUUAC GAUGAUUGUAUGCAGCAAGGUCCAGCAUCAGCUCGUGAUCUUAUUUGUGCUCAAUAUGUGGCU GGUUAUAAAGUAUUACCUCCUCUUAUGGAUGUUAAUAUGGAAGCCGCGUAUACUUCAUCUUUG	65

Tulpină	Secvenţa de acid nucleic	SEC V ID NR:
	CUUGGCAGCAUAGCAGGUGUUGGCUGGACUGCUGGCUUAUCCUCCUUUGCUGCUAUUCCAUU UGCACAGAGUAUYUUUUAUAGGUUAAACGGUGUUGGCAUUACUCAACAGGUUCUUUCAGAGAA CCAAAAGCUUAUUGCCAAUAAGUUUAAUCAGGCUCUGGGAGCUAUGCAAACAGGCUUCACUACA ACUAAUGAAGCUUUUCGGAAGGUUCAGGAUGCUGUGAACAACAAUGCACAGGCUCUAUCCAAAU UAGCUAGCGAGCUAUCUAAUACUUUUGGUGCUAUUUCCGCCUCUAUUGGAGACAUCAUACAAC GUCUUGAUGUUCUCGAACAGGACGCCCAAAUAGACAGACUUAUUAAUGGCCGUUUGACAACACU AAAUGCUUUUGUUGCACAGCAGCUUGUUCGUUCCGAAUCAGCUGCUCUUUCCGCUCAAUUGGC UAAAGAUAAAGUCAAUGAGUGUGUCAAGGCACAAUCCAAGCGUUCUGGAUUUUGCGGUCAAGG CACACAUAUAGUGUCCUUUGUUGUAAAUGCCCCUAAUGGCCUUUACUUUAUGCAUGUUGGUUA UUACCCUAGCAACCACAUUGAGGUUGUUUCUGCUUAUGGUCUUUGCGAUGCAGCUAACCCUAC UAAUUGUAUAGCCCCUGUUAAUGGCUACUUUAUUAAAACUAAUAACACUAGGAUUGUUGAUGAG UGGUCAUAUACUGGCUCGUCCUUCUAUGCACCUGAGCCCAUCACCUCUCUUAAUACUAAGUAU GUUGCACCACAGGUGACAUACCAAAACAUUUCUACUAACCUCCCUCCUCCUCUUCUCGGCAAUU CCACCGGGAUUGACUUCCAAGAUGAGUUGGAUGAGUUUUUCAAAAAUGUUAGCACCAGUAUAC CUAAUUUUGGUUCUCUAACACAGAUUAAUACUACAUUACUCGAUCUUACCUACGAGAUGUUGUC UCUUCAACAAGUUGUUAAAGCCCUUAAUGAGUCUUACAUAGACCUUAAAGAGCUUGGCAAUUAU ACUUAUUACAACAAAUGGCCGUGGUACAUUUGGCUUGGUUUCAUUGCUGGGCUUGUUGCCUUA GCUCUAUGCGUCUUCUUCAUACUGUGCUGCACUGGUUGUGGCACAAACUGUAUGGGAAAACUU AAGUGUAAUCGUUGUUGUGAUAGAUACGAGGAAUACGACCUCGAGCCGCAUAAGGUUCAUGUU CACUAA	
MERS S FL SPIKE 2cEMC/2012 (modificare XBal (U în G)) (nucleotidă)	AUGAUACACUCAGUGUUUCUACUGAUGUUCUUGUUAACACCUACAGAAAGUUACGUUGAUGUAG GGCCAGAUUCUGUUAAGUCUGCUUGUAUUGAGGUUGAUAUACAACAGACUUUCUUUGAUAAAA CUUGGCCUAGGCCAAUUGAUGUUUCUAAGGCUGACGGUAUUAUAUACCCUCAAGGCCGUACAU AUUCUAACAUAACUAUCACUUAUCAAGGUCUUUUUCCCUAUCAGGGAGACCAUGGUGAUAUGUA UGUUUACUCUGCAGGACAUGCUACAGGCACAACUCCCACAAAAGUUGUUUGUAGCUAACUAUUCU CAGGACGUCAAACAGUUUGCUAAUGGGUUUGUCGUCCGUAUAGGAGCAGCUGCCAAUUCCACU GGCACUGUUAUUAUUAGCCCAUCUACCAGCGCUACUAUACGAAAAUUUACCCUGCUUUUAUGC UGGGUUCUUCAGUUGGUAAUUUCUCAGAUGGUAAAAUGGGCCGCUUCUUCAAUCAUACUCUAG UUCUUUUGCCCGAUGGAUGUGGCACUUUACUUAGAGCUUUUUAUUGUAUUCUGGAGCCUCGCU CUGGAAAUCAUUGUCCUGCUGGCAAUUCCUAUACUUCUUUUGCCACUUAUCACACUCCUGCAAC AGAUUGUUCUGAUGGCAAUUACAAUCGUAAUGCCAGUCUGAACUCUUUUAAGGAGUAUUUUAAU UUACGUAACUGCACCUUUAUGUACACUUAUAACAUUACCGAAGAUGAGAUUUUAGAGUGGUUUG GCAUUACACAAACUGCUCAAGGUGUUCACCUCUUCUCAUCUCGGUAUGUUGAUUUGUACGGCG GCAAUAUGUUUCAAUUUGCCACCUUGCCUGUUUAUGAUACUAUUAAGUAUUAUUCUAUCAUUCC UCACAGUAUUCGUUCUAUCCAAAGUGAUAGAAAAGCUUGGGCUGCCUUCUACGUAUAUAAACUU CAACCGUUAACUUUCCUGUUGGAUUUUUCUGUUGAUGGUUAUAUACGCAGAGCUAUAGACUGU GGUUUUAAUGAUUUGUCACAACUCCACUGCUCAUAUGAAUCCUUCGAUGUUGAAUCUGGAGUU UAUUCAGUUUCGUCUUUCGAAGCAAAACCUUCUGGCUCAGUUGUGGAACAGGCUGAAGGUGUU GAAUGUGAUUUUUCACCUCUUCUGUCUGGCACACCUCCUCAGGUUUAUAAUUUCAAGCGUUUG GUUUUUACCAAUUGCAAUUAUAAUCUUACCAAAUUGCUUUCACUUUUUUCUGUGAAUGAUUUUA CUUGUAGUCAAAUAUCUCCAGCAGCAAUUGCUAGCAACUGUUAUUCUUCACUGAUUUUGGAUUA CUUUUCAUACCCACUUAGUAUGAAAUCCGAUCUCAGUGUUAGUUCUGCUGGUCCAAUAUCCCA GUUUAAUUAUAACAGUCCUUUUCUAAUCCCACAUGUUUGAUUUUAGCGACUGUUCCUCAUAAC CUUACUACUAUUACUAAGCCUCUUAAGUACAGCUAUAUUAACAAGUGCUCUCGUCUUCUUUCUG AUGAUCGUACUGAAGUACCUCAGUUAGUGAACGCUAAUCAAUACUCACCCUGUGUAUCCAUUGU CCCAUCCACUGUGUGGGAAGACGGUGAUUAUUAUAGGAAACAACUAUCUCCACUUGAAGGUGG UGGCUGGCUUGUUGCUAGUGGCUCAACUGUUGCCAUGACUGAGCAAUUACAGAUGGGCUUUG GUAUUACAGUUCAAUAUGGUACAGACACCAAUAGUGUUUGCCCCAAGCUUGAAUUUGCUAAUGA CACAAAAAUUGCCUCUCAAUUAGGCAAUUGCGUGGAAUAUUCCCUCUAUGGUGUUUCGGGCCG UGGUGUUUUUCAGAAUUGCACAGCUGUAGGUGUUCGACAGCAGCGCUUUGUUUAUGAUGCGUA CCAGAAUUUAGUUGGCUAUUAUUCUGAUGAUGGCAACUACUACUGUUUGCGUGCUUGUGUUAG UGUUCCUGUUUCUGUCAUCUAUGAUAAAGAAACUAAAACCCACGCUACUCUAUUUGGUAGUGUU GCAUGUGAACACAUUUCUUCUACCAUGUCUCAAUACUCCCGUUCUACGCGAUCAAUGCUUAAAC GGCGAGAUUCUACAUAUGGCCCCUUCAGACACCUGUUGGUUGUGUCCUAGGACUUGUUAAUU CCUCUUUGUUCGUAGAGGACUGCAAGUUGCCUCUUGGUCAAUCUCUCUGUGCUCUUCCUGACA CACCUAGUACUCUCACACCUCGCAGUGUGCGCUCUGUUCCAGGUGAAAUGCGCUUGGCAUCCA UUGCUUUUAAUCAUCCUAUUCAGGUUGAUCAACUUAAUAGUAGUUAUUUUAAAUUAAGUAUACC CACUAAUUUUUCCUUUGGUGUGACUCAGGAGUACAUUCAGACAACCAUUCAGAAAGUUACUGUU	66

Tulpină	Secvenţa de acid nucleic	SEC V ID NR:
	GAUUGUAAACAGUACGUUUGCAAUGGUUUCCAGAAGUGUGAGCAAUUACUGCGCGAGUAUGGC CAGUUUUGUUCCAAAAUAAACCAGGCUCUCCCAUGGUGCCAAUUUACGCCAGGAUGAUUCUGUA CGUAAUUUGUUUGCGAGCGUGAAAAGCUCUCAAUCAUCUCCUAUCAUACCAGGUUUUGGAGGU GACUUUAAUUUGACACUUCUGGAACCUGUUUCUAUAUCUACUGGCAGUCGUAGUGCACGUAGU GCUAUUGAGGAUUUGCUAUUUGACAAAGUCACUAUAGCUGAUCCUGGUUAUAUGCAAGGUUAC GAUGAUUGCAUGCAGCAAGGUCCAGCAUCAGCUCGUGAUCUUAUUUGUGCUCAAUAUGUGGCU GGUUACAAAGUAUUACCUCCUCUUAUGGAUGUUAAUAUGGAAGCCGCGUAUACUUCAUCUUUG CUUGGCAGCAUAGCAGGUGUUGGCUGGACUGCUGGCUUAUCCUCCUUUGCUGCUAUUCCAUU UGCACAGAGUAUCUUUUAUAGGUUAAACGGUGUUGGCAUUACUCAACAGGUUCUUUCAGAGAA CCAAAAGCUUAUUGCCAAUAAGUUUAAUCAGGCUCUGGGAGCUAUGCAAACAGGCUUCACUACA ACUAAUGAAGCUUUUCAGAAGGUUCAGGAUGCUGUGAACAACAAUGCACAGGCUCUAUCCAAAU UAGCUAGCGAGCUAUCUAAUACUUUUGGUGCUAUUUCCGCCUCUAUUGGAGACAUCAUACAAC GUCUUGAUGUUCUCGAACAGGACGCCCAAAUAGACAGACUUAUUAAUGGCCGUUUGACAACACU AAAUGCUUUUGUUGCACAGCAGCUUGUUCGUUCCGAAUCAGCUGCUCUUUCCGCUCAAUUGGC UAAAGAUAAAGUCAAUGAGUGUGUCAAGGCACAAUCCAAGCGUUCUGGAUUUUGCGGUCAAGG CACACAUAUAGUGUCCUUUGUUGUAAAUGCCCCUAAUGGCCUUUACUUCAUGCAUGUUGGUUA UUACCCUAGCAACCACAUUGAGGUUGUUUCUGCUUAUGGUCUUUGCGAUGCAGCUAACCCUAC UAAUUGUAUAGCCCCUGUUAAUGGCUACUUUAUUAAAACUAAUAACACUAGGAUUGUUGAUGAG UGGUCAUAUACUGGCUCGUCCUUCUAUGCACCUGAGCCCAUUACCUCCCUUAAUACUAAGUAU GUUGCACCACAGGUGACAUACCAAAACAUUUCUACUAACCUCCCUCCUCCUCUUCUCGGCAAUU CCACCGGGAUUGACUUCCAAGAUGAGUUGGAUGAGUUUUUCAAAAAUGUUAGCACCAGUAUAC CUAAUUUUGGUUCCCUAACACAGAUUAAUACUACAUUACUCGAUCUUACCUACGAGAUGUUGUC UCUUCAACAAGUUGUUAAAGCCCUUAAUGAGUCUUACAUAGACCUUAAAGAGCUUGGCAAUUAU ACUUAUUACAACAAAUGGCCGUGGUACAUUUGGCUUGGUUUCAUUGCUGGGCUUGUUGCCUUA GCUCUAUGCGUCUUCUUCAUACUGUGCUGCACUGGUUGUGGCACAAACUGUAUGGGAAAACUU AAGUGUAAUCGUUGUUGUGAUAGAUACGAGGAAUACGACCUCGAGCCGCAUAAGGUUCAUGUU CACUAA	
Vaccin MERS_subunitate_S2_trimeric_nou (nucleotidă)	AUGAUCCAGUCCGUGUUCCUCCUCAUGUUCCUGUUGACCCCCACUGAGUCAGACUGCAAGCUC CCGCUGGGACAGUCCCUGUGUGCGCUGCCUGACACUCCUAGCACUCUGACCCCACGCUCCGU GCGGUCGGUGCCUGGCGAAAUGCGGCUGGCCUCCAUCGCCUUCAAUCACCCAAUCCAAGUGGA UCAGCUGAAUAGCUCGUAUUUCAAGCUGUCCAUCCCCACGAACUUCUCGUUCGGGGUCACCCA GGAGUACAUCCAGACCACAAUUCAGAAGGUCACCGUCGAUUGCAAGCAAUACGUGUGCAACGG CUUCCAGAAGUGCGAGCAGCUGCUGAGAGAAUACGGGCAGUUUUGCAGCAAGAUCAACCAGGC GCUGCAUGGAGCUAACUUGCGCCAGGACGACUCCGUGCGCAACCUCUUUGCCUCUGUGAAGUC AUCCCAGUCCUCCCCCAAUCAUCCCGGGAUUCGGAGGGGACUUCAACCUGACCCUCCUGGACCC CGUGUCGAUCAGCACCGGUAGCAGAUCGGCGCGCUCAGCCAUUGAAGAUCUUCUGUUCGACAA GGUCACCAUCGCCGAUCCGGGCUACAUGCAGGGAUACGACGACUGUAUGCAGCAGGGACCAGC CUCCGCGAGGGACCUCAUCUGCGCGCAAUACGUGGCCGGGUACAAAGUGCUGCCUCCUCUGAU GGAUGUGAACAUGGAGGCCGCUUAUACUUCGUCCCUGCUCGGCUCUAUCGCCGGCGUGGGGU GGACCGCCGGCCUGUCCUCCUUCGCCGCUAUCCCCUUUGCACAAUCCAUUUUCUACCGGCUCA ACGGCGUGGGCAUUACUCAACAAGUCCUGUCGGAGAACCAGAAGUUGAUCGCAAACAAGUUCA AUCAGGCCCUGGGGGCCAUGCAGACUGGAUUCACUACGACUAACGAAGCGUUCCAGAAGGUCC AGGACGCUGUGAACAACAACGCCCAGGCGCUCUCAAAGCUGGCCUCCGAACUCAGCAACACCU UCGGAGCCAUCAGCGCAUCGAUCGGUGACAUAAUUCAGCGGCUGGACGUGCUGGAGCAGGAC GCCCAGAUCGACCGCCUCAUCAACGGACGGCUGACCACCUUGAAUGCCUUCGUGGCACAACAG CUGGUCCGGAGCGAAUCAGCGGCACUUUCCGCCCAACUCGCCAAGGACAAAGUCAACGAAUGC GUGAAGGCCCAGUCCAAGAGGUCCGGUUUCUGCGGUCAAGGAACCCAUAUUGUGUCCUUCGUC GUGAACGCGCCCAACGGUCUGUACUUUAUGCACGUCGGCUACUACCCGAGCAAUCAUAUCGAA GUGGUGUCCGCCUACGGCCUGUGCGAUGCCGCUAACCCCACUAACUGUAUUGCCCCUGUGAAC GGAUAUUUUAUUAAGACCAACAACACCCGCAUUGUGGACGAAUGGUCAUACACCGGUUCGUCC UUCUACGCGCCCGAGCCCAUCACUUCACUGAACACCAAAUACGUGGCUCCCGCAAGUGACCUAC CAGAACAUCUCCACCAAUUUGCCGCCGCCGCUGCUCGGAAACAGCACCGGAAUUGAUUUCCAA GAUGAACUGGACGAAUUCUUCAAGAACGUGUCCACUUCCAUUCCCAACUUCGGAAGCCUGACAC AGAUCAACACCACCCUUCUCGACCUGACCUACGAGAUGCUGAGCCUUCAACAAGUGGUCAAGG CCCUGAACGAGAGCUACAUCGACCUGAAGGAGCUGGGCAACUAUACCUACUACAACAAGUGGC CGGACAAGAUUGAGGAGAUUCUGUCGAAAAUCUACCACAUUGAAAACGAGAUCGCCAGAAUCAA GAAGCUUAUCGGCGAAGCC	67
MERS_S0_lungime completă	AUGGAAACCCCUGCCCAGCUGCUGUUCCUGCUGCUGCUGUGGCUGCCUGAUACCACCGGCAG	68

Tulpină	Secvenţa de acid nucleic	SEQ ID NR:
Proteină Spike (nucleotidă, optimizată prin codoni)	CUAUGUGGACGUGGGCCCCGAUAGCGUGAAGUCCGCCUGUAUCGAAGUGGACAUCCAGCAGAC CUUUUUCGACAAGACCUGGCCCAGACCCAUCGACGUGUCCAAGGCCCACGGCAUCAUCUAUCC ACAAGGCCGGACCUACAGCAACAUCACCAUUACCUACCAGGGCCUGUUCCCAUAUCAAGGCGAC CACGGCGAUAUGUACGUGUACUCUGCCGGCCACGCCACCGGCACCACACCCCAGAAACUGUUC GUGGCCAACUACAGCCAGGACGUGAAGCAGUUCGCCAACGGCUUCGUCGUGCGGAUUGGCGC CGCUGCCAAUAGCACCGGCACAGUGAUCAUCAGCCCCAGCACCAGCGCCACCAUCCGGAACAU CUACCCCGCCUUCAUGCUGGGCAGCUCCGUGGGCAAUUUCAGCGACGGCAAGALGGGCCGGU UCUUCAACCACACCCUGGUGCUGCUGCCCGAUGGCUGUGGCACACUGCUGAGAGCCUUCUACU GCAUCCUGGAACCCAGAAGCGGCAACCACUGCCCUGCCGGCAAUAGCUACACCAGCUUCGCCA CCUACCACACACCCGCCACCGAUUGCUCCGACGGCAACUACAACCGGAACGCCAGCCUGAACAG CUUCAAAGAGUACUUCAACCUGCGGAACUGCACCUUCAUGUACACCUACAAUAUCACCGAGGAC GAGAUCCUGGAAUGGUUCGGCAUCACCCAGACCGCCCAGGGCGUGCACCUGUUCAGCAGCAGA UACGUGGACCUGUACGGCGGCAACAUGUUCCAGLUUGCCACCCUGCCCGUGUACGACACCAUC AAGUACUACAGCAUCAUCCCCCACAGCAJCGGUCCAUCCAGAGCGACAGAAAAGCCUGGGCC GCCUUCUACGUGUACAAGCUGCAGCCCCUGACCUUCCUGCUGGACUUCAGCGUGGACGGCUAC AUCAGACGGGCCAUCGACUGCGGCUUCAACGACCUGAGCCAGCUGCACUGCUCCUACGAGAGC UUCGACGUGGAAAGCGGCGUGUACAGCGUGUCCAGCUUCGAGGCCAAGCCUAGCGGCAGCGU GGUGGAACAGGCUGAGGGCGUGGAAUGCGACUUCAGCCCUCUGCUGAGCGGCACCCCUCCCC AGGUGUACAACUUCAAGCGGCUGGUGUUCACCAACUGCAAUJACAACCUGACCAAGCUGCUGA GCCUGUUCUCCGUGAACGACUUCACCUGUAGCCAGAUCAGCCCUGCCGCCAUUGCCAGCAACU GCUACAGCAGCCUGAUCCUGGACUACULCAGCUACCCCCUGAGCAUGAAGUCCGAUCUGACCG UGUCCUCCGCCGGACCCAUCAGCCAGUUCAACUACAAGCAGAGCUUCAGCAACCCUACCUGCC UGAUUCUGGCCACCGUGCCCCACAAUCL GACCACCAUCACCAAGCCCCUGAAGUACAGCUACAU CAACAAGUGCAGCAGACUGCUGUCCGACGACCGGACCGAAGJGCCCCAGCUCGUGAACGCCAA CCAGUACAGCCCCUGCGUGUCCAUCGUGCCCAGCACCGUGUGGGAGGACGGCGACUACUACAG AAAGCAGCUGAGCCCCCUGGAAGGCGGCGGAUGGCUGGUGGCUUCUGGAAGCACAGUGGCCA UGACCGAGCAGCUGCAGAUGGGCUJUGGCAUCACCGUGCAGUACGGCACCGACACCAACAGCG UGUGCCCCAAGCUGGAAUUCGCCAAUGACACCAAGAUCGCCAGCCAGCUGGGAAACUGCGUGG AAUACUCCCUGUAUGGCGUGUCCGGACGGGGCGUGUUCCAGAAUUGCACAGCAGUGGGAGUG CGGCAGCAGAGAUUCGUGUACGAUGCCUACCAGAACCUCGUGGGCUACUACAGCGACGACGGC AAUUACUACUGCCUGCGGGCCUGUGUGUCCGUGCCCGUGUCCGUGALCUACGACAAAGAGACA AAGACCCACGCCACACUGUUCGGCLCCGUGGCCLGCGAGCACAUCAGGUCCACCAUGAGCCAG UACUCCCGCUCCACCCGGUCCAUGCUGAAGCGGAGAGAUAGCACCUACGGCCCCCUGCAGACA CCUGUGGCAUGUGUGCUGGCCUCGUGAACAGCUCCCUGUUUGUGGAAGAUUGCAACCUCCC CCUGGGCCAGAGCCUGUGUGCCCUGCCAGAUACCCCUAGCACCCUGACCCCUAGAAGCGUGCG CUCUGUGCCCGGCGAAAUGCGGCUGGCCUCUAUCGCCUUCAAUCACCCCAUCCAGGUGGACCA GCUGAACUCCAGCUACUUCAAGCUGAGCAUCCCCACCAACUUCAGCULCGGCGUGACCCACGA GUACAUCCAGACCACAAUCCAGAAAGUGACCGUGGACUGCAAGCAGUACGUGUGCAACGGCUU UCAGAAGUGCGAACAGCUGCUGCGCGAGUACGGCCAGUUCUGCAGCAAGAUCAACCAGGCCCU GCACGGCGCCCAACCJGAGACAGGAUGACAGCGUGCGGAACCUGUUCGCCAGCGUGAAAAGCAG CCAGUCCAGCCCCAUCAUCCCUGGCUUCGGCGGCGACUUUAACCUGACCCUGCUGGAACCUGU GUCCAUCAGCACCGGCUCCAGAAGCGCCAGAUCCGCCAUCGAGGACCUGCUGUUCGACAAAGU GACCAUUGCCGACCCCGGCUACAUGCAGGGCUACGACGAUUGCAUGCAGCAGGGCCCAGCCAG CGCCAGGGAUCUGAJCUGUGCCCAGUAUGUGGCCGGCUACAAGGUGCUGCCCCCCCUGAUGG ACGUGAACAUGGAAGCCGCCUACACCUCCAGCCUGCUGGGCUCUAUUGCUGGCGUGGGAUGG ACAGCCGGCCUGUCJAGCUUUGCCGCCAUCCCULUCGCCCAGAGCAUCUUCUACCGGCUGAAC GGCGUGGGCAUCACACAACAGGUGCUGAGCGAGAACCAGAAGCUGAUCGCCAACAAGUUUAAC CAGGCACUGGGCGCCAUGCAGACCGGCUUCACCACCAACGAGGCCUUCAGAAAGGUGCAG GACGCCGUGAACAACAACGCCCAGGCUCUGAGCAAGCUGGCCUCCGAGCUGAGCAAUACCUUC GGCGCCAUCAGCGCCUCCAUCGGCGACAUCAUCCAGCGGCUGGACGUGCUGGAACAGGACGC CCAGAUCGACCGGCJGAUCAACGGCAGACUGACCACCCUGAACGCCUUCGUGGCACAGCAGCU CGUGCGGAGCGAAUCUGCCGCUCUGUCJGCUCACGUGGCCAAGGACAAAGUGAACGAGUGCG UGAAGGCCCAGUCCAAGCGGAGCGGCUUUUGUGGCCAGGGCACCCACAUCGUGUCCUUCGUC GUGAAUGCCCCCAACGGCCUGUACUUUAUGCACGUGGGCUAUUACCCCAGCAACCACAUCGAG GUGGUGUCCGCCUAUGGCCUGUGCGACGCCGCCAAUCCUACGAACUGUAUCGCCCCGUGAAC GGCUACUUCAUCAAGACCAACAACACCCGGAUCGUGGACGAGUGGUCCUACACAGGCAGCAGC UUCUACGCCCCCGAGCCCAUCACCLCCCUGAACACCAAAUACGUGGCCCCCCAAGUGACAUACC AGAACAUCUCCACCAACCUGCCCCUGCACUGCUGGAAAUUCCAGCGGCAUCGACUUCCAGG	
	ACGAGCUGGACGAGUUCUUCAAGAACGUGUCCACCUCCAUCCCCAACUUCGGCAGCCUGACCC AGAUCAACACCACUCUGCUGGACCUGACCUACGAGAUGCUGUCCCUGCAACAGGUCGUGAAAG CCCUGAACGAGAGCUACAUCGACCUGAAAGAGCUGGGGAACUACACCUACUACAACAAGUGGCC UUGGUACAUUUGGCUGGGCUUUAUCGCCGGCCUGGUGGCCCUGGCCCUGUGCGUGUUCUUCA UCCUGUGCUGCACCGGCUGCGGCACCAAUUGCAUGGGCAAGCUGAAAUGCAACCGGUGCUGC GACAGAUACGAGGAAUACGACCUGGAACCUCACAAAGUGCAUGUGCAC	

Tabelul 11. Secvenţe de aminoacizi betacoronavirus

Tulpină	Secvenţa de aminoacizi	SEC V ID NR:
gbIKJ156934.1I:21405-25466 Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_14_2013, proteină spike (aminoacid)	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKTWPRPIDVSKADGIIYPQGRTYSNITITYQ GLFPYQGDHGDMYVYSAGHATGTTpQKLFVANYSQDVKQFANGFVVRIGAAANSTGTVIISPSTSATIR KIYPAFMLGSSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNSYTSFATYHTP ATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEILEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNM FQFATLPVYDTIKYYSIIPHSIRSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLDFSVDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFKRLVFTNCNYNLTKLLSLFS VNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPLSMKSDLSVSSAGPISQFNYKQSFSNPTCLILATVPHNLTTI TKPLKYSYINKCSRLLSDDRTEVPQLVNANQYSPCVSIVPSTVWEDGDYYRKQLSPLEGGGWLVASGS TVAMTEQLQMGFGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQLGNCVEYSLYGVSGRGVFQNCTAVGVR QQRFVYDAYQNLVGYYSDDGNYYCLRACVSVPVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTR SMLKRRDSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDTPSTLTPRSVRSVPGEMRLASIA FNHPIQVDQLNSSYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQKVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINq ALHGANLRQDDSVRNLFASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRSARSAIEDLLFDKVTIADPG YMQGYDDCMQQGPASARDLICAQYVAGYKVLPPLMDVNMEAAYTSSLLGSIAGVGWTAGLSSFAAIPF AQSIFYRLNGVGITQQVLSENQKLIANKFNQALGAMQTGFTTTNEAFQKVQDAVNNNAQALSKLASELS NTFGAISASIGDIIQRLDVLEQDAQIDRLINGRLTTLNAFVAQQLVRSESAALSAQLAKDKVNECVKAQSK RSGFCGQGTHIVSFVVNAPNGLYFMHVGYYPSNHIEVVSAYGLCDAANPTNCIAPVNGYFIKTNNTRIV DEWSYTGSSFYAPEPITSLNTKYVAPQVTYQNISTNLPPPLLGNSTGIDFQDELDEFFKNVSTSIPNFGS LTQINTTLLDLTYEMLSLQQVVKALNESYIDLKELGNYTYYNKWPWYIWLGFIAGLVALALCVFFILCCTG CGTNCMGKLKCNRCCDRYEEYDLEPHKVHVH	24
MERS S FL SPIKE 2cEMC/2012 (modificare XBal (T în G)) (aminoacid)	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKTWPRPIDVSKADGIIYPQGRTYSNITITYQ GLFPYQGDHGDMYVYSAGHATGTTPQKLFVANYSQDVKQFANGFVVRIGAAANSTGTVIISPSTSATIR KIYPAFMLGSSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNSYTSFATYHTP ATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEILEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNM FQFATLPVYDTIKYYSIIPHSIRSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLDFSVDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFKRLVFTNCNYNLTKLLSLFS VNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPLSMKSDLSVSSAGPISQFNYKQSFSNPTCLILATVPHNLTTI TKPLKYSYINKCSRLLSDDRTEVPQLVNANQYSPCVSIVPSTVWEDGDYYRKQLSPLEGGGWLVASGS TVAMTEQLQMGFGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQLGNCVEYSLYGVSGRGVFQNCTAVGVR QQRFVYDAYQNLVGYYSDDGNYYCLRACVSVPVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTR SMLKRRDSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDTPSTLTPRSVRSVPGEMRLASIA FNHPIQVDQLNSSYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQKVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQ ALHGANLRQDDSVRNLFASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRSARSAIEDLLFDKVTIADPG YMQGYDDCMQQGPASARDLICAQYVAGYKVLPPLMDVNMEAAYTSSLLGSIAGVGWTAGLSSFAAIPF AQSIFYRLNGVGITQQVLSENQKLIANKFNQALGAMQTGFTTTNEAFQKVQDAVNNNAQALSKLASELS NTFGAISASIGDIIQRLDVLEQDAQIDRLINGRLTTLNAFVAQQLVRSESAALSAQLAKDKVNECVKAQSK RSGFCGQGTHIVSFVVNAPNGLYFMHVGYYPSNHIEVVSAYGLCDAANPTNCIAPVNGYFIKTNNTRIV DEWSYTGSSFYAPEPITSLNTKYVAPQVTYQNISTNLPPPLLGNSTGIDFQDELDEFFKNVSTSIPNFGS LTQINTTLLDLTYEMLSLQQVVKALNESYIDLKELGNYTYYNKWPWYIWLGFIAGLVALALCVFFILCCTG CGTNCMGKLKCNRCCDRYEEYDLEPHKVHVH	25
Vaccin MERS_subunitate_S2_trimeric_nou (aminoacid)	MIHSVFLLMFLLTPTESDCKLPLGQSLCALPDTPSTLTPRSVRSVPGEMRLASIAFNHPIQVDQLNSSYF KLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQKVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQALHGANLRQDDSVR NLFASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRSARSAIEDLLFDKVTIADPGYMQGYDDCMQQGP ASARDLICAQYVAGYKVLPPLMDVNMEAAYTSSLLGSIAGVGWTAGLSSFAAIPFAQSIFYRLNGVGITQ QVLSENQKLIANKFNQALGAMQTGFTTTNEAFQKVQDAVNNNAQALSKLASELSNTFGAISASIGDIIQR LDVLEQDAQIDRLINGRLTTLNAFVAQQLVRSESAALSAQLAKDKVNECVKAQSKRSGFCGQGTHIVSF VVNAPNGLYFMHVGYYPSNHIEVVSAYGLCDAANPTNCIAPVNGYFIKTNNTRIVDEWSYTGSSFYAPE PITSLNTKYVAPQVTYQNISTNLPPPLLGNSTGIDFQDELDEFFKNVSTSIPNFGSLTQINTTLLDLTYEML	26
	SLQQVVKALNESYIDLKELGNYTYYNKWPDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA	
Izola Al-Hasa_1_2013 (inventar NCBI #AGN70962)		27

Tulpină	Secvenţa de aminoacizi	SEC V ID NR:
	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKTWPRPIDVSKADGIIYPQGRTYSNITITYQ GLFPYQGDHGDMYVYSAGHATGTTPQKLFVANYSQDVKQFANGFVVRIGAAANSTGTVIISPSTSATIR KIYPAFMLGSSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNSYTSFATYHTP ATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEILEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNM FQFATLPVYDTIKYYSIIPHSIRSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLDFSVDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFKRLVFTNCNYNLTKLLSLFS VNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPLSMKSDLSVSSAGPISQFNYKQSFSNPTCLILATVPHNLTTI TKPLKYSYINKCSRLLSDDRTEVPQLVNANQYSPCVSIVPSTVWEDGDYYRKQLSPLEGGGWLVASGS TVAMTEQLQMGFGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQLGNCVEYSLYGVSGRGVFQNCTAVGVR QQRFVYDAYQNLVGYYSDDGNYYCLRACVSVPVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTR SMLKRRDSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDTPSTLTPRSVRSVPGEMRLASIA FNHPIQVDQLNSSYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQKVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQ ALHGANLRQDDSVRNLFASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRSARSAIEDLLFDKVTIADPG YMQGYDDCMQQGPASARDLICAQYVAGYKVLPPLMDVNMEAAYTSSLLGSIAGVGWTAGLSSFAAIPF AQSIFYRLNGVGITQQVLSENQKLIANKFNQALGAMQTGFTTTNEAFRKVQDAVNNNAQALSKLASELS NTFGAISASIGDIIQRLDVLEQDAQIDRLINGRLTTLNAFVAQQLVRSESAALSAQLAKDKVNECVKAQSK RSGFCGQGTHIVSFVVNAPNGLYFMHVGYYPSNHIEVVSAYGLCDAANPTNCIAPVNGYFIKTNNTRIV DEWSYTGSSFYAPEPITSLNTKYVAPHVTYQNISTNLPPPLLGNSTGIDFQDELDEFFKNVSTSIPNFGS LTQINTTLLDLTYEMLSLQQVVKALNESYIDLKELGNYTYYNKWPWYIWLGFIAGLVALALCVFFILCCTG CGTNCMGKLKCNRCCDRYEEYDLEPHKVHVH	
Proteină S de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu UniProtKB - R9UQ53	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKTWPRPIDVSKADGIIYPQGRTYSNITITYQ GLFPYQGDHGDMYVYSAGHATGTTPQKLFVANYSQDVKQFANGFVVRIGAAANSTGTVIISPSTSATIR KIYPAFMLGSSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNSYTSFATYHTP ATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEILEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNM FQFATLPVYDTIKYYSIIPHSIRSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLDFSVDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFKRLVFTNCNYNLTKLLSLFS VNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPLSMKSDLSVSSAGPISQFNYKQSFSNPTCLILATVPHNLTTI TKPLKYSYINKCSRLLSDDRTEVPQLVNANQYSPCVSIVPSTVWEDGDYYRKQLSPLEGGGWLVASGS TVAMTEQLQMGFGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQLGNCVEYSLYGVSGRGVFQNCTAVGVR QQRFVYDAYQNLVGYYSDDGNYYCLRACVSVPVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTR SMLKRRDSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDTPSTLTPRSVRSVPGEMRLASIA FNHPIQVDQLNSSYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQKVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQ ALHGANLRQDDSVRNLFASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRSARSAIEDLLFDKVTIADPG YMQGYDDCMQQGPASARDLICAQYVAGYKVLPPLMDVNMEAAYTSSLLGSIAGVGWTAGLSSFAAIPF AQSIFYRLNGVGITQQVLSENQKLIANKFNQALGAMQTGFTTTNEAFRKVQDAVNNNAQALSKLASELS NTFGAISASIGDIIQRLDVLEQDAQIDRLINGRLTTLNAFVAQQLVRSESAALSAQLAKDKVNECVKAQSK RSGFCGQGTHIVSFVVNAPNGLYFMHVGYYPSNHIEVVSAYGLCDAANPTNCIAPVNGYFIKTNNTRIV DEWSYTGSSFYAPEPITSLNTKYVAPHVTYQNISTNLPPPLLGNSTGIDFQDELDEFFKNVSTSIPNFGS LTQINTTLLDLTYEMLSLQQVVKALNESYIDLKELGNYTYYNKWPWYIWLGFIAGLVALALCVFFILCCTG CGTNCMGKLKCNRCCDRYEEYDLEPHKVHVH	28
Glicoproteină spike din SARS coronavirus (SARS-CoV) uman (coronavirus cu sindrom respirator acut sever) UniProtKB - P59594	MFIFLLFLTLTSGSDLDRCTTFDDVQAPNYTQHTSSMRGVYYPDEIFRSDTLYLTQDLFLPFYSNVTGFH TINHTFGNPVIPFKDGIYFAATEKSNVVRGWVFGSTMNNKSQSVIIINNSTNVVIRACNFELCDNPFFAVS KPMGTQTHTMIFDNAFNCTFEYISDAFSLDVSEKSGNFKHLREFVFKNKDGFLYVYKGYQPIDVVRDLP SGFNTLKPIFKLPLGINITNFRAILTAFSPAQDIWGTSAAAYFVGYLKPTTFMLKYDENGTITDAVDCSQN PLAELKCSVKSFEIDKGIYQTSNFRVVPSGDVVRFPNITNLCPFGEVFNATKFPSVYAWERKKISNCVAD YSVLYNSTFFSTFKCYGVSATKLNDLCFSNVYADSFVVKGDDVRQIAPGQTGVIADYNYKLPDDFMGC VLAWNTRNIDATSTGNYNYKYRYLRHGKLRPFERDISNVPFSPDGKPCTPPALNCYWPLNDYGFYTTT GIGYQPYRVVVLSFELLNAPATVCGPKLSTDLIKNQCVNFNFNGLTGTGVLTPSSKRFQPFQQFGRDVS DFTDSVRDPKTSEILDISPCSFGGVSVITPGTNASSEVAVLYQDVNCTDVSTAIHADQLTPAWRIYSTGN NVFQTQAGCLIGAEHVDTSYECDIPIGAGICASYHTVSLLRSTSQKSIVAYTMSLGADSSIAYSNNTIAIPT NFSISITTEVMPVSMAKTSVDCNMYICGDSTECANLLLQYGSFCTQLNRALSGIAAEQDRNTREVFAQV KQMYKTPTLKYFGGFNFSQILPDPLKPTKRSFIEDLLFNKVTLADAGFMKQYGECLGDINARDLICAQKF NGLTVLPPLLTDDMIAAYTAALVSGTATAGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIA NQFNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDR LITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLH VTYVPSQERNFTTAPAICHEGKAYFPREGVFVFNGTSWFITQRNFFSPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIINN TVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKY	29

Tulpină	Secvenţa de aminoacizi	SEC V ID NR:
	EQYKWPWYVWLGFIAGLIAIVMVTILLCCMTSCCSCLKGACSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT	
Glicoproteină spike din coronavirus uman OC43 (HCoV-OC43) UniProtKB - P36334	MFLILLISLPTAFAVIGDLKCTSDNINDKDTGPPPISTDTVDVTNGLGTYYVLDRVYLNTTLFLNGYYPTSG STYRNMALKGSVLLSRLWFKPPFLSDFINGIFAKVKNTKVIKDRVMYSEFPAITIGSTFVNTSYSVVVQPR TINSTQDGDNKLQGLLEVSVCQYNMCEYPQTICHPNLGNHRKELWHLDTGVVSCLYKRNFTYDVNAD YLYFHFYQEGGTFYAYFTDTGVVTKFLFNVYLGMALSHYYVMPLTCNSKLTLEYWVTPLTSRQYLLAFN QDGIIFNAEDCMSDFMSEIKCKTQSIAPPTGVYELNGYTVQPIADVYRRKPNLPNCNIEAWLNDKSVPSP LNWERKTFSNCNFNMSSLMSFIQADSFTCNNIDAAKIYGMCFSSITIDKFAIPNGRKVDLQLGNLGYLQS FNYRIDTTATSCQLYYNLPAANVSVSRFNPSTWNKRFGFIEDSVFKPRPAGVLTNHDVVYAQHCFKAP KNFCPCKLNGSCVGSGPGKNNGIGTCPAGTNYLTCDNLCTPDPITFTGTYKCPQTKSLVGIGEHCSGL AVKSDYCGGNSCTCRPQAFLGWSADSCLQGDKCNIFANFILHDVNSGLTCSTDLQKANTDIILGVCVNY DLYGILGQGIFVEVNATYYNSWQNLLYDSNGNLYGFRDYIINRTFMIRSCYSGRVSAAFHANSSEPALLF RNIKCNYVFNNSLTRQLQPINYFDSYLGCVVNAYNSTAISVQTCDLTVGSGYCVDYSKNRRSRGAITTG YRFTNFEPFTVNSVNDSLEPVGGLYEIQIPSEFTIGNMVEFIQTSSPKVTIDCAAFVCGDYAACKSQLVE YGSFCDNINAILTEVNELLDTTQLQVANSLMNGVTLSTKLKDGVNFNVDDINFSPVLGCLGSECSKASS RSAIEDLLFDKVKLSDVGFVEAYNNCTGGAEIRDLICVQSYKGIKVLPPLLSENQISGYTLAATSASLFPP WTAAAGVPFYLNVQYRINGLGVTMDVLSQNQKLIANAFNNALYAIQEGFDATNSALVKIQAVVNANAEA LNNLLQQLSNRFGAISASLQEILSRLDALEAEAQIDRLINGRLTALNAYVSQQLSDSTLVKFSAAQAMEK VNECVKSQSSRINFCGNGNHIISLVQNAPYGLYFIHFSYVPTKYVTARVSPGLCIAGDRGIAPKSGYFVN VNNTWMYTGSGYYYPEPITENNVVVMSTCAVNYTKAPYVMLNTSIPNLPDFKEELDQWFKNQTSVAPD LSLDYINVTFLDLQVEMNRLQEAIKVLNQSYINLKDIGTYEYYVKWPWYVWLLICLAGVAMLVLLFFICCC TGCGTSCFKKCGGCCDDYTGYQELVIKTSHDD	30
Glicoproteină spike din coronavirus uman HKU1 (izolat N5) (HCoV-HKU1) UniProtKB - QOZME7	MFLIIFILPTTLAVIGDFNCTNSFINDYNKTIPRISEDVVDVSLGLGTYYVLNRVYLNTTLLFTGYFPKSGAN FRDLALKGSIYLSTLWYKPPFLSDFNNGIFSKVKNTKLYVNNTLYSEFSTIVIGSVFVNTSYTIVVQPHNGI LEITACQYTMCEYPHTVCKSKGSIRNESWHIDSSEPLCLFKKNFTYNVSADWLYFHFYQERGVFYAYYA DVGMPTTFLFSLYLGTILSHYYVMPLTCNAISSNTDNETLEYWVTPLSRRQYLLNFDEHGVITNAVDCSS SFLSEIQCKTQSFAPNTGVYDLSGFTVKPVATVYRRIPNLPDCDIDNWLNNVSVPSPLNWERRIFSNCN FNLSTLLRLVHVDSFSCNNLDKSKIFGSCFNSITVDKFAIPNRRRDDLQLGSSGFLQSSNYKIDISSSCQ LYYSLPLVNVTINNFNPSSWNRRYGFGSFNLSSYDVVYSDHCFSVNSDFCPCADPSVVNSCAKSKPPS AICPAGTKYRHCDLDTTLYVKNWCRCSCLPDPISTYSPNTCPQKKVVVGIGEHCPGLGINEEKCGTQLN HSSCFCSPDAFLGWSFDSCISNNRCNIFSNFIFNGINSGTTCSNDLLYSNTEISTGVCVNYDLYGITGQGI FKEVSAAYYNNWQNLLYDSNGNIIGFKDFLTNKTYTILPCYSGRVSAAFYQNSSSPALLYRNLKCSYVLN NISFISQPFYFDSYLGCVLNAVNLTSYSVSSCDLRMGSGFCIDYALPSSRRKRRGISSPYRFVTFEPFNV SFVNDSVETVGGLFEIQIPTNFTIAGHEEFIQTSSPKVTIDCSAFVCSNYAACHDLLSEYGTFCDNINSILN EVNDLLDITQLQVANALMQGVTLSSNLNTNLHSDVDNIDFKSLLGCLGSQCGSSSRSLLEDLLFNKVKL SDVGFVEAYNNCTGGSEIRDLLCVQSFNGIKVLPPILSETQISGYTTAATVAAMFPPWSAAAGVPFSLNV QYRINGLGVTMDVLNKNQKLIANAFNKALSIQNGFTATNSALAKIQSVVNANAQALNSLLQQLFNKFGA ISSSLQEILSRLDNLEAQVQIDRLINGRLTALNAYVSQQLSDITLIKAGASRAIEKVNECVKSQSPRINFCG NGNHILSLVQNAPYGLLFIHFSYKPTSFKTVLVSPGLCLSGDRGIAPKQGYFIKQNDSWMFTGSSYYYP EPISDKNVVFMNSCSVNFTKAPFIYLNNSIPNLSDFEAELSLWFKNHTSIAPNLTFNSHINATFLDLYYEM NVIGESIKSLNSSFINLKEIGTYEMYVKWPWYIWLLIVILFIFLMILFFICCCTGCGSACFSKCHNCCDEYG GHNDFVIKASHDD	31
SARS_S2_nou	MFIFLLFLTLTSGSDLDRALSGIAAEQDRNTREVFAQVKQMYKTPTLKYFGGFNFSQILPDPLKPTKRSFI EDLLFNKVTLADAGFMKQYGECLGDINARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDDMIAAYTAALVSGTATAGWT FGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQFNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVVNQNA QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATK MSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQERNFTTAPAICHEGKAYFPREGVF VFNGTSWFITQRNFFSPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIINNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDL GDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYVWLGFIAGLIAIVMVTILLCCMT SCCSCLKGACSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT	32
MERS_S2_nou		33

Tulpină	Secvenţa de aminoacizi	SEC V ID NR:
	MIHSVFLLMFLLTPTESDCKLPLGQSLCALPDTPSTLTPRSVRSVPGEMRLASIAFNHPIQVDQLNSSYF KLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQKVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQALHGANLRQDDSVR NLFASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRSARSAIEDLLFDKVTIADPGYMQGYDDCMQQGP ASARDLICAQYVAGYKVLPPLMDVNMEAAYTSSLLGSIAGVGWTAGLSSFAAIPFAQSIFYRLNGVGITQ QVLSENQKLIANKFNQALGAMQTGFTTTNEAFQKVQDAVNNNAQALSKLASELSNTFGAISASIGDIIQR LDVLEQDAQIDRLINGRLTTLNAFVAQQLVRSESAALSAQLAKDKVNECVKAQSKRSGFCGQGTHIVSF VVNAPNGLYFMHVGYYPSNHIEVVSAYGLCDAANPTNCIAPVNGYFIKTNNTRIVDEWSYTGSSFYAPE PITSLNTKYVAPQVTYQNISTNLPPPLLGNSTGIDFQDELDEFFKNVSTSIPNFGSLTQINTTLLDLTYEML SLQQVVKALNESYIDLKELGNYTYYNKWP	
SARS_S2_trimeric_nou	MFIFLLFLTLTSGSDLDRALSGIAAEQDRNTREVFAQVKQMYKTPTLKYFGGFNFSQILPDPLKPTKRSFI EDLLFNKVTLADAGFMKQYGECLGDINARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDDMIAAYTAALVSGTATAGWT FGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQFNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVVNQNA QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATK MSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQERNFTTAPAICHEGKAYFPREGVF VFNGTSWFITQRNFFSPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIINNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDL GDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYVWLGFIAGLIAIVMVTILLCCMT SCCSCLKGACSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT	34

Tabelul 12. Secvenţe de aminoacizi de glicoproteină spike de lungime completă (tulpini de *Homo sapiens*)

Inventar GenBank	Ţară	Data colectării	Data de lansare	Numele virusului
AFY13307	Regatul Unit	2012/09/11	2012112105	Betacoronavirus Anglia 1, genom complet
AFS88936		2012/06/13	2012/09/27	Betacoronavirus uman 2c EMC/2012, genom complet
AGG22542	Regatul Unit	2012/09/19	2013/02/27	Betacoronavirus uman 2c Anglia-Qatar/2012, genom complet
AHY21469	Iordania	2012	2014/05/04	Izolat de betacoronavirus uman 2c Iordania-N3/2012 MG167, genom complet
AGH58717	Iordania	2012/04	2013/03/25	Betacoronavirus uman 2c Iordania -N3/2012, genom complet
AGV08444	Arabia Saudită	2013/05/07	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_12_2013, genom complet
AGV08546	Arabia Saudită	2013/05/11	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_15_2013, genom complet
AGV08535	Arabia Saudită	2013/05/12	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_16_2013, genom complet
AGV08558	Arabia Saudită	2013/05/15	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_17_2013, genom complet
AGV08573	Arabia Saudită	2013/05/23	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_18_2013, genom complet
AGV08480	Arabia	2013/05/23	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din

Inventar GenBank	Țară	Data colectării	Data de lansare	Numele virusului
	Saudită			Orientul Mijlociu Al-Hasa_19_2013, genom complet
AGN70962	Arabia Saudită	2013/05/09	2013/06/10	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_1_2013, genom complet
AGV08492	Arabia Saudită	2013/05/30	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_21_2013, genom complet
AHI48517	Arabia Saudită	2013/05/02	2014/02/06	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_25_2013, genom complet
AGN70951	Arabia Saudită	2013/04/21	2013/06/10	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_2_2013, genom complet
AGN70973	Arabia Saudită	2013/04/22	2013/06/10	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_3_2013, genom complet
AGN70929	Arabia Saudită	2013/05/01	2013/06/10	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Al-Hasa_4_2013, genom complet
AGV08408	Arabia Saudită	2012/06/19	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Bisha_1_2012, genom complet
AGV08467	Arabia Saudită	2013/05/13	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Buraidah_1_2013, genom complet
AID50418	Regatul unit	2013/02/10	2014/06/18	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Anglia/2/2013, genom complet
AJD81451	Regatul unit	2013/02/10	2015/01/18	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Anglia/3/2013, genom complet
AJD81440	Regatul unit	2013/02/13	2015/01/18	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Anglia/4/2013, genom complet
AHB33326	Franța	2013/05/07	2013/12/07	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu FRA/UAE, genom complet
AIZ48760	SUA	2014/06	2014/12/14	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Florida/SUA-2_Arabia Saudită_2014, genom complet
AGV08455	Arabia Saudită	2013/06/04	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hafr_Al-Batin_1_2013, genom complet
AHI48561	Arabia Saudită	2013/08/05	2014/02/06	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hafr-Al-Batin_2_2013, genom complet
AHI48539	Arabia Saudită	2013/08/28	2014/02/06	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hafr-Al-Batin_6_2013, genom complet
AIZ74417	Franța	2013/04/26	2015/03/10	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu-Franța (UAE) - FRA1_1627-2013_BAL_Sanger, genom complet
AIZ74433	Franța	2013/05/07	2015/03/10	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu-Franța -

Inventar GenBank	Țară	Data colectării	Data de lansare	Numele virusului
				FRA2_130569_2013_IS_HTS, genom complet
AIZ74439	Franța	2013/05/07	2015/03/10	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu-Franța -FRA2_130569-2013_InSpu_ Sanger, genom complet
AIZ74450	Franța	2013/05/07	2015/03/10	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu-Franța - FRA2_130569_2013_Isolate_Sanger, genom complet
AKK52602	Arabia Saudită	2015/02/10	2015/06/08	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu/Riyadh_KSA_2959_2015, genom complet
AKK52612	Arabia Saudită	2015/03/01	2015/06/08	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu/Riyadh_KSA_4050_2015, genom complet
AHN10812	Arabia Saudită	2013/11/06	2014/03/24	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Jeddah_1_2013, genom complet
AID55071	Arabia Saudită	2014/04/21	2014/11/12	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Jeddah_C10306/KSA/2014-04-20, genom complet
AID55066	Arabia Saudită	2014	2014/11/12	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Jeddah_C7149/KSA/2014-04-05, genom complet
AID55067	Arabia Saudită	2014	2014/11/12	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Jeddah_C756/KSA/2014-04-03, genom complet
AID55068	Arabia Saudită	2014/04/07	2014/11/12	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Jeddah_C7770/KSA/2014-04-07, genom complet
AID55069	Arabia Saudită	2014/041/12	2014/11/12	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Jeddah_C8826/KSA/2014-04-12, genom complet
AID55070	Arabia Saudită	2014/04/14	2014/11/12	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Jeddah_C9055/KSA/2014-04-14, genom complet
AHE78108	Arabia Saudită	2013/11/05	2014/05/01	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu MERS-CoV-Jeddah-uman-1, genom complet
AKL59401	Coreea de Sud	2015/05/20	2015/06/09	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu MERS-CoV/KOR/KNIH/002_05_2015, genom complet
ALD51904	Tailanda	2015/06/17	2015/07/07	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu MERS-CoV/THA/CU/17_06_2015, genom complet
AID55072	Arabia Saudită	2014/04/15	2014/11/12	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Makkah_C9355/KSA/Makkah/2014-04-15, genom complet
AHC74088	Qatar	2013/10/13	2013/12/23	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Qatar3, genom complet
AHC74098	Qatar	2013/10/17	2013/12/23	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din

Inventar GenBank	Țară	Data colectării	Data de lansare	Numele virusului
				Orientul Mijlociu Qatar4, genom complet
AHI48572	Arabia Saudită	2013/08/15	2014/02/06	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_14_2013, genom complet
AGV08379	Arabia Saudită	2012/10/23	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Ryadh_1_2012, genom complet
AID55073	Arabia Saudită	2014/04/22	2014/11/12	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_2014KSA_683/KSA/2014, genom complet
AGV08584	Arabia Saudită	2012/10/30	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_2_2012, genom complet
AGV08390	Arabia Saudită	2013/02/05	2013/09/17	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_3_2013, genom complet
AHI48605	Arabia Saudită	2013/03/01	2014/02/06	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_4_2013, genom complet
AHI48583	Arabia Saudită	2013/07/02	2014/02/06	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_5_2013, genom complet
AHI48528	Arabia Saudită	2013/07/17	2014/02/06	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Riyadh_9_2013, genom complet
AHI48594	Arabia Saudită	2013/06/12	2014/02/06	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Taif_1_2013, genom complet
AHI48550	Arabia Saudită	2013/06/12	2014/02/06	Izolat de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Wadi-Ad-Dawasir_1_2013, genom complet
AIY60558	Emiratele Arabe Unite	2014/03/07	2014/12/06	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Abu Dhabi/Gayathi_UAE_2_2014, genom complet
AIY60538	Emiratele Arabe Unite	2014/04/10	2014/12/06	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Abu Dhabi_UAE_16_2014, genom complet
AIY60528	Emiratele Arabe Unite	2014/04/10	2014/12/06	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Abu Dhabi_UAE_18_2014, genom complet
AIY60588	Emiratele Arabe Unite	201/04/13	2014/12/06	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Abu Dhabi_UAE_26_2014, genom complet
AIY60548	Emiratele Arabe Unite	2014/04/19	2014/12/06	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Abu Dhabi_UAE_30_2014, genom complet
AIY60568	Emiratele Arabe Unite	2014/04/17	2014/12/06	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Abu Dhabi_UAE_33_2014, genom complet
AIY60518	Emiratele Arabe Unite	2014/04/07	2014/12/06	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Abu Dhabi_UAE_8_2014, genom complet
AIY60578	Emiratele Arabe Unite	2013/11/15	2014/12/06	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Abu Dhabi_UAE_9_2013, genom complet

Inventar GenBank	Țară	Data colectării	Data de lansare	Numele virusului
AKJ80137	China	2015/05/27	2015/06/05	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu ChinaGD01, genom complet
AHZ64057	SUA	2014/05/10	2014/05/14	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Florida/SUA-2_Saudi Arabia_2014, genom complet
AKM76229	Oman	2013/10/28	2015/06/23	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu/Oman_2285_2013, genom complet
AKM76239	Oman	2013/12/28	2015/06/23	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu/Oman_2874_2013, genom complet
AKI29284	Arabia Saudită	2015/01/06	2015/05/27	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu/Riyadh-KSA-2049/2015, genom complet
AKI29265	Arabia Saudită	2015/01/21	2015/05/27	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu/Riyadh-KSA-2343/2015, genom complet
AKI29255	Arabia Saudită	2015/01/21	2015/05/27	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu/Riyadh-KSA-2345/2015, genom complet
AKI29275	Arabia Saudită	2015/01/26	2015/05/27	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu/Riyadh-KSA-2466/2015, genom complet
AKK52582	Arabia Saudită	2015/02/10	2015/06/08	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu HuIRiyadh_KSA 2959_2015, genom complet
AKK52592	Arabia Saudită	2015/03/01	2015/06/08	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Hu/Riyadh_KSA_4050_2015, genom complet
AHZ58501	USA	2014/04/30	2014/05/13	Tulpină de coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu Indiana/USA-1_Arabia Saudită_2014, genom complet
AGN52936	Emiratele Arabe Unite	2013	2013/06/10	Coronavirus al sindromului respirator din Orientul Mijlociu, genom complet

Tabelul 13. Secvențe de acid nucleic MeV *(Exemplu de referință)*

Descriere	Secvență	SECV ID NR:
GC_F_RUJEOLĂ_B3.1 Secvență, NT (5' UTR, ORF, 3' UTR)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAA GAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGGTCTCAAGGTGAACGTCTCTGCCGTATTC ATGGCAGTACTGTTAACTCTCCAAACACCCGCCGGTCAAATTCATTGGGGCAATCTCTCTAAG ATAGGGGTAGTAGGAATAGGAAGTGCAAGCTACAAAGTTATGACTCGTTCCAGCCATCAATCA TTAGTCATAAAATTAATGCCCAATATAACTCTCCTCAATAACTGCACGAGGGTAGAGATTGCA GAATACAGGAGACTACTAAGAACAGTTTTGGAACCAATTAGGGATGCACTTAATGCAATGACC CAGAACATAAGGCCGGTTCAGAGCGTAGCTTCAAGTAGGAGACACAAGAGATTTGCGGGAGT AGTCCTGGCAGGTGCGGCCCTAGGTGTTGCCACAGCTGCTCAGATAACAGCCGGCATTGCA CTTCACCGGTCCATGCTGAACTCTCAGGCCATCGACAATCTGAGAGCGAGCCTGGAAACTAC TAATCAGGCAATTGAGGCAATCAGACAAGCAGGGCAGGAGATGATATTGGCTGTTCAGGGTG TCCAAGACTACATCAATAATGAGCTGATACCGTCTATGAACCAGCTATCTTGTGATCTAATCG GTCAGAAGCTCGGGCTCAAATTGCTTAGATACTATACAGAAATCCTGTCATTATTTGGCCCCA GCCTACGGGACCCCATATCTGCGGAGATATCTATCCAGGCTTTGAGTTATGCACTTGGAGGA GATATCAATAAGGTGTTAGAAAAGCTCGGATACAGTGGAGGCGATTTACTAGGCATCTTAGAG AGCAGAGGAATAAAGGCTCGGATAACTCACGTCGACACAGAGTCCTACTTCATAGTCCTCAG TATAGCCTATCCGACGCTGTCCGAGATTAAGGGGGTGATTGTCCACCGGCTAGAGGGGGTCT CGTACAACATAGGCTCTCAAGAGTGGTATACCACTGTGCCCAAGTATGTTGCAACCCAAGGG TACCTTATCTCGAATTTTGATGAGTCATCATGTACTTTCATGCCAGAGGGGACTGTGTGCAGC CAAAATGCCTTGTACCCGATGAGTCCTCTGCTCCAAGAATGCCTCCGGGGGTCCACCAAGTC CTGTGCTCGTACACTCGTATCCGGGTCTTTTGGGAACCGGTTCATTTTATCACAAGGGAACCT AATAGCCAATTGTGCATCAATTCTTTGTAAGTGTTACACAACAGGTACGATTATTAATCAAGAC CCTGACAAGATCCTAACATACATTGCTGCCGATCGCTGCCCGGTAGTCGAGGTGAACGGCGT	35

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
Lungimea secvenţei: 1864		
GC_F_RUJEOLĂ_B3.1 Secvenţă ORF, NT	ATGGGTCTCAAGGTGAACGTCTCTGCCGTATTCATGGCAGTACTGTTAACTCTCCAAACACCC GCCGGTCAAATTCATTGGGGCAATCTCTCTAAGATAGGGGTAGTAGGAATAGGAAGTGCAAG CTACAAAGTTATGACTCGTTCCAGCCATCAATCATTAGTCATAAAATTAATGCCCAATATAACT CTCCTCAATAACTGCACGAGGGTAGAGATTGCAGAATACAGGAGACTACTAAGAACAGTTTTG GAACCAATTAGGGATGCACTTAATGCAATGACCCAGAACATAAGGCCGGTTCAGAGCGTAGC TTCAAGTAGGAGACACAAGAGATTTGCGGGAGTAGTCCTGGCAGGTGCGGCCCTAGGTGTT GCCACAGCTGCTCAGATAACAGCCGGCATTGCACTTCACCGGTCCATGCTGAACTCTCAGGC CATCGACAATCTGAGAGCGAGCCTGGAAACTACTAATCAGGCAATTGAGGCAATCAGACAAG CAGGGCAGGAGATGATATTGGCTGTTCAGGGTGTCCAAGACTACATCAATAATGAGCTGATA CCGTCTATGAACCAGCTATCTTGTGATCTAATCGGTCAGAAGCTCGGGCTCAAATTGCTTAGA TACTATACAGAAATCCTGTCATTATTTGGCCCCAGCCTACGGGACCCCATATCTGCGGAGATA TCTATCCAGGCTTTGAGTTATGCACTTGGAGGAGATATCAATAAGGTGTTAGAAAAGCTCGGA TACAGTGGAGGCGATTTACTAGGCATCTTAGAGAGCAGAGGAATAAAGGCTCGGATAACTCA CGTCGACACAGAGTCCTACTTCATAGTCCTCAGTATAGCCTATCCGACGCTGTCCGAGATTAA GGGGGTGATTGTCCACCGGCTAGAGGGGGTCTCGTACAACATAGGCTCTCAAGAGTGGTAT ACCACTGTGCCCAAGTATGTTGCAACCCAAGGGTACCTTATCTCGAATTTTGATGAGTCATCA TGTACTTTCATGCCAGAGGGGACTGTGTGCAGCCAAAATGCCTTGTACCCGATGAGTCCTCT GCTCCAAGAATGCCTCCGGGGGTCCACCAAGTCCTGTGCTCGTACACTCGTATCCGGGTCTT TTGGGAACCGGTTCATTTTATCACAAGGGAACCTAATAGCCAATTGTGCATCAATTCTTTGTAA GTGTTACACAACAGGTACGATTATTAATCAAGACCCTGACAAGATCCTAACATACATTGCTGC CGATCGCTGCCGGTAGTCGAGGTGAACGGCGTGACCATCCAAGTCGGGAGCAGGAGGTAT	36
	CCAGACGCTGTGTACTTGCACAGAATTGACCTCGGTCCTCCCATATCATTGGAGAGGTTGGA CGTAGGGACAAATCTGGGGAATGCAATTGCCAAATTGGAGGATGCCAAGGAATTGTTGGAAT CATCGGACCAGATATTGAGAAGTATGAAAGGTTTATCGAGCACTAGCATAGTCTACATCCTGA TTGCAGTGTGTCTTGGAGGGTTGATAGGGATCCCCACTTTAATATGTTGCTGCAGGGGGCGT TGTAACAAAAAGGGAGAACAAGTTGGTATGTCAAGACCAGGCCTAAAGCCTGACCTTACAGG AACATCAAAATCCTATGTAAGATCGCTTTGA	
GC_F_MEASLES_B3.1 Secvenţă de ARNm (presupune coada T100) Lungimea secvenţei ARNm: 1925	G'GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGGTCTCAAGG TGAACGTCTCTGCCGTATTCATGGCAGTACTGTTAACTCTCCAAACACCCGCCGGTCAAATTC ATTGGGGCAATCTCTCTAAGATAGGGGTAGTAGGAATAGGAAGTGCAAGCTACAAAGTTATG ACTCGTTCCAGCCATCAATCATTAGTCATAAAATTAATGCCCAATATAACTCTCCTCAATAACT GCACGAGGGTAGAGATTGCAGAATACAGGAGACTACTAAGAACAGTTTTGGAACCAATTAGG GATGCACTTAATGCAATGACCCAGAACATAAGGCCGGTTCAGAGCGTAGCTTCAAGTAGGAG ACACAAGAGATTTGCGGGAGTAGTCCTGGCAGGTGCGGCCCTAGGTGTTGCCACAGCTGCT CAGATAACAGCCGGCATTGCACTTCACCGGTCCATGCTGAACTCTCAGGCCATCGACAATCT GAGAGCGAGCCTGGAAACTACTAATCAGGCAATTGAGGCAATCAGACAAGCAGGGCAGGAG ATGATATTGGCTGTTCAGGGTGTCCAAGACTACATCAATAATGAGCTGATACCGTCTATGAAC CAGCTATCTTGTGATCTAATCGGTCAGAAGCTCGGGCTCAAATTGCTTAGATACTATACAGAA ATCCTGTCATTATTTGGCCCCAGCCTACGGGACCCCATATCTGCGGAGATATCTATCCAGGCT TTGAGTTATGCACTTGGAGGAGATATCAATAAGGTGTTAGAAAAGCTCGGATACAGTGGAGG CGATTTACTAGGCATCTTAGAGAGCAGAGGAATAAAGGCTCGGATAACTCACGTCGACACAG AGTCCTACTTCATAGTCCTCAGTATAGCCTATCCGACGCTGTCCGAGATTAAGGGGGTGATTG TCCACCGGCTAGAGGGGGTCTCGTACAACATAGGCTCTCAAGAGTGGTATACCACTGTGCCC AAGTATGTTGCAACCCAAGGGTACCTTATCTCGAATTTTGATGAGTCATCATGTACTTTCATGC CAGAGGGGACTGTGTGCAGCCAAAATGCCTTGTACCCGATGAGTCCTCTGCTCCAAGAATGC CTCCGGGGGTCCACCAAGTCCTGTGCTCGTACACTCGTATCCGGGTCTTTTGGGAACCGGTT CATTTTATCACAAGGGAACCTAATAGCCAATTGTGCATCAATTCTTTGTAAGTGTTACACAACA GGTACGATTATTAATCAAGACCCTGACAAGATCCTAACATACATTGCTGCCGATCGCTGCCCG GTAGTCGAGGTGAACGGCGTGACCATCCAAGTCGGGAGCAGGAGGTATCCAGACGCTGTGT ACTTGCACAGAATTGACCTCGGTCCTCCCATATCATTGGAGAGGTTGGACGTAGGGACAAAT CTGGGGAATGCAATTGCCAAATTGGAGGATGCCAAGGAATTGTTGGAATCATCGGACCAGAT ATTGAGAAGTATGAAAGGTTTATCGAGCACTAGCATAGTCTACATCCTGATTGCAGTGTGTCT TGGAGGGTTGATAGGGATCCCCACTTTAATATGTTGCTGCAGGGGGCGTTGTAACAAAAAGG GAGAACAAGTTGGTATGTCAAGACCAGGCCTAAAGCCTGACCTTACAGGAACATCAAAATCCT ATGTAAGATCGCTTTGATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAAGCTTCTTGCCCCTTGG GCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCTAG	37
GC_F_RUJEOLĂ_D8 Secvenţă, NT (5' UTR, ORF, 3'	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAA GAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGGTCTCAAGGTGAACGTCTCTGTCATATTCA TGGCAGTACTGTTAACTCTTCAAACACCCACCGGTCAAATCCATTGGGGCAATCTCTCTAAGA TAGGGGTGGTAGGGGTAGGAAGTGCAAGCTACAAAGTTATGACTCGTTCCAGCCATCAATCA TTAGTCATAAAGTTAATGCCCAATATAACTCTCCTCAACAATTGCACGAGGGTAGGGATTGCA GAATACAGGAGACTACTGAGAACAGTTCTGGAACCAATTAGAGATGCACTTAATGCAATGACC CAGAATATAAGACCGGTTCAGAGTGTAGCTTCAAGTAGGAGACACAAGAGATTTGCGGGAGT TGTCCTGGCAGGTGCGGCCCTAGGCGTTGCCACAGCTGCTCAAATAACAGCCGGTATTGCA CTTCACCAGTCCATGCTGAACTCTCAAGCCATCGACAATCTGAGAGCGAGCCTAGAAACTACT AATCAGGCAATTGAGGCAATCAGACAAGCAGGGCAGGAGATGATATTGGCTGTTCAGGGTGT	38

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
UTR)		
Lungimea secvenţei: 1864		
	CTGACAAGATCCTAACATACATTGCTGCCGATCACTGCCCGGTGGTCGAGGTGAATGGCGTG ACCATCCAAGTCGGGAGCAGGAGGTATCCGGACGCTGTGTACTTGCACAGGATTGACCTCG GTCCTCCCATATCTTTGGAGAGGTTGGACGTAGGGACAAATCTGGGGAATGCAATTGCTAAG TTGGAGGATGCCAAGGAATTGTTGGAGTCATCGGACCAGATATTGAGGAGTATGAAAGGTTT ATCGAGCACTAGTATAGTTTACATCCTGATTGCAGTGTGTCTTGGAGGATTGATAGGGATCCC CGCTTTAATATGTTGCTGCAGGGGGCGTTGTAACAAGAAGGGAGAACAAGTTGGTATGTCAA GACCAGGCCTAAAGCCTGATCTTACAGGAACATCAAAATCCTATGTAAGGTCACTCTGATGAT AATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAAGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCT CCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC	
GC_F_RUJEOLĂ_D8 Secvenţă ORF, NT	ATGGGTCTCAAGGTGAACGTCTCTGTCATATTCATGGCAGTACTGTTAACTCTTCAAACACCC ACCGGTCAAATCCATTGGGGCAATCTCTCTAAGATAGGGGTGGTAGGGGTAGGAAGTGCAAG CTACAAAGTTATGACTCGTTCCAGCCATCAATCATTAGTCATAAAGTTAATGCCCAATATAACT CTCCTCAACAATTGCACGAGGGTAGGGATTGCAGAATACAGGAGACTACTGAGAACAGTTCT GGAACCAATTAGAGATGCACTTAATGCAATGACCCAGAATATAAGACCGGTTCAGAGTGTAGC TTCAAGTAGGAGACACAAGAGATTTGCGGGAGTTGTCCTGGCAGGTGCGGCCCTAGGCGTT GCCACAGCTGCTCAAATAACAGCCGGTATTGCACTTCACCAGTCCATGCTGAACTCTCAAGC CATCGACAATCTGAGAGCGAGCCTAGAAACTACTAATCAGGCAATTGAGGCAATCAGACAAG CAGGGCAGGAGATGATATTGGCTGTTCAGGGTGTCCAAGACTACATCAATAATGAGCTGATA CCGTCTATGAATCAACTATCTTGTGATTTAATCGGCCAGAAGCTAGGGCTCAAATTGCTCAGA TACTATACAGAAATCCTGTCATTATTTGGCCCCAGCTTACGGGACCCCATATCTGCGGAGATA TCTATCCAGGCTTTGAGCTATGCGCTTGGAGGAGATATCAATAAGGTGTTGGAAAAGCTCGG ATACAGTGGAGGTGATCTACTGGGCATCTTAGAGAGCAGAGGAATAAAGGCCCGGATAACTC ACGTCGACACAGAGTCCTACTTCATTGTACTCAGTATAGCCTATCCGACGCTATCCGAGATTA AGGGGGTGATTGTCCACCGGCTAGAGGGGGTCTCGTACAACATAGGCTCTCAAGAGTGGTA TACCACTGTGCCCAAGTATGTTGCAACCCAAGGGTACCTTATCTCGAATTTTGATGAGTCATC ATGCACTTTCATGCCAGAGGGGACTGTGTGCAGCCAGAATGCCTTGTACCCGATGAGTCCTC TGCTCCAAGAATGCCTCCGGGGGTCCACTAAGTCCTGTGCTCGTACACTCGTATCCGGGTCT TTCGGGAACCGGTTCATTTATCACAGGGGAACCTAATAGCCAATTGTGCATCAATCCTTTGC AAGTGTTACACAACAGGAACAATCATTAATCAAGACCCTGACAAGATCCTAACATACATTGCT GCCGATCACTGCCCGGTGGTCGAGGTGAATGGCGTGACCATCCAAGTCGGGAGCAGGAGGT ATCCGGACGCTGTGTACTTGCACAGGATTGACCTCGGTCCTCCCATATCTTTGGAGAGGTTG GACGTAGGGACAAATCTGGGGAATGCAATTGCTAAGTTGGAGGATGCCAAGGAATTGTTGGA GTCATCGGACCAGATATTGAGGAGTATGAAAGGTTTATCGAGCACTAGTATAGTTTACATCCT GATTGCAGTGTGTCTTGGAGGATTGATAGGGATCCCCGCTTTAATATGTTGCTGCAGGGGGC GTTGTAACAAGAAGGGAGAACAAGTTGGTATGTCAAGACCAGGCCTAAAGCCTGATCTTACA GGAACATCAAAATCCTATGTAAGGTCACTCTGA	39
GC_F_RUJEOLĂ_D8 Secvenţă ARNm (presupune Coada T100)	G'GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGGTCTCAAGG TGAACGTCTCTGTCATATTCATGGCAGTACTGTTAACTCTTCAAACACCCACCGGTCAAATCC ATTGGGGCAATCTCTCTAAGATAGGGGTGGTAGGGGTAGGAAGTGCAAGCTACAAAGTTATG ACTCGTTCCAGCCATCAATCATTAGTCATAAAGTTAATGCCCAATATAACTCTCCTCAACAATT GCACGAGGGTAGGGATTGCAGAATACAGGAGACTACTGAGAACAGTTCTGGAACCAATTAGA GATGCACTTAATGCAATGACCCAGAATATAAGACCGGTTCAGAGTGTAGCTTCAAGTAGGAGA CACAAGAGATTTGCGGGAGTTGTCCTGGCAGGTGCGGCCCTAGGCGTTGCCACAGCTGCTC AAATAACAGCCGGTATTGCACTTCACCAGTCCATGCTGAACTCTCAAGCCATCGACAATCTGA GAGCGAGCCTAGAAACTACTAATCAGGCAATTGAGGCAATCAGACAAGCAGGGCAGGAGAT GATATTGGCTGTTCAGGGTGTCCAAGACTACATCAATAATGAGCTGATACCGTCTATGAATCA ACTATCTTGTGATTTAATCGGCCAGAAGCTAGGGCTCAAATTGCTCAGATACTATACAGAAAT CCTGTCATTATTTGGCCCCAGCTTACGGGACCCCATATCTGCGGAGATATCTATCCAGGCTTT GAGCTATGCGCTTGGAGGAGATATCAATAAGGTGTTGGAAAAGCTCGGATACAGTGGAGGTG ATCTACTGGGCATCTTAGAGAGCAGAGGAATAAAGGCCCGGATAACTCACGTCGACACAGAG TCCTACTTCATTGTACTCAGTATAGCCTATCCGACGCTATCCGAGATTAAGGGGGTGATTGTC CACCGGCTAGAGGGGGTCTCGTACAACATAGGCTCTCAAGAGTGGTATACCACTGTGCCCAA GTATGTTGCAACCCAAGGGTACCTTATCTCGAATTTTGATGAGTCATCATGCACTTTCATGCCA GAGGGGACTGTGTGCAGCCAGAATGCCTTGTACCCGATGAGTCCTCTGCTCCAAGAATGCCT CCGGGGGTCCACTAAGTCCTGTGCTCGTACACTCGTATCCGGGTCTTTCGGGAACCGGTTCA TTTTATCACAGGGGAACCTAATAGCCAATTGTGCATCAATCCTTTGCAAGTGTTACACAACAG GAACAATCATTAATCAAGACCCTGACAAGATCCTAACATACATTGCTGCCGATCACTGCCCGG TGGTCGAGGTGAATGGCGTGACCATCCAAGTCGGGAGCAGGAGGTATCCGGACGCTGTGTA	40

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
Lungimea secvenţei: 1925		
	CTTGCACAGGATTGACCTCGGTCCTCCCATATCTTTGGAGAGGTTGGACGTAGGGACAAATC TGGGGAATGCAATTGCTAAGTTGGAGGATGCCAAGGAATTGTTGGAGTCATCGGACCAGATA TTGAGGAGTATGAAAGGTTTATCGAGCACTAGTATAGTTTACATCCTGATTGCAGTGTGTCTT GGAGGATTGATAGGGATCCCCGCTTTAATATGTTGCTGCAGGGGGCGTTGTAACAAGAAGGG AGAACAAGTTGGTATGTCAAGACCAGGCCTAAAGCCTGATCTTACAGGAACATCAAAATCCTA TGTAAGGTCACTCTGATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAAGCTTCTTGCCCCTTGGG CCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCT GAGTGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCTAG	
GC_H_RUJEOLĂ_B3 Secvenţă, NT (5' UTR, ORF, 3' UTR) Lungimea secvenţei: 2065	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAA GAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGTCACCGCAACGAGACCGGATAAATGCCTTC TACAAAGATAACCCTTATCCCAAGGGAAGTAGGATAGTTATTAACAGAGAACATCTTATGATTG ACAGACCCTATGTTCTGCTGGCTGTTCTGTTCGTCATGTTTCTGAGCTTGATCGGATTGCTGG CAATTGCAGGCATTAGACTTCATCGGGCAGCCATCTACACCGCGGAGATCCATAAAAGCCTC AGTACCAATCTGGATGTGACTAACTCCATCGAGCATCAGGTCAAGGACGTGCTGACACCACT CTTTAAAATCATCGGGGATGAAGTGGGCCTGAGAACACCTCAGAGATTCACTGACCTAGTGA AATTCATCTCGGACAAGATTAAATTCCTTAATCCGGATAGGGAGTACGACTTCAGAGATCTCA CTTGGTGCATCAACCCGCCAGAGAGGATCAAACTAGATTATGATCAATACTGTGCAGATGTG GCTGCTGAAGAGCTCATGAATGCATTGGTGAACTCAACTCTACTGGAGACCAGAACAACCAC TCAGTTCCTAGCTGTCTCAAAGGGAAACTGCTCAGGGCCCACTACAATCAGAGGTCAATTCTC AAACATGTCGCTGTCCTTGTTGGACTTGTACTTAGGTCGAGGTTACAATGTGTCATCTATAGT CACTATGACATCCCAGGGAATGTATGGGGGAACCTACCTAGTTGAAAAGCCTAATCTGAACA GCAAAGGGTCAGAGTTGTCACAACTGAGCATGTACCGAGTGTTTGAAGTAGGTGTGATCAGA AACCCGGGTTTGGGGGCTCCGGTGTTCCATATGACAAACTATTTTGAGCAACCAGTCAGTAAT GGTCTCGGCAACTGTATGGTGGCTTTGGGGGAGCTCAAACTCGCAGCCCTTTGTCACGGGG ACGATTCTATCATAATTCCCTATCAGGGATCAGGGAAAGGTGTCAGCTTCCAGCTCGTCAAGC TGGGTGTCTGGAAATCCCCAACCGACATGCAATCCTGGGTCCCCTTATCAACGGATGATCCA GTGGTAGACAGGCTTTACCTCTCATCTCACAGAGGTGTCATCGCTGACAATCAAGCAAAATG GGCTGTCCCGACAACACGAACAGATGACAAGTTGCGAATGGAGACATGCTTCCAGCAGGCG TGTAAAGGTAAAATCCAAGCACTCTGCGAGAATCCCGAGTGGGTACCATTGAAGGATAACAG GATTCCTTCATACGGGGTCCTGTCTGTTGATCTGAGTCTGACGGTTGAGCTTAAAATCAAAAT TGCTTCGGGATTCGGGCCATTGATCACACACGGCTCAGGGATGGACCTATACAAATCCAACT GCAACAATGTGTATTGGCTGACTATTCCGCCAATGAGAAATCTAGCCTTAGGCGTAATCAACA CATTGGAGTGGATACCGAGATTCAAGGTTAGTCCCAACCTCTTCACTGTCCCAATTAAGGAAG CAGGCGAAGACTGCCATGCCCCAACATACCTACCTGCGGAGGTGGACGGTGATGTCAAACT CAGTTCCAACCTGGTGATTCTACCTGGTCAAGATCTCCAATATGTTTTGGCAACCTACGATAC CTCCAGGGTTGAGCATGCTGTGGTTTATTACGTTTACAGCCCAAGCCGCTCATTTTCTTACTTT TATCCTTTTAGGTTGCCTATAAAGGGGGTCCCAATCGAACTACAAGTGGAATGCTTCACATGG GATCAAAAACTCTGGTGCCGTCACTTCTGTGTGCTTGCGGACTCAGAATCCGGTGGACTTAT CACTCACTCTGGGATGGTGGGCATGGGAGTCAGCTGCACAGCTACCCGGGAAGATGGAACC AATCGCAGATAATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAAGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGT GGGCGGC	41
GC_H_RUJEOLĂ_B3 Secvenţă ORF, NT	ATGTCACCGCAACGAGACCGGATAAATGCCTTCTACAAAGATAACCCTTATCCCAAGGGAAGT AGGATAGTTATTAACAGAGAACATCTTATGATTGACAGACCCTATGTTCTGCTGGCTGTTCTGT TCGTCATGTTTCTGAGCTTGATCGGATTGCTGGCAATTGCAGGCATTAGACTTCATCGGGCAG CCATCTACACCGCGGAGATCCATAAAAGCCTCAGTACCAATCTGGATGTGACTAACTCCATCG AGCATCAGGTCAAGGACGTGCTGACACCACTCTTTAAAATCATCGGGGATGAAGTGGGCCTG AGAACACCTCAGAGATTCACTGACCTAGTGAAATTCATCTCGGACAAGATTAAATTCCTTAATC CGGATAGGGAGTACGACTTCAGAGATCTCACTTGGTGCATCAACCCGCCAGAGAGGATCAAA CTAGATTATGATCAATACTGTGCAGATGTGGCTGCTGAAGAGCTCATGAATGCATTGGTGAAC TCAACTCTACTGGAGACCAGAACAACCACTCAGTTCCTAGCTGTCTCAAAGGGAAACTGCTCA GGGCCCACTACAATCAGAGGTCAATTCTCAAACATGTCGCTGTCCTTGTTGGACTTGTACTTA GGTCGAGGTTACAATGTGTCATCTATAGTCACTATGACATCCCAGGGAATGTATGGGGGAAC CTACCTAGTTGAAAAGCCTAATCTGAACAGCAAAGGGTCAGAGTTGTCACAACTGAGCATGTA CCGAGTGTTTGAAGTAGGTGTGATCAGAAACCCGGGTTTGGGGGCTCCGGTGTTCCATATGA CAAACTATTTTGAGCAACCAGTCAGTAATGGTCTCGGCAACTGTATGGTGGCTTTGGGGGAG CTCAAACTCGCAGCCCTTTGTCACGGGGACGATTCTATCATAATTCCCTATCAGGGATCAGG	42

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	GAAAGGTGTCAGCTTCCAGCTCGTCAAGCTGGGTGTCTGGAAATCCCCAACCGACATGCAAT CCTGGGTCCCCTTATCAACGGATGATCCAGTGGTAGACAGGCTTTACCTCTCATCTCACAGA GGTGTCATCGCTGACAATCAAGCAAAATGGGCTGTCCCGACAACACGAACAGATGACAAGTT GCGAATGGAGACATGCTTCCAGCAGGCGTGTAAAGGTAAAATCCAAGCACTCTGCGAGAATC CCGAGTGGGTACCATTGAAGGATAACAGGATTCCTTCATACGGGGTCCTGTCTGTTGATCTG AGTCTGACGGTTGAGCTTAAAATCAAAATTGCTTCGGGATTCGGGCCATTGATCACACACGG CTCAGGGATGGACCTATACAAATCCAACTGCAACAATGTGTATTGGCTGACTATTCCGCCAAT GAGAAATCTAGCCTTAGGCGTAATCAACACATTGGAGTGGATACCGAGATTCAAGGTTAGTCC CAACCTCTTCACTGTCCCAATTAAGGAAGCAGGCGAAGACTGCCATGCCCCAACATACCTAC CTGCGGAGGTGGACGGTGATGTCAAACTCAGTTCCAACCTGGTGATTCTACCTGGTCAAGAT CTCCAATATGTTTTGGCAACCTACGATACCTCCAGGGTTGAGCATGCTGTGGTTTATTACGTT TACAGCCCAAGCCGCTCATTTTCTTACTTTTATCCTTTTAGGTTGCCTATAAAGGGGGTCCCAA TCGAACTACAAGTGGAATGCTTCACATGGGATCAAAAACTCTGGTGCCGTCACTTCTGTGTGC TTGCGGACTCAGAATCCGGTGGACTTATCACTCACTCTGGGATGGTGGGCATGGGAGTCAGC TGCACAGCTACCCGGGAAGATGGAACCAATCGCAGATAA	
GC_H_RUJEOLĂ_B3 Secvenţă ARNm (presupune Coada T100) Lungimea secvenţei: 2126	GTGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGTCACCGCAAC GAGACCGGATAAATGCCTTCTACAAAGATAACCCTTATCCCAAGGGAAGTAGGATAGTTATTA ACAGAGAACATCTTATGATTGACAGACCCTATGTTCTGCTGGCTGTTCTGTTCGTCATGTTTCT GAGCTTGATCGGATTGCTGGCAATTGCAGGCATTAGACTTCATCGGGCAGCCATCTACACCG CGGAGATCCATAAAAGCCTCAGTACCAATCTGGATGTGACTAACTCCATCGAGCATCAGGTC AAGGACGTGCTGACACCACTCTTTAAAATCATCGGGGATGAAGTGGGCCTGAGAACACCTCA GAGATTCACTGACCTAGTGAAATTCATCTCGGACAAGATTAAATTCCTTAATCCGGATAGGGA GTACGACTTCAGAGATCTCACTTGGTGCATCAACCCGCCAGAGAGGATCAAACTAGATTATGA TCAATACTGTGCAGATGTGGCTGCTGAAGAGCTCATGAATGCATTGGTGAACTCAACTCTACT GGAGACCAGAACAACCACTCAGTTCCTAGCTGTCTCAAAGGGAAACTGCTCAGGGCCCACTA CAATCAGAGGTCAATTCTCAAACATGTCGCTGTCCTTGTTGGACTTGTACTTAGGTCGAGGTT ACAATGTGTCATCTATAGTCACTATGACATCCCAGGGAATGTATGGGGGAACCTACCTAGTTG AAAAGCCTAATCTGAACAGCAAAGGGTCAGAGTTGTCACAACTGAGCATGTACCGAGTGTTT GAAGTAGGTGTGATCAGAAACCCGGGTTTGGGGGCTCCGGTGTTCCATATGACAAACTATTT TGAGCAACCAGTCAGTAATGGTCTCGGCAACTGTATGGTGGCTTTGGGGGAGCTCAAACTCG CAGCCCTTTGTCACGGGGACGATTCTATCATAATTCCCTATCAGGGATCAGGGAAAGGTGTC AGCTTCCAGCTCGTCAAGCTGGGTGTCTGGAAATCCCCAACCGACATGCAATCCTGGGTCCC CTTATCAACGGATGATCCAGTGGTAGACAGGCTTTACCTCTCATCTCACAGAGGTGTCATCGC TGACAATCAAGCAAAATGGGCTGTCCCGACAACACGAACAGATGACAAGTTGCGAATGGAGA CATGCTTCCAGCAGGCGTGTAAAGGTAAAATCCAAGCACTCTGCGAGAATCCCGAGTGGGTA CCATTGAAGGATAACAGGATTCCTTCATACGGGGTCCTGTCTGTTGATCTGAGTCTGACGGTT GAGCTTAAAATCAAAATTGCTTCGGGATTCGGGCCATTGATCACACACGGCTCAGGGATGGA CCTATACAAATCCAACTGCAACAATGTGTATTGGCTGACTATTCCGCCAATGAGAAATCTAGC CTTAGGCGTAATCAACACATTGGAGTGGATACCGAGATTCAAGGTTAGTCCCAACCTCTTCAC TGTCCCAATTAAGGAAGCAGGCGAAGACTGCCATGCCCCAACATACCTACCTGCGGAGGTG GACGGTGATGTCAAACTCAGTTCCAACCTGGTGATTCTACCTGGTCAAGATCTCCAATATGTT TTGGCAACCTACGATACCTCCAGGGTTGAGCATGCTGTGGTTTATTACGTTTACAGCCCAAGC CGCTCATTTTCTTACTTTTATCCTTTTAGGTTGCCTATAAAGGGGGTCCCAATCGAACTACAAG TGGAATGCTTCACATGGGATCAAAAACTCTGGTGCCGTCACTTCTGTGTGCTTGCGGACTCA GAATCCGGTGGACTTATCACTCACTCTGGGATGGTGGGCATGGGAGTCAGCTGCACAGCTAC CCGGGAAGATGGAACCAATCGCAGATAATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAAGCTTC TTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTT TGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCTAG	43
GC_H_RUJEOLĂ_D8 Secvenţă, NT (5' UTR, ORF, 3' UTR) Lungimea secvenţei: 2065	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAA GAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGTCACCACAACGAGACCGGATAAATGCCTTC TACAAAGACAACCCCCATCCTAAGGGAAGTAGGATAGTTATTAACAGAGAACATCTTATGATT GATAGACCTTATGTTTTGCTGGCTGTTCTATTCGTCATGTTTCTGAGCTTGATCGGGTTGCTA GCCATTGCAGGCATTAGACTTCATCGGGCAGCCATCTACACCGCAGAGATCCATAAAAGCCT CAGCACCAATCTGGATGTAACTAACTCAATCGAGCATCAGGTTAAGGACGTGCTGACACCAC TCTTCAAGATCATCGGTGATGAAGTGGGCTTGAGGACACCTCAGAGATTCACTGACCTAGTG AAGTTCATCTCTGACAAGATTAAATTCCTTAATCCGGACAGGGAATACGACTTCAGAGATCTC ACTTGGTGTATCAACCCGCCAGAGAGAATCAAATTGGATTATGATCAATACTGTGCAGATGTG	44

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	GCTGCTGAAGAACTCATGAATGCATTGGTGAACTCAACTCTACTGGAGACCAGGGCAACCAA TCAGTTCCTAGCTGTCTCAAAGGGAAACTGCTCAGGGCCCACTACAATCAGAGGCCAATTCT CAAACATGTCGCTGTCCCTGTTGGACTTGTATTTAAGTCGAGGTTACAATGTGTCATCTATAGT CACTATGACATCCCAGGGAATGTACGGGGGAACTTACCTAGTGGAAAAGCCTAATCTGAGCA GCAAAGGGTCAGAGTTGTCACAACTGAGCATGCACCGAGTGTTTGAAGTAGGTGTTATCAGA AATCCGGGTTTGGGGGCTCCGGTATTCCATATGACAAACTATCTTGAGCAACCAGTCAGTAAT GATTTCAGCAACTGCATGGTGGCTTTGGGGGAGCTCAAGTTCGCAGCCCTCTGTCACAGGGA AGATTCTATCACAATTCCCTATCAGGGATCAGGGAAAGGTGTCAGCTTCCAGCTTGTCAAGCT AGGTGTCTGGAAATCCCCAACCGACATGCAATCCTGGGTCCCCCTATCAACGGATGATCCAG TGATAGACAGGCTTTACCTCTCATCTCACAGAGGCGTTATCGCTGACAATCAAGCAAAATGGG CTGTCCCGACAACACGGACAGATGACAAGTTGCGAATGGAGACATGCTTCCAGCAGGCGTGT AAGGGTAAAATCCAAGCACTTTGCGAGAATCCCGAGTGGACACCATTGAAGGATAACAGGAT TCCTTCATACGGGGTCTTGTCTGTTGATCTGAGTCTGACAGTTGAGCTTAAAATCAAAATTGTT TCAGGATTCGGGCCATTGATCACACACGGTTCAGGGATGGACCTATACAAATCCAACCACAA CAATATGTATTGGCTGACTATCCCGCCAATGAAGAACCTGGCCTTAGGTGTAATCAACACATT GGAGTGGATACCGAGATTCAAGGTTAGTCCCAACCTCTTCACTGTTCCAATTAAGGAAGCAG GCGAGGACTGCCATGCCCCAACATACCTACCTGCGGAGGTGGATGGTGATGTCAAACTCAGT TCCAATCTGGTGATTCTACCTGGTCAAGATCTCCAATATGTTCTGGCAACCTACGATACTTCCA GAGTTGAACATGCTGTAGTTTATTACGTTTACAGCCCAAGCCGCTCATTTTCTTACTTTTATCC TTTTAGGTTGCCTGTAAGGGGGGTCCCCATTGAATTACAAGTGGAATGCTTCACATGGGACC AAAAACTCTGGTGCCGTCACTTCTGTGTGCTTGCGGACTCAGAATCTGGTGGACATATCACTC ACTCTGGGATGGTGGGCATGGGAGTCAGCTGCACAGCCACTCGGGAAGATGGAACCAGCCG CAGATAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAAGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCC AGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCG GC	
GC_H_RUJEOLĂ_D8		45
Secvenţă ORF, NT	ATGTCACCACAACGAGACCGGATAAATGCCTTCTACAAAGACAACCCCCATCCTAAGGGAAG TAGGATAGTTATTAACAGAGAACATCTTATGATTGATAGACCTTATGTTTTGCTGGCTGTTCTA TTCGTCATGTTTCTGAGCTTGATCGGGTTGCTAGCCATTGCAGGCATTAGACTTCATCGGGCA GCCATCTACACCGCAGAGATCCATAAAAGCCTCAGCACCAATCTGGATGTAACTAACTCAATC GAGCATCAGGTTAAGGACGTGCTGACACCACTCTTCAAGATCATCGGTGATGAAGTGGGCTT GAGGACACCTCAGAGATTCACTGACCTAGTGAAGTTCATCTCTGACAAGATTAAATTCCTTAA TCCGGACAGGGAATACGACTTCAGAGATCTCACTTGGTGTATCAACCCGCCAGAGAGAATCA AATTGGATTATGATCAATACTGTGCAGATGTGGCTGCTGAAGAACTCATGAATGCATTGGTGA ACTCAACTCTACTGGAGACCAGGGCAACCAATCAGTTCCTAGCTGTCTCAAAGGGAAACTGC TCAGGGCCCACTACAATCAGAGGCCAATTCTCAAACATGTCGCTGTCCCTGTTGGACTTGTAT TTAAGTCGAGGTTACAATGTGTCATCTATAGTCACTATGACATCCCAGGGAATGTACGGGGGA ACTTACCTAGTGGAAAAGCCTAATCTGAGCAGCAAAGGGTCAGAGTTGTCACAACTGAGCAT GCACCGAGTGTTTGAAGTAGGTGTTATCAGAAATCCGGGTTTGGGGGCTCCGGTATTCCATA TGACAAACTATCTTGAGCAACCAGTCAGTAATGATTTCAGCAACTGCATGGTGGCTTTGGGGG AGCTCAAGTTCGCAGCCCTCTGTCACAGGGAAGATTCTATCACAATTCCCTATCAGGGATCAG GGAAAGGTGTCAGCTTCCAGCTTGTCAAGCTAGGTGTCTGGAAATCCCCAACCGACATGCAA TCCTGGGTCCCCCTATCAACGGATGATCCAGTGATAGACAGGCTTTACCTCTCATCTCACAGA GGCGTTATCGCTGACAATCAAGCAAAATGGGCTGTCCCGACAACACGGACAGATGACAAGTT GCGAATGGAGACATGCTTCCAGCAGGCGTGTAAGGGTAAAATCCAAGCACTTTGCGAGAATC CCGAGTGGACACCATTGAAGGATAACAGGATTCCTTCATACGGGGTCTTGTCTGTTGATCTGA GTCTGACAGTTGAGCTTAAAATCAAAATTGTTTCAGGATTCGGGCCATTGATCACACACGGTT CAGGGATGGACCTATACAAATCCAACCACAACAATATGTATTGGCTGACTATCCCGCCAATGA AGAACCTGGCCTTAGGTGTAATCAACACATTGGAGTGGATACCGAGATTCAAGGTTAGTCCC AACCTCTTCACTGTTCCAATTAAGGAAGCAGGCGAGGACTGCCATGCCCCAACATACCTACCT GCGGAGGTGGATGGTGATGTCAAACTCAGTTCCAATCTGGTGATTCTACCTGGTCAAGATCT CCAATATGTTCTGGCAACCTACGATACTTCCAGAGTTGAACATGCTGTAGTTTATTACGTTTAC AGCCCAAGCCGCTCATTTTCTTACTTTTATCCTTTTAGGTTGCCTGTAAGGGGGGTCCCCATT GAATTACAAGTGGAATGCTTCACATGGGACCAAAAACTCTGGTGCCGTCACTTCTGTGTGCTT GCGGACTCAGAATCTGGTGGACATATCACTCACTCTGGGATGGTGGGCATGGGAGTCAGCT GCACAGCCACTCGGGAAGATGGAACCAGCCGCAGATAG	
GC_H_RUJEOLĂ_D8		46

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
Secvenţă ARNm (presupune	G'GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGTCACCACAAC GAGACCGGATAAATGCCTTCTACAAAGACAACCCCCATCCTAAGGGAAGTAGGATAGTTATTA ACAGAGAACATCTTATGATTGATAGACCTTATGTTTTGCTGGCTGTTCTATTCGTCATGTTTCT	
Coada T100)		
Lungimea secvenţei: 2126	GAGCTTGATCGGGTTGCTAGCCATTGCAGGCATTAGACTTCATCGGGCAGCCATCTACACCG CAGAGATCCATAAAAGCCTCAGCACCAATCTGGATGTAACTAACTCAATCGAGCATCAGGTTA AGGACGTGCTGACACCACTCTTCAAGATCATCGGTGATGAAGTGGGCTTGAGGACACCTCAG AGATTCACTGACCTAGTGAAGTTCATCTCTGACAAGATTAAATTCCTTAATCCGGACAGGGAA TACGACTTCAGAGATCTCACTTGGTGTATCAACCCGCCAGAGAGAATCAAATTGGATTATGAT CAATACTGTGCAGATGTGGCTGCTGAAGAACTCATGAATGCATTGGTGAACTCAACTCTACTG GAGACCAGGGCAACCAATCAGTTCCTAGCTGTCTCAAAGGGAAACTGCTCAGGGCCCACTAC AATCAGAGGCCAATTCTCAAACATGTCGCTGTCCCTGTTGGACTTGTATTTAAGTCGAGGTTA CAATGTGTCATCTATAGTCACTATGACATCCCAGGGAATGTACGGGGGAACTTACCTAGTGGA AAAGCCTAATCTGAGCAGCAAAGGGTCAGAGTTGTCACAACTGAGCATGCACCGAGTGTTTG AAGTAGGTGTTATCAGAAATCCGGGTTTGGGGGCTCCGGTATTCCATATGACAAACTATCTTG AGCAACCAGTCAGTAATGATTTCAGCAACTGCATGGTGGCTTTGGGGGAGCTCAAGTTCGCA GCCCTCTGTCACAGGGAAGATTCTATCACAATTCCCTATCAGGGATCAGGGAAAGGTGTCAG CTTCCAGCTTGTCAAGCTAGGTGTCTGGAAATCCCCAACCGACATGCAATCCTGGGTCCCCC TATCAACGGATGATCCAGTGATAGACAGGCTTTACCTCTCATCTCACAGAGGCGTTATCGCTG ACAATCAAGCAAAATGGGCTGTCCCGACAACACGGACAGATGACAAGTTGCGAATGGAGACA TGCTTCCAGCAGGCGTGTAAGGGTAAAATCCAAGCACTTTGCGAGAATCCCGAGTGGACACC ATTGAAGGATAACAGGATTCCTTCATACGGGGTCTTGTCTGTTGATCTGAGTCTGACAGTTGA GCTTAAAATCAAAATTGTTTCAGGATTCGGGCCATTGATCACACACGGTTCAGGGATGGACCT ATACAAATCCAACCACAACAATATGTATTGGCTGACTATCCCGCCAATGAAGAACCTGGCCTT AGGTGTAATCAACACATTGGAGTGGATACCGAGATTCAAGGTTAGTCCCAACCTCTTCACTGT TCCAATTAAGGAAGCAGGCGAGGACTGCCATGCCCCAACATACCTACCTGCGGAGGTGGAT GGTGATGTCAAACTCAGTTCCAATCTGGTGATTCTACCTGGTCAAGATCTCCAATATGTTCTG GCAACCTACGATACTTCCAGAGTTGAACATGCTGTAGTTTATTACGTTTACAGCCCAAGCCGC TCATTTTCTTACTTTTATCCTTTTAGGTTGCCTGTAAGGGGGGTCCCCATTGAATTACAAGTGG AATGCTTCACATGGGACCAAAAACTCTGGTGCCGTCACTTCTGTGTGCTTGCGGACTCAGAAT CTGGTGGACATATCACTCACTCTGGGATGGTGGGCATGGAGTCAGCTGCACAGCCACTCG GGAAGATGGAACCAGCCGCAGATAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAAGCTTCTT GCCCCTTGGGCCTCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTG AATAAAGTCTGAGTGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCTAG	
Secvenţe ARNm MeV		
GC_F_RUJEOLĂ_B3.1		69
Secvenţă, NT (5' UTR, ORF, 3' UTR)		
Lungimea secvenţei: 1864		

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAA AAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGGUCUCAAGGUGAACGUCUCUGCCGU AUUCAUGGCAGUACUGUUAACUCUCCAAACACCCGCCGGUCAAAUUCAUUGGGGCAAUCU CUCUAAGAUAGGGGUAGUAGGAAUAGGAAGUGCAAGCUACAAAGUUAUGACUCGUUCCAG CCAUCAAUCAUUAGUCAUAAAAUUAAUGCCCAAUAUAACUCUCCUCAAUAACUGCACGAGG GUAGAGAUUGCAGAAUACAGGAGACUACUAAGAACAGUUUUGGAACCAAUUAGGGAUGCA CUUAAUGCAAUGACCCAGAACAUAAGGCCGGUUCAGAGCGUAGCUUCAAGUAGGAGACAC AAGAGAUUUGCGGGAGUAGUCCUGGCAGGUGCGGCCCUAGGUGUUGCCACAGCUGCUCA GAUAACAGCCGGCAUUGCACUUCACCGGUCCAUGCUGAACUCUCAGGCCAUCGACAAUCU GAGAGCGAGCCUGGAAACUACUAAUCAGGCAAUUGAGGCAAUCAGACAAGCAGGGCAGGA GAUGAUAUUGGCUGUUCAGGGUGUCCAAGACUACAUCAAUAAUGAGCUGAUACCGUCUAU GAACCAGCUAUCUUGUGAUCUAAUCGGUCAGAAGCUCGGGCUCAAAUUGCUUAGAUACUA UACAGAAAUCCUGUCAUUAUUUGGCCCCAGCCUACGGGACCCCAUAUCUGCGGAGAUAUC UAUCCAGGCUUUGAGUUAUGCACUUGGAGGAGAUAUCAAUAAGGUGUUAGAAAGCUCGG AUACAGUGGAGGCGAUUUACUAGGCAUCUUAGAGAGCAGAGGAAUAAAGGCUCGGAUAAC UCACGUCGACACAGAGUCCUACUUCAUAGUCCUCAGUAUAGCCUAUCCGACGCUGUCCGA GAUUAAGGGGGUGAUUGUCCACCGGCUAGAGGGGGUCUCGUACAACAUAGGCUCUCAAGA GUGGUAUACCACUGUGCCCAAGUAUGUUGCAACCCAAGGGUACCUUAUCUCGAAUUUUGA UGAGUCAUCAUGUACUUUCAUGCCAGAGGGGACUGUGUGCAGCCAAAAUGCCUUGUACCC GAUGAGUCCUCUGCUCCAAGAAUGCCUCCGGGGGUCCACCAAGUCCUGUGCUCGUACACU CGUAUCCGGGUCUUUUGGGAACCGGUUCAUUUUAUCACAAGGGAACCUAAUAGCCAAUUG UGCAUCAAUUCUUUGUAAGUGUUACACAACAGGUACGAUUAUUAAUCAAGACCCUGACAAG AUCCUAACAUACAUUGCUGCCGAUCGCUGCCCGGUAGUCGAGGUGAACGGCGUGACCAUC CAAGUCGGGAGCAGGAGGUAUCCAGACGCUGUGUACUUGCACAGAAUUGACCUCGGUCCU CCCAUAUCAUUGGAGAGGUUGGACGUAGGGACAAAUCUGGGGAAUGCAAUUGCCAAAUUG	
	GAGGAUGCCAAGGAAUUGUUGGAAUCAUCGGACCAGAUAUUGAGAAGUAUGAAAGGUUUA UCGAGCACUAGCAUAGUCUACAUCCUGAUUGCAGUGUGUCUUGGAGGGUUGAUAGGGAUC CCCACUUUAAUAUGUUGCUGCAGGGGGCGUUGUAACAAAAAGGGAGAACAAGUUGGUAUG UCAAGACCAGGCCUAAAGCCUGACCUUACAGGAACAUCAAAAUCCUAUGUAAGAUCGCUUU GAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAG CCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCG GC	
GC_F_RUJEOLĂ_B3.1		70
Secvenţă ORF, NT		

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	AUGGGUCUCAAGGUGAACGUCUCUGCCGUAUUCAUGGCAGUACUGUUAACUCUCCAAACA CCCGCCGGUCAAAUUCAUUGGGGCAAUCUCUCUAAGAUAGGGGUAGUAGGAAUAGGAAGU GCAAGCUACAAAGUUAUGACUCGUUCCAGCCAUCAAUCAUUAGUCAUAAAAUUAAUGCCCA AUAUAACUCUCCUCAAUAACUGCACGAGGGUAGAGAUUGCAGAAUACAGGAGACUACUAAG AACAGUUUUGGAACCAAUUAGGGAUGCACUUAAUGCAAUGACCCAGAACAUAAGGCCGGU UCAGAGCGUAGCUUCAAGUAGGAGACACAAGAGAUUUGCGGGAGUAGUCCUGGCAGGUGC GGCCCUAGGUGUUGCCACAGCUGCUCAGAUAACAGCCGGCAUUGCACUUCACCGGUCCAU GCUGAACUCUCAGGCCAUCGACAAUCUGAGAGCGAGCCUGGAAACUACUAAUCAGGCAAU UGAGGCAAUCAGACAAGCAGGGCAGGAGAUGAUAUUGGCUGUUCAGGGUGUCCAAGACUA CAUCAAUAAUGAGCUGAUACCGUCUAUGAACCAGCUAUCUUGUGAUCUAAUCGGUCAGAAG CUCGGGCUCAAAUUGCUUAGAUACUAUACAGAAAUCCUGUCAUUAUUUGGCCCAGCCUA CGGGACCCCAUAUCUGCGGAGAUAUCUAUCCAGGCUUUGAGUUAUGCACUUGGAGGAGAU AUCAAUAAGGUGUUAGAAAAGCUCGGAUACAGUGGAGGCGAUUUACUAGGCAUCUUAGAG AGCAGAGGAAUAAAGGCUCGGAUAACUCACGUCGACACAGAGUCCUACUUCAUAGUCCUCA GUAUAGCCUAUCCGACGCUGUCCGAGAUUAAGGGGGUGAUUGUCCACCGGCUAGAGGGG GUCUCGUACAACAUAGGCUCUCAAGAGUGGUAUACCACUGUGCCCAAGUAUGUUGCAACC CAAGGGUACCUUAUCUCGAAUUUUGAUGAGUCAUCAUGUACUUUCAUGCCAGAGGGGACU GUGUGCAGCCAAAAUGCCUUGUACCCGAUGAGUCCUCUGCUCCAAGAAUGCCUCCGGGGG UCCACCAAGUCCUGUGCUCGUACACUCGUAUCCGGGUCUUUUGGGAACCGGUUCAUUUUA UCACAAGGGAACCUAAUAGCCAAUUGUGCAUCAAUUCUUUGUAAGUGUUACACAACAGGUA CGAUUAUUAAUCAAGACCCUGACAAGAUCCUAACAUACAUUGCUGCCGAUCGCUGCCCGG UAGUCGAGGUGAACGGCGUGACCAUCCAAGUCGGGAGCAGGAGGUAUCCAGACGCUGUG UACUUGCACAGAAUUGACCUCGGUCCUCCCAUAUCAUUGGAGAGGUUGGACGUAGGGACA AAUCUGGGGAAUGCAAUUGCCAAAUUGGAGGAUGCCAAGGAAUUGUUGGAAUCAUCGGAC CAGAUAUUGAGAAGUAUGAAAGGUUUAUCGAGCACUAGCAUAGUCUACAUCCUGAUUGCA GUGUGUCUUGGAGGGUUGAUAGGGAUCCCCACUUUAAUAUGUUGCUGCAGGGGCGUUG UAACAAAAAGGGAGAACAAGUUGGUAUGUCAAGACCAGGCCUAAAGCCUGACCUUACAGGA ACAUCAAAAUCCUAUGUAAGAUCGCUUUGA	
GC_F_RUJEOLĂ_B3.1 Secvenţă ARNm (presupune Coada T100) ARNm Lungimea secvenţei: 1925	G'GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGGUCUCAAG GUGAACGUCUCUGCCGUAUUCAUGGCAGUACUGUUAACUCUCCAAACACCCGCCGGUCAA AUUCAUUGGGGCAAUCUCUCUAAGAUAGGGGUAGUAGGAAUAGGAAGUGCAAGCUACAAA GUUAUGACUCGUUCCAGCCAUCAAUCAUUAGUCAUAAAAUUAAUGCCCAAUAUAACUCUCC UCAAUAACUGCACGAGGGUAGAGAUUGCAGAAUACAGGAGACUACUAAGAACAGUUUUGG AACCAAUUAGGGAUGCACUUAAUGCAAUGACCCAGAACAUAAGGCCGGUUCAGAGCGUAG CUUCAAGUAGGAGACACAAGAGAUUUGCGGGAGUAGUCCUGGCAGGUGCGGCCCUAGGU GUUGCCACAGCUGCUCAGAUAACAGCCGGCAUUGCACUUCACCGGUCCAUGCUGAACUCU CAGGCCAUCGACAAUCUGAGAGCGAGCCUGGAAACUACUAAUCAGGCAAUUGAGGCAAUC AGACAAGCAGGGCAGGAGAUGAUAUUGGCUGUUCAGGGUGUCCAAGACUACAUCAAUAAU GAGCUGAUACCGUCUAUGAACCAGCUAUCUUGUGAUCUAAUCGGUCAGAAGCUCGGGCUC AAAUUGCUUAGAUACUAUACAGAAAUCCUGUCAUUAUUUGGCCCAGCCUACGGGACCCCA UAUCUGCGGAGAUAUCUAUCCAGGCUUUGAGUUAUGCACUUGGAGGAGAUAUCAAUAAGG UGUUAGAAAAGCUCGGAUACAGUGGAGGCGAUUUACUAGGCAUCUUAGAGAGCAGAGGAA UAAAGGCUCGGAUAACUCACGUCGACACAGAGUCCUACUUCAUAGUCCUCAGUAUAGCCUA UCCGACGCUGUCCGAGAUUAAGGGGGUGAUUGUCCACCGGCUAGAGGGGUCUCGUACA ACAUAGGCUCUCAAGAGUGGUAUACCACUGUGCCCAAGUAUGUUGCAACCCAAGGGUACC UUAUCUCGAAUUUUGAUGAGUCAUCAUGUACUUUCAUGCCAGAGGGGACUGUGUGCAGCC AAAAUGCCUUGUACCCGAUGAGUCCUCUGCUCCAAGAAUGCCUCCGGGGUCCACCAAGU CCUGUGCUCGUACACUCGUAUCCGGGUCUUUUGGGAACCGGUUCAUUUUAUCACAAGGGA ACCUAAUAGCCAAUUGUGCAUCAAUUCUUUGUAAGUGUUACACAACAGGUACGAUUAUUAA UCAAGACCCUGACAAGAUCCUAACAUACAUUGCUGCCGAUCGCUGCCCGGUAGUCGAGGU GAACGGCGUGACCAUCCAAGUCGGGAGCAGGAGGUAUCCAGACGCUGUGUACUUGCACAG	71

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	AAUUGACCUCGGUCCUCCCAUAUCAUUGGAGAGGUUGGACGUAGGGACAAAUCUGGGGAA UGCAAUUGCCAAAUUGGAGGAUGCCAAGGAAUUGUUGGAAUCAUCGGACCAGAUAUUGAG AAGUAUGAAAGGUUUAUCGAGCACUAGCAUAGUCUACAUCCUGAUUGCAGUGUGUCUUGG AGGGUUGAUAGGGAUCCCCACUUUAAUAUGUUGCUGCAGGGGGCGUUGUAACAAAAAGGG AGAACAAGUUGGUAUGUCAAGACCAGGCCUAAAGCCUGACCUUACAGGAACAUCAAAAUCC UAUGUAAGAUCGCUUUGAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAAGCUUCUUGCCCCU UGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUA AAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG	
GC_F_RUJEOLĂ_D8 Secvenţă, NT (5' UTR, ORF, 3' UTR) Lungimea secvenţei: 1864	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAA AAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGGUCUCAAGGUGAACGUCUCUGUCAUA UUCAUGGCAGUACUGUUAACUCUUCAAACACCCACCGGUCAAAUCCAUUGGGGCAAUCUC UCUAAGAUAGGGGUGGUAGGGGUAGGAAGUGCAAGCUACAAAGUUAUGACUCGUUCCAGC CAUCAAUCAUUAGUCAUAAAGUUAAUGCCCAAUAUAACUCUCCUCAACAAUUGCACGAGGG UAGGGAUUGCAGAAUACAGGAGACUACUGAGAACAGUUCUGGAACCAAUUAGAGAUGCAC UUAAUGCAAUGACCCAGAAUAUAAGACCGGUUCAGAGUGUAGCUUCAAGUAGGAGACACAA GAGAUUUGCGGGAGUUGUCCUGGCAGGUGCGGCCCUAGGCGUUGCCACAGCUGCUCAAA UAACAGCCGGUAUUGCACUUCACCAGUCCAUGCUGAACUCUCAAGCCAUCGACAAUCUGA GAGCGAGCCUAGAAACUACUAAUCAGGCAAUUGAGGCAAUCAGACAAGCAGGGCAGGAGA UGAUAUUGGCUGUUCAGGGUGUCCAAGACUACAUCAAUAAUGAGCUGAUACCGUCUAUGA AUCAACUAUCUUGUGAUUUAAUCGGCCAGAAGCUAGGGCUCAAAUUGCUCAGAUACUAUAC AGAAAUCCUGUCAUUAUUUGGCCCCAGCUUACGGGACCCCAUAUCUGCGGAGAUAUCUAU CCAGGCUUUGAGCUAUGCGCUUGGAGGAGAUAUCAAUAAGGUGUUGGAAAGCUCGGAUA CAGUGGAGGUGAUCUACUGGGCAUCUUAGAGAGCAGAGGAAUAAAGGCCCGGAUAACUCA CGUCGACACAGAGUCCUACUUCAUUGUACUCAGUAUAGCCUAUCCGACGCUAUCCGAGAU UAAGGGGGUGAUUGUCCACCGGCUAGAGGGGGUCUCGUACAACAUAGGCUCUCAAGAGU GGUAUACCACUGUGCCCAAGUAUGUUGCAACCCAAGGGUACCUUAUCUCGAAUUUUGAUG AGUCAUCAUGCACUUUCAUGCCAGAGGGGACUGUGUGCAGCCAGAAUGCCUUGUACCCGA UGAGUCCUCUGCUCCAAGAAUGCCUCCGGGGGUCCACUAAGUCCUGUGCUCGUACACUCG UAUCCGGGUCUUUCGGGAACCGGUUCAUUUUAUCACAGGGGAACCUAAUAGCCAAUUGUG CAUCAAUCCUUUGCAAGUGUUACACAACAGGAACAAUCAUUAAUCAAGACCCUGACAAGAU CCUAACAUACAUUGCUGCCGAUCACUGCCCGGUGGUCGAGGUGAAUGGCGUGACCAUCCA AGUCGGGAGCAGGAGGUAUCCGGACGCUGUGUACUUGCACAGGAUUGACCUCGGUCCUC CCAUAUCUUUGGAGAGGUUGGACGUAGGGACAAAUCUGGGGAAUGCAAUUGCUAAGUUGG AGGAUGCCAAGGAAUUGUUGGAGUCAUCGGACCAGAUAUUGAGGAGUAUGAAAGGUUUAU CGAGCACUAGUAUAGUUUACAUCCUGAUUGCAGUGUGUCUUGGAGGAUUGAUAGGGAUCC CCGCUUUAAUAUGUUGCUGCAGGGGGCGUUGUAACAAGAAGGGAGAACAAGUUGGUAUGU CAAGACCAGGCCUAAAGCCUGAUCUUACAGGAACAUCAAAAUCCUAUGUAAGGUCACUCUG AUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGC CCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGG C	72
GC_F_RUJEOLĂ_D8 Secvenţă ORF, NT	AUGGGUCUCAAGGUGAACGUCUCUGUCAUAUUCAUGGCAGUACUGUUAACUCUUCAAACA CCCACCGGUCAAAUCCAUUGGGGCAAUCUCUCUAAGAUAGGGGUGGUAGGGGUAGGAAGU GCAAGCUACAAAGUUAUGACUCGUUCCAGCCAUCAAUCAUUAGUCAUAAAGUUAAUGCCCA AUAUAACUCUCCUCAACAAUUGCACGAGGGUAGGGAUUGCAGAAUACAGGAGACUACUGA GAACAGUUCUGGAACCAAUUAGAGAUGCACUUAAUGCAAUGACCCAGAAUAUAAGACCGGU UCAGAGUGUAGCUUCAAGUAGGAGACACAAGAGAUUUGCGGGAGUUGUCCUGGCAGGUG CGGCCCUAGGCGUUGCCACAGCUGCUCAAAUAACAGCCGGUAUUGCACUUCACCAGUCCA UGCUGAACUCUCAAGCCAUCGACAAUCUGAGAGCGAGCCUAGAAACUACUAAUCAGGCAAU UGAGGCAAUCAGACAAGCAGGGCAGGAGAUGAUAUUGGCUGUUCAGGGUGUCCAAGACUA CAUCAAUAAUGAGCUGAUACCGUCUAUGAAUCAACUAUCUUGUGAUUUAAUCGGCCAGAAG CUAGGGCUCAAAUUGCUCAGAUACUAUACAGAAAUCCUGUCAUUAUUUGGCCCCAGCUUAC GGGACCCCAUAUCUGCGGAGAUAUCUAUCCAGGCUUUGAGCUAUGCGCUUGGAGGAGAUA UCAAUAAGGUGUUGGAAAGCUCGGAUACAGUGGAGGUGAUCUACUGGGCAUCUUAGAGA GCAGAGGAAUAAAGGCCCGGAUAACUCACGUCGACACAGAGUCCUACUUCAUUGUACUCA GUAUAGCCUAUCCGACGCUAUCCGAGAUUAAGGGGGUGAUUGUCCACCGGCUAGAGGGG GUCUCGUACAACAUAGGCUCUCAAGAGUGGUAUACCACUGUGCCCAAGUAUGUUGCAACC CAAGGGUACCUUAUCUCGAAUUUUGAUGAGUCAUCAUGCACUUUCAUGCCAGAGGGGACU	73

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	GUGUGCAGCCAGAAUGCCUUGUACCCGAUGAGUCCUCUGCUCCAAGAAUGCCUCCGGGG GUCCACUAAGUCCUGUGCUCGUACACUCGUAUCCGGGUCUUUCGGGAACCGGUUCAUUUU AUCACAGGGGAACCUAAUAGCCAAUUGUGCAUCAAUCCUUUGCAAGUGUUACACAACAGGA ACAAUCAUUAAUCAAGACCCUGACAAGAUCCUAACAUACAUUGCUGCCGAUCACUGCCCGG UGGUCGAGGUGAAUGGCGUGACCAUCCAAGUCGGGAGCAGGAGGUAUCCGGACGCUGUG UACUUGCACAGGAUUGACCUCGGUCCUCCCAUAUCUUUGGAGAGGUUGGACGUAGGGACA AAUCUGGGGAAUGCAAUUGCUAAGUUGGAGGAUGCCAAGGAAUUGUUGGAGUCAUCGGAC CAGAUAUUGAGGAGUAUGAAAGGUUUAUCGAGCACUAGUAUAGUUUACAUCCUGAUUGCA GUGUGUCUUGGAGGAUUGAUAGGGAUCCCGCUUUAAUAUGUUGCUGCAGGGGGCGUUG UAACAAGAAGGGAGAACAAGUUGGUAUGUCAAGACCAGGCCUAAAGCCUGAUCUUACAGG AACAUCAAAAUCCUAUGUAAGGUCACUCUGA	
GC_F_RUJEOLĂ_D8	G'GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGGUCUCAAG GUGAACGUCUCUGUCAUAUUCAUGGCAGUACUGUUAACUCUUCAAACACCCACCGGUCAAA UCCAUUGGGGCAAUCUCUCUAAGAUAGGGGUGGUAGGGGUAGGAAGUGCAAGCUACAAAG UUAUGACUCGUUCCAGCCAUCAAUCAUUAGUCAUAAAGUUAAUGCCCAAUAUAACUCUCCU CAACAAUUGCACGAGGGUAGGGAUUGCAGAAUACAGGAGACUACUGAGAACAGUUCUGGA ACCAAUUAGAGAUGCACUUAAUGCAAUGACCCAGAAUAUAAGACCGGUUCAGAGUGUAGCU UCAAGUAGGAGACACAAGAGAUUUGCGGGAGUUGUCCUGGCAGGUGCGGCCCUAGGCGU UGCCACAGCUGCUCAAAUAACAGCCGGUAUUGCACUUCACCAGUCCAUGCUGAACUCUCAA GCCAUCGACAAUCUGAGAGCGAGCCUAGAAACUACUAAUCAGGCAAUUGAGGCAAUCAGAC AAGCAGGGCAGGAGAUGAUAUUGGCUGUUCAGGGUGUCCAAGACUACAUCAAUAAUGAGC UGAUACCGUCUAUGAAUCAACUAUCUUGUGAUUUAAUCGGCCAGAAGCUAGGGCUCAAAU UGCUCAGAUACUAUACAGAAAUCCUGUCAUUAUUUGGCCCCAGCUUACGGGACCCCAUAU CUGCGGAGAUAUCUAUCCAGGCUUUGAGCUAUGCGCUUGGAGGAGAUAUCAAUAAGGUGU UGGAAAAGCUCGGAUACAGUGGAGGUGAUCUACUGGGCAUCUUAGAGAGCAGAGGAAUAA AGGCCCGGAUAACUCACGUCGACACAGAGUCCUACUUCAUUGUACUCAGUAUAGCCUAUC CGACGCUAUCCGAGAUUAAGGGGGUGAUUGUCCACCGGCUAGAGGGGGUCUCGUACAAC AUAGGCUCUCAAGAGUGGUAUACCACUGUGCCCAAGUAUGUUGCAACCCAAGGGUACCUU AUCUCGAAUUUUGAUGAGUCAUCAUGCACUUUCAUGCCAGAGGGGACUGUGUGCAGCCAG AAUGCCUUGUACCCGAUGAGUCCUCUGCUCCAAGAAUGCCUCCGGGGGUCCACUAAGUCC UGUGCUCGUACACUCGUAUCCGGGUCUUUCGGGAACCGGUUCAUUUUAUCACAGGGGAAC CUAAUAGCCAAUUGUGCAUCAAUCCUUUGCAAGUGUUACACAACAGGAACAAUCAUUAAUC AAGACCCUGACAAGAUCCUAACAUACAUUGCUGCCGAUCACUGCCCGGUGGUCGAGGUGA AUGGCGUGACCAUCCAAGUCGGGAGCAGGAGGUAUCCGGACGCUGUGUACUUGCACAGG AUUGACCUCGGUCCUCCCAUAUCUUUGGAGAGGUUGGACGUAGGGACAAAUCUGGGGAAU GCAAUUGCUAAGUUGGAGGAUGCCAAGGAAUUGUUGGAGUCAUCGGACCAGAUAUUGAGG AGUAUGAAAGGUUUAUCGAGCACUAGUAUAGUUUACAUCCUGAUUGCAGUGUGUCUUGGA GGAUUGAUAGGGAUCCCGCUUUAAUAUGUUGCUGCAGGGGGCGUUGUAACAAGAAGGG AGAACAAGUUGGUAUGUCAAGACCAGGCCUAAAGCCUGAUCUUACAGGAACAUCAAAAUCC UAUGUAAGGUCACUCUGAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAAGCUUCUUGCCCCU UGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUA AAGUCUGAGUGGGCGGCAAAA

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAA AAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUCACCGCAACGAGACCGGAUAAAUGCC UUCUACAAAGAUAACCCUUAUCCCAAGGGAAGUAGGAUAGUUAUUAACAGAGAACAUCUUA UGAUUGACAGACCCUAUGUUCUGCUGGCUGUUCUGUUCGUCAUGUUUCUGAGCUUGAUC GGAUUGCUGGCAAUUGCAGGCAUUAGACUUCAUCGGGCAGCCAUCUACACCGCGGAGAUC CAUAAAAGCCUCAGUACCAAUCUGGAUGUGACUAACUCCAUCGAGCAUCAGGUCAAGGACG UGCUGACACCACUCUUUAAAAUCAUCGGGGAUGAAGUGGGCCUGAGAACACCUCAGAGAU UCACUGACCUAGUGAAAUUCAUCUCGGACAAGAUUAAAUUCCUUAAUCCGGAUAGGGAGUA CGACUUCAGAGAUCUCACUUGGUGCAUCAACCCGCCAGAGAGGAUCAAACUAGAUUAUGA UCAAUACUGUGCAGAUGUGGCUGCUGAAGAGCUCAUGAAUGCAUUGGUGAACUCAACUCU ACUGGAGACCAGAACAACCACUCAGUUCCUAGCUGUCUCAAAGGGAAACUGCUCAGGGCC CACUACAAUCAGAGGUCAAUUCUCAAACAUGUCGCUGUCCUUGUUGGACUUGUACUUAGG UCGAGGUUACAAUGUGUCAUCUAUAGUCACUAUGACAUCCCAGGGAAUGUAUGGGGGAAC CUACCUAGUUGAAAAGCCUAAUCUGAACAGCAAAGGGUCAGAGUUGUCACAACUGAGCAU GUACCGAGUGUUUGAAGUAGGUGUGAUCAGAAACCCGGGUUUGGGGGCUCCGGUGUUCC	
	AUAUGACAAACUAUUUUGAGCAACCAGUCAGUAAUGGUCUCGGCAACUGUAUGGUGGCUU UGGGGGAGCUCAAACUCGCAGCCCUUUGUCACGGGGACGAUUCUAUCAUAAUUCCCUAUC AGGGAUCAGGGAAAGGUGUCAGCUUCCAGCUCGUCAAGCUGGGUGUCUGGAAAUCCCCAA CCGACAUGCAAUCCUGGGUCCCCUUAUCAACGGAUGAUCCAGUGGUAGACAGGCUUUACC UCUCAUCUCACAGAGGUGUCAUCGCUGACAAUCAAGCAAAAUGGGCUGUCCCGACAACAC GAACAGAUGACAAGUUGCGAAUGGAGACAUGCUUCCAGCAGGCGUGUAAAGGUAAAAUCC AAGCACUCUGCGAGAAUCCCGAGUGGGUACCAUUGAAGGAUAACAGGAUUCCUUCAUACG GGGUCCUGUCUGUUGAUCUGAGUCUGACGGUUGAGCUUAAAAUCAAAAUUGCUUCGGGAU UCGGGCCAUUGAUCACACACGGCUCAGGGAUGGACCUAUACAAAUCCAACUGCAACAAUG UGUAUUGGCUGACUAUUCCGCCAAUGAGAAAUCUAGCCUUAGGCGUAAUCAACACAUUGG AGUGGAUACCGAGAUUCAAGGUUAGUCCCAACCUCUUCACUGUCCCAAUUAAGGAAGCAG GCGAAGACUGCCAUGCCCCAACAUACCUACCUGCGGAGGUGGACGGUGAUGUCAAACUCA GUUCCAACCUGGUGAUUCUACCUGGUCAAGAUCUCCAAUAUGUUUUGGCAACCUACGAUA CCUCCAGGGUUGAGCAUGCUGUGGUUUAUUACGUUUACAGCCCAAGCCGCUCAUUUUCUU ACUUUUAUCCUUUUAGGUUGCCUAUAAAGGGGUCCCAAUCGAACUACAAGUGGAAUGCU UCACAUGGGAUCAAAAACUCUGGUGCCGUCACUUCUGUGUGCUUGCGGACUCAGAAUCCG GUGGACUUAUCACUCACUCUGGGAUGGUGGGCAUGGGAGUCAGCUGCACAGCUACCCGG GAAGAUGGAACCAAUCGCAGAUAAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCGUACCCCGUGGUCU UUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	
GC_H_RUJEOLĂ_B3		76
Secvenţă ORF, NT		

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	AUGUCACCGCAACGAGACCGGAUAAAUGCCUUCUACAAAGAUAACCCUUAUCCCAAGGGAA GUAGGAUAGUUAUUAACAGAGAACAUCUUAUGAUUGACAGACCCUAUGUUCUGCUGGCUG UUCUGUUCGUCAUGUUUCUGAGCUUGAUCGGAUUGCUGGCAAUUGCAGGCAUUAGACUUC AUCGGGCAGCCAUCUACACCGCGGAGAUCCAUAAAAGCCUCAGUACCAAUCUGGAUGUGA CUAACUCCAUCGAGCAUCAGGUCAAGGACGUGCUGACACCACUCUUUAAAAUCAUCGGGG AUGAAGUGGGCCUGAGAACACCUCAGAGAUUCACUGACCUAGUGAAAUUCAUCUCGGACA AGAUUAAAUUCCUUAAUCCGGAUAGGGAGUACGACUUCAGAGAUCUCACUUGGUGCAUCA ACCCGCCAGAGAGGAUCAAACUAGAUUAUGAUCAAUACUGUGCAGAUGUGGCUGCUGAAG AGCUCAUGAAUGCAUUGGUGAACUCAACUCUACUGGAGACCAGAACAACCACUCAGUUCCU AGCUGUCUCAAAGGGAAACUGCUCAGGGCCCACUACAAUCAGAGGUCAAUUCUCAAACAUG UCGCUGUCCUUGUUGGACUUGUACUUAGGUCGAGGUUACAAUGUGUCAUCUAUAGUCACU AUGACAUCCCAGGGAAUGUAUGGGGGAACCUACCUAGUUGAAAAGCCUAAUCUGAACAGC AAAGGGUCAGAGUUGUCACAACUGAGCAUGUACCGAGUGUUUGAAGUAGGUGUGAUCAGA AACCCGGGUUUGGGGGCUCCGGUGUUCCAUAUGACAAACUAUUUUGAGCAACCAGUCAGU AAUGGUCUCGGCAACUGUAUGGUGGCUUUGGGGGAGCUCAAACUCGCAGCCCUUUGUCA CGGGGACGAUUCUAUCAUAAUUCCCUAUCAGGGAUCAGGGAAAGGUGUCAGCUUCCAGCU CGUCAAGCUGGGUGUCUGGAAAUCCCCAACCGACAUGCAAUCCUGGGUCCCCUUAUCAAC GGAUGAUCCAGUGGUAGACAGGCUUUACCUCUCAUCUCACAGAGGUGUCAUCGCUGACAA UCAAGCAAAAUGGGCUGUCCCGACAACACGAACAGAUGACAAGUUGCGAAUGGAGACAUG CUUCCAGCAGGCGUGUAAAGGUAAAAUCCAAGCACUCUGCGAGAAUCCCGAGUGGGUACC AUUGAAGGAUAACAGGAUUCCUUCAUACGGGGUCCUGUCUGUUGAUCUGAGUCUGACGGU UGAGCUUAAAAUCAAAAUUGCUUCGGGAUUCGGGCCAUUGAUCACACACGGCUCAGGGAU GGACCUAUACAAAUCCAACUGCAACAAUGUGUAUUGGCUGACUAUUCCGCCAAUGAGAAAU CUAGCCUUAGGCGUAAUCAACACAUUGGAGUGGAUACCGAGAUUCAAGGUUAGUCCCAAC CUCUUCACUGUCCCAAUUAAGGAAGCAGGCGAAGACUGCCAUGCCCCAACAUACCUACCU GCGGAGGUGGACGGUGAUGUCAAACUCAGUUCCAACCUGGUGAUUCUACCUGGUCAAGAU CUCCAAUAUGUUUUGGCAACCUACGAUACCUCCAGGGUUGAGCAUGCUGUGGUUUAUUAC GUUUACAGCCCAAGCCGCUCAUUUUCUUACUUUUAUCCUUUUAGGUUGCCUAUAAAGGGG GUCCCAAUCGAACUACAAGUGGAAUGCUUCACAUGGGAUCAAAAACUCUGGUGCCGUCAC UUCUGUGUGCUUGCGGACUCAGAAUCCGGUGGACUUAUCACUCACUCUGGGAUGGUGGG CAUGGGAGUCAGCUGCACAGCUACCCGGGAAGAUGGAACCAAUCGCAGAUAA	
GC_H_RUJEOLĂ_B3 Secvenţă ARNm (presupune Coada T100) Lungimea secvenţei: 2126	G'GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUCACCGCAA CGAGACCGGAUAAAUGCCUUCUACAAAGAUAACCCUUAUCCCAAGGGAAGUAGGAUAGUUA UUAACAGAGAACAUCUUAUGAUUGACAGACCCUAUGUUCUGCUGGCUGUUCUGUUCGUCA UGUUUCUGAGCUUGAUCGGAUUGCUGGCAAUUGCAGGCAUUAGACUUCAUCGGGCAGCCA UCUACACCGCGGAGAUCCAUAAAAGCCUCAGUACCAAUCUGGAUGUGACUAACUCCAUCGA GCAUCAGGUCAAGGACGUGCUGACACCACUCUUUAAAAUCAUCGGGGAUGAAGUGGGCCU GAGAACACCUCAGAGAUUCACUGACCUAGUGAAAUUCAUCUCGGACAAGAUUAAAUUCCUU	77

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	AAUCCGGAUAGGGAGUACGACUUCAGAGAUCUCACUUGGUGCAUCAACCCGCCAGAGAGG AUCAAACUAGAUUAUGAUCAAUACUGUGCAGAUGUGGCUGCUGAAGAGCUCAUGAAUGCA UUGGUGAACUCAACUCUACUGGAGACCAGAACAACCACUCAGUUCCUAGCUGUCUCAAAG GGAAACUGCUCAGGGCCCACUACAAUCAGAGGUCAAUUCUCAAACAUGUCGCUGUCCUUG UUGGACUUGUACUUAGGUCGAGGUUACAAUGUGUCAUCUAUAGUCACUAUGACAUCCCAG GGAAUGUAUGGGGGAACCUACCUAGUUGAAAAGCCUAAUCUGAACAGCAAAGGGUCAGAG UUGUCACAACUGAGCAUGUACCGAGUGUUUGAAGUAGGUGUGAUCAGAAACCCGGGUUUG GGGGCUCCGGUGUUCCAUAUGACAAACUAUUUUGAGCAACCAGUCAGUAAUGGUCUCGGC AACUGUAUGGUGGCUUUGGGGGAGCUCAAACUCGCAGCCCUUUGUCACGGGGACGAUUC UAUCAUAAUCCCUAUCAGGGAUCAGGGAAAGGUGUCAGCUUCCAGCUCGUCAAGCUGGG UGUCUGGAAAUCCCCAACCGACAUGCAAUCCUGGGUCCCCUUAUCAACGGAUGAUCCAGU GGUAGACAGGCUUUACCUCUCAUCUCACAGAGGUGUCAUCGCUGACAAUCAAGCAAAAUG GGCUGUCCCGACAACACGAACAGAUGACAAGUUGCGAAUGGAGACAUGCUUCCAGCAGGC GUGUAAAGGUAAAAUCCAAGCACUCUGCGAGAAUCCCGAGUGGGUACCAUUGAAGGAUAA CAGGAUUCCUUCAUACGGGGUCCUGUCUGUUGAUCUGAGUCUGACGGUUGAGCUUAAAAU CAAAAUUGCUUCGGGAUUCGGGCCAUUGAUCACACACGGCUCAGGGAUGGACCUAUACAA AUCCAACUGCAACAAUGUGUAUUGGCUGACUAUUCCGCCAAUGAGAAAUCUAGCCUUAGG CGUAAUCAACACAUUGGAGUGGAUACCGAGAUUCAAGGUUAGUCCCAACCUCUUCACUGU CCCAAUUAAGGAAGCAGGCGAAGACUGCCAUGCCCCAACAUACCUACCUGCGGAGGUGGA CGGUGAUGUCAAACUCAGUUCCAACCUGGUGAUUCUACCUGGUCAAGAUCUCCAAUAUGU UUUGGCAACCUACGAUACCUCCAGGGUUGAGCAUGCUGUGGUUUAUUACGUUUACAGCCC AAGCCGCUCAUUUCUUACUUUUAUCCUUUUAGGUUGCCUAUAAAGGGGUCCCAAUCGA ACUACAAGUGGAAUGCUUCACAUGGGAUCAAAAACUCUGGUGCCGUCACUUCUGUGUGCU UGCGGACUCAGAAUCCGGUGGACUUAUCACUCACUCUGGGAUGGUGGGCAUGGGAGUCA GCUGCACAGCUACCCGGGAAGAUGGAACCAAUCGCAGAUAAUGAUAAUAGGCUGGAGCCU CGGUGGCCAAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCAC CCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAUCUAG	
GC_H_RUJEOLĂ_D8 Secvenţă, NT (5' UTR, ORF, 3' UTR) Lungimea secvenţei: 2065	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAA AAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUCACCACAACGAGACCGGAUAAAUGCC UUCUACAAAGACAACCCCCAUCCUAAGGGAAGUAGGAUAGUUAUUAACAGAGAACAUCUUA UGAUUGAUAGACCUUAUGUUUUGCUGGCUGUUCUAUUCGUCAUGUUUCUGAGCUUGAUCG GGUUGCUAGCCAUUGCAGGCAUUAGACUUCAUCGGGCAGCCAUCUACACCGCAGAGAUCC AUAAAAGCCUCAGCACCAAUCUGGAUGUAACUAACUCAAUCGAGCAUCAGGUUAAGGACGU GCUGACACCACUCUUCAAGAUCAUCGGUGAUGAAGUGGGCUUGAGGACACCUCAGAGAUU CACUGACCUAGUGAAGUUCAUCUCUGACAAGAUUAAAUUCCUUAAUCCGGACAGGGAAUAC GACUUCAGAGAUCUCACUUGGUGUAUCAACCCGCCAGAGAGAAUCAAAUUGGAUUAUGAU CAAUACUGUGCAGAUGUGGCUGCUGAAGAACUCAUGAAUGCAUUGGUGAACUCAACUCUA CUGGAGACCAGGGCAACCAAUCAGUUCCUAGCUGUCUCAAAGGGAAACUGCUCAGGGCCC ACUACAAUCAGAGGCCAAUUCUCAAACAUGUCGCUGUCCCUGUUGGACUUGUAUUUAAGU CGAGGUUACAAUGUGUCAUCUAUAGUCACUAUGACAUCCCAGGGAAUGUACGGGGGAACU UACCUAGUGGAAAAGCCUAAUCUGAGCAGCAAAGGUCAGAGUUGUCACAACUGAGCAUG CACCGAGUGUUUGAAGUAGGUGUUAUCAGAAAUCCGGGUUUGGGGGCUCCGGUAUUCCA UAUGACAAACUAUCUUGAGCAACCAGUCAGUAAUGAUUUCAGCAACUGCAUGGUGGCUUU GGGGGAGCUCAAGUUCGCAGCCCUCUGUCACAGGGAAGAUUCUAUCACAAUUCCCUAUCA GGGAUCAGGGAAAGGUGUCAGCUUCCAGCUUGUCAAGCUAGGUGUCUGGAAAUCCCCAAC CGACAUGCAAUCCUGGGUCCCCCUAUCAACGGAUGAUCCAGUGAUAGACAGGCUUUACCU CUCAUCUCACAGAGGCGUUAUCGCUGACAAUCAAGCAAAAUGGGCUGUCCCGACAACACG GACAGAUGACAAGUUGCGAAUGGAGACAUGCUUCCAGCAGGCGUGUAAGGGUAAAAUCCA AGCACUUUGCGAGAAUCCCGAGUGGACACCAUUGAAGGAUAACAGGAUUCCUUCAUACGG GGUCUUGUCUGUUGAUCUGAGUCUGACAGUUGAGCUUAAAAUCAAAAUUGUUUCAGGAUU CGGGCCAUUGAUCACACACGGUUCAGGGAUGGACCUAUACAAAUCCAACCACAACAAUAUG UAUUGGCUGACUAUCCGCCAAUGAAGAACCUGGCCUUAGGUGUAAUCAACACAUUGGAG UGGAUACCGAGAUUCAAGGUUAGUCCCAACCUCUUCACUGUUCCAAUUAAGGAAGCAGGC GAGGACUGCCAUGCCCCAACAUACCUACCUGCGGAGGUGGAUGGUGAUGUCAAACUCAGU UCCAAUCUGGUGAUUCUACCUGGUCAAGAUCUCCAAUAUGUUCUGGCAACCUACGAUACU UCCAGAGUUGAACAUGCUGUAGUUUAUUACGUUUACAGCCCAAGCCGCUCAUUUCUUAC	78

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	UUUUAUCCUUUUAGGUUGCCUGUAAGGGGGGUCCCCAUUGAAUUACAAGUGGAAUGCUUC ACAUGGGACCAAAAACUCUGGUGCCGUCACUUCUGUGUGCUUGCGGACUCAGAAUCUGGU GGACAUAUCACUCACUCUGGGAUGGUGGGCAUGGGAGUCAGCUGCACAGCCACUCGGGA AGAUGGAACCAGCCGCAGAUAGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAAGCUUCUUGC CCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUU GAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	
GC_H_RUJEOLĂ_D8	AUGUCACCACAACGAGACCGGAUAAAUGCCUUCUACAAAGACAACCCCCAUCCUAAGGGAA GUAGGAUAGUUAUUAACAGAGAACAUCUUAUGAUUGAUAGACCUUAUGUUUUGCUGGCUG UUCUAUUCGUCAUGUUUCUGAGCUUGAUCGGGUUGCUAGCCAUUGCAGGCAUUAGACUUC AUCGGGCAGCCAUCUACACCGCAGAGAUCCAUAAAAGCCUCAGCACCAAUCUGGAUGUAAC UAACUCAAUCGAGCAUCAGGUUAAGGACGUGCUGACACCACUCUUCAAGAUCAUCGGUGA UGAAGUGGGCUUGAGGACACCUCAGAGAUUCACUGACCUAGUGAAGUUCAUCUCUGACAA GAUUAAAUUCCUUAAUCCGGACAGGGAAUACGACUUCAGAGAUCUCACUUGGUGUAUCAAC CCGCCAGAGAGAAUCAAAUUGGAUUAUGAUCAAUACUGUGCAGAUGUGGCUGCUGAAGAA CUCAUGAAUGCAUUGGUGAACUCAACUCUACUGGAGACCAGGGCAACCAAUCAGUUCCUA GCUGUCUCAAAGGGAAACUGCUCAGGGCCCACUACAAUCAGAGGCCAAUUCUCAAACAUG UCGCUGUCCCUGUUGGACUUGUAUUUAAGUCGAGGUUACAAUGUGUCAUCUAUAGUCACU AUGACAUCCCAGGGAAUGUACGGGGGAACUUACCUAGUGGAAAAGCCUAAUCUGAGCAGC AAAGGGUCAGAGUUGUCACAACUGAGCAUGCACCGAGUGUUUGAAGUAGGUGUUAUCAGA AAUCCGGGUUUGGGGGCUCCGGUAUUCCAUAUGACAAACUAUCUUGAGCAACCAGUCAGU AAUGAUUUCAGCAACUGCAUGGUGGCUUUGGGGGAGCUCAAGUUCGCAGCCCUCUGUCAC AGGGAAGAUUCUAUCACAAUUCCCUAUCAGGGAUCAGGGAAAGGUGUCAGCUUCCAGCUU GUCAAGCUAGGUGUCUGGAAAUCCCCAACCGACAUGCAAUCCUGGGUCCCCCUAUCAACG GAUGAUCCAGUGAUAGACAGGCUUUACCUCUCAUCUCACAGAGGCGUUAUCGCUGACAAU CAAGCAAAAUGGGCUGUCCCGACAACACGGACAGAUGACAAGUUGCGAAUGGAGACAUGC UUCCAGCAGGCGUGUAAGGGUAAAAUCCAAGCACUUUGCGAGAAUCCCGAGUGGACACCA UUGAAGGAUAACAGGAUUCCUUCAUACGGGGUCUUGUCUGUUGAUCUGAGUCUGACAGUU GAGCUUAAAAUCAAAAUUGUUUCAGGAUUCGGGCCAUUGAUCACACACGGUUCAGGGAUG GACCUAUACAAAJCCAACCACAACAAUAUGUAUUGGCUGACUAUCCCGCCAAUGAAGAACC UGGCCUUAGGUGUAAUCAACACAUUGGAGUGGAUACCGAGAUUCAAGGUUAGUCCCAACC UCUUCACUGUUCCAAUUAAGGAAGCAGGCGAGGACUGCCAUGCCCCAACAUACCUACCUG CGGAGGUGGAUGGUGAUGUCAAACUCAGUUCCAAUCUGGUGAUUCUACCUGGUCAAGAUC UCCAAUAUGUUCUGGCAACCUACGAUACUUCCAGAGUUGAACAUGCUGUAGUUUAUUACG UUUACAGCCCAAGCCGCUCAUUUUCUUACUUUUAUCCUUUUAGGUUGCCUGUAAGGGGGG UCCCCAUUGAAUUACAAGUGGAAUGCUUCACAUGGGACCAAAAACUCUGGUGCCGUCACU UCUGUGUGCUUGCGGACUCAGAAUCUGGUGGACAUAUCACUCACUCUGGGAUGGUGGGC AUGGGAGUCAGCUGCACAGCCACUCGGGAAGAUGGAACCAGCCGCAGAUAG	79
GC_H_RUJEOLĂ_D8		80
Secvenţă ARNm (presupune Coada T100)		
Lungimea secvenţei: 2126		

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	G'GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUCACCACAAC GAGACCGGAUAAAUGCCUUCUACAAAGACAACCCCCAUCCUAAGGGAAGUAGGAUAGUUAU UAACAGAGAACAUCUUAUGAUUGAUAGACCUUAUGUUUUGCUGGCUGUUCUAUUCGUCAU GUUUCUGAGCUUGAUCGGGUUGCUAGCCAUUGCAGGCAUUAGACUUCAUCGGGCAGCCAU CUACACCGCAGAGAUCCAUAAAAGCCUCAGCACCAAUCUGGAUGUAACUAACUCAAUCGAG CAUCAGGUUAAGGACGUGCUGACACCACUCUUCAAGAUCAUCGGUGAUGAAGUGGGCUUG AGGACACCUCAGAGAUUCACUGACCUAGUGAAGUUCAUCUCUGACAAGAUUAAAUUCCUUA AUCCGGACAGGGAAUACGACUUCAGAGAUCUCACUUGGUGUAUCAACCCGCCAGAGAGAA UCAAAUUGGAUUAUGAUCAAUACUGUGCAGAUGUGGCUGCUGAAGAACUCAUGAAUGCAU UGGUGAACUCAACUCUACUGGAGACCAGGGCAACCAAUCAGUUCCUAGCUGUCUCAAAGG GAAACUGCUCAGGGCCCACUACAAUCAGAGGCCAAUUCUCAAACAUGUCGCUGUCCCUGU UGGACUUGUAUUUAAGUCGAGGUUACAAUGUGUCAUCUAUAGUCACUAUGACAUCCCAGG GAAUGUACGGGGGAACUUACCUAGUGGAAAAGCCUAAUCUGAGCAGCAAAGGGUCAGAGU UGUCACAACUGAGCAUGCACCGAGUGUUUGAAGUAGGUGUUAUCAGAAAUCCGGGUUUGG GGGCUCCGGUAUUCCAUAUGACAAACUAUCUUGAGCAACCAGUCAGUAAUGAUUUCAGCAA CUGCAUGGUGGCUUUGGGGGAGCUCAAGUUCGCAGCCCUCUGUCACAGGGAAGAUUCUA UCACAAUUCCCUAUCAGGGAUCAGGGAAAGGUGUCAGCUUCCAGCUUGUCAAGCUAGGUG UCUGGAAAUCCCCAACCGACAUGCAAUCCUGGGUCCCCCUAUCAACGGAUGAUCCAGUGA UAGACAGGCUUUACCUCUCAUCUCACAGAGGCGUUAUCGCUGACAAUCAAGCAAAAUGGG CUGUCCCGACAACACGGACAGAUGACAAGUUGCGAAUGGAGACAUGCUUCCAGCAGGCGU GUAAGGGUAAAAUCCAAGCACUUUGCGAGAAUCCCGAGUGGACACCAUUGAAGGAUAACA	
	GGAUUCCUUCAUACGGGGUCUUGUCUGUUGAUCUGAGUCUGACAGUUGAGCUUAAAAUCA AAAUUGUUUCAGGAUUCGGGCCAUUGAUCACACACGGUUCAGGGAUGGACCUAUACAAAU CCAACCACAACAAUAUGUAUUGGCUGACUAUCCCGCCAAUGAAGAACCUGGCCUUAGGUG UAAUCAACACAUUGGAGUGGAUACCGAGAUUCAAGGUUAGUCCCAACCUCUUCACUGUUC CAAUUAAGGAAGCAGGCGAGGACUGCCAUGCCCCAACAUACCUACCUGCGGAGGUGGAUG GUGAUGUCAAACUCAGUUCCAAUCUGGUGAUUCUACCUGGUCAAGAUCUCCAAUAUGUUC UGGCAACCUACGAUACUUCCAGAGUUGAACAUGCUGUAGUUUAUUACGUUUACAGCCCAA GCCGCUCAUUUUCUUACUUUUAUCCUUUUAGGUUGCCUGUAAGGGGGGUCCCCAUUGAAU UACAAGUGGAAUGCUUCACAUGGGACCAAAAACUCUGGUGCCGUCACUUCUGUGUGCUUG CGGACUCAGAAUCUGGUGGACAUAUCACUCACUCUGGGAUGGUGGGCAUGGGAGUCAGC UGCACAGCCACUCGGGAAGAUGGAACCAGCCGCAGAUAGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCG GUGGCCAAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCC GUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAUCUAG	

Tabelul 14. Secvenţe aminoacid MeV *(Exemplu de referinţă)*

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
GC_F_RUJEOLĂ_B3.1		47
Secvenţă ORF, AA	MGLKVNVSAVFMAVLLTLQTPAGQIHWGNLSKIGVVGIGSASYKVMTRSSHQSLVIKLMPNI TLLNNCTRVEIAEYRRLLRTVLEPIRDALNAMTQNIRPVQSVASSRRHKRFAGVVLAGAALG VATAAQITAGIALHRSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYINNELIP SMNQLSCDLIGQKLGLKLLRYYTEILSLFGPSLRDPISAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYS GGDLLGILESRGIKARITHVDTESYFIVLSIAYPTLSEIKGVIVHRLEGVSYNIGSQEWYTTVP KYVATQGYLISNFDESSCTFMPEGTVCSQNALYPMSPLLQECLRGSTKSCARTLVSGSFG NRFILSQGNLIANCASILCKCYTTGTIINQDPDKILTYIAADRCPVVEVNGVTIQVGSRRYPDA VYLHRIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSDQILRSMKGLSSTSIVYILIAVCLG GLIGIPTLICCCRGRCNKKGEQVGMSRPGLKPDLTGTSKSYVRSL*	
GC_F_RUJEOLĂ_D8		48
Secvenţă ORF, AA		

Descriere	Secvenţă	SECV ID NR:
	MGLKVNVSVIFMAVLLTLQTPTGQIHWGNLSKIGVVGVGSASYKVMTRSSHQSLVIKLMPNI TLLNNCTRVGIAEYRRLLRTVLEPIRDALNAMTQNIRPVQSVASSRRHKRFAGVVLAGAALG VATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYINNELIP SMNQLSCDLIGQKLGLKLLRYYTEILSLFGPSLRDPISAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYS GGDLLGILESRGIKARITHVDTESYFIVLSIAYPTLSEIKGVIVHRLEGVSYNIGSQEWYTTVP KYVATQGYLISNFDESSCTFMPEGTVCSQNALYPMSPLLQECLRGSTKSCARTLVSGSFG NRFILSQGNLIANCASILCKCYTTGTIINQDPDKILTYIAADHCPVVEVNGVTIQVGSRRYPDA VYLHRIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSDQILRSMKGLSSTSIVYILIAVCLG GLIGIPALICCCRGRCNKKGEQVGMSRPGLKPDLTGTSKSYVRSL*	
GC_H_RUJEOLĂ_B3 Secvenţă ORF, AA	MSPQRDRINAFYKDNPYPKGSRIVINREHLMIDRPYVLLAVLFVMFLSLIGLLAIAGIRLHRAA IYTAEIHKSLSTNLDVTNSIEHQVKDVLTPLFKIIGDEVGLRTPQRFTDLVKFISDKIKFLNPDR EYDFRDLTWCINPPERIKLDYDQYCADVAAEELMNALVNSTLLETRTTTQFLAVSKGNCSG PTTIRGQFSNMSLSLLDLYLGRGYNVSSIVTMTSQGMYGGTYLVEKPNLNSKGSELSQLSM YRVFEVGVIRNPGLGAPVFHMTNYFEQPVSNGLGNCMVALGELKLAALCHGDDSIIIPYQG SGKGVSFQLVKLGVWKSPTDMQSWVPLSTDDPVVDRLYLSSHRGVIADNQAKWAVPTTR TDDKLRMETCFQQACKGKIQALCENPEWVPLKDNRIPSYGVLSVDLSLTVELKIKIASGFGP LITHGSGMDLYKSNCNNVYWLTIPPMRNLALGVINTLEWIPRFKVSPNLFTVPIKEAGEDCH APTYLPAEVDGDVKLSSNLVILPGQDLQYVLATYDTSRVEHAVVYYVYSPSRSFSYFYPFRL PIKGVPIELQVECFTWDQKLWCRHFCVLADSESGGLITHSGMVGMGVSCTATREDGTNRR *	49
GC_H_RUJEOLĂ_D8 Secvenţă ORF, AA	MSPQRDRINAFYKDNPHPKGSRIVINREHLMIDRPYVLLAVLFVMFLSLIGLLAIAGIRLHRAA IYTAEIHKSLSTNLDVTNSIEHQVKDVLTPLFKIIGDEVGLRTPQRFTDLVKFISDKIKFLNPDR EYDFRDLTWCINPPERIKLDYDQYCADVAAEELMNALVNSTLLETRATNQFLAVSKGNCSG PTTIRGQFSNMSLSLLDLYLSRGYNVSSIVTMTSQGMYGGTYLVEKPNLSSKGSELSQLSM HRVFEVGVIRNPGLGAPVFHMTNYLEQPVSNDFSNCMVALGELKFAALCHREDSITIPYQG SGKGVSFQLVKLGVWKSPTDMQSWVPLSTDDPVIDRLYLSSHRGVIADNQAKWAVPTTRT DDKLRMETCFQQACKGKIQALCENPEWTPLKDNRIPSYGVLSVDLSLTVELKIKIVSGFGPLI THGSGMDLYKSNHNNMYWLTIPPMKNLALGVINTLEWIPRFKVSPNLFTVPIKEAGEDCHA PTYLPAEVDGDVKLSSNLVILPGQDLQYVLATYDTSRVEHAVVYYVYSPSRSFSYFYPFRLP VRGVPIELQVECFTWDQKLWCRHFCVLADSESGGHITHSGMVGMGVSCTATREDGTSRR	50
	*	

Tabelul 15. Numere de inventar NCBI MeV (secvenţe de aminoacizi) *(Exemplu de Referinţă)*

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
hemaglutinină	hemaglutinină [tulpină a virusului rujeolei Moraten]	AAF85673.1
hemaglutinină	hemaglutinină [tulpină a virusului rujeolei Rubeovax]	AAF85689.1
hemaglutinină	hemaglutinină [virusul rujeolei]	AAF89824.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAA91369.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BAJ23068.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BAB39848.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA50551.1
hemaglutinină	NumeRec: Complet=Glicoproteină hemaglutinină	P08362.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAB63802.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA56650.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA56642.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA74936.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BAH56665.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	ACC86105.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
hemaglutinină	hemaglutinină [Tulpină a virusului rujeolei Edmonston-Zagreb]	AAF85697.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAR89413.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA56653.1
hemaglutinină	NumeRec: Complet=Glicoproteină hemaglutinină	P35971.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94916.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAC03036.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAF85681.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94927.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94925.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BAB39835.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94931.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei genotip A]	AF084712.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA56639.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94926.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BAB39836.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94929.1
hemaglutinină	NumeRec: Complet=Glicoproteină hemaglutinină	P06830.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94928.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BAB39837.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA74935.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43780.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BAA09952.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43815.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAF28390.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94923.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43785.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	ABD34001.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43782.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43781.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BAH22353.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAC35878.2
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAL86996.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAA76066.2
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA46428.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43803.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94918.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAF72162.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAM70154.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43776.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei genotip D4]	ACT78395.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei genotip D7]	AAL02030.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43789.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43774.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94920.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94922.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	ABB59491.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BAB39843.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43804.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAX52048.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94930.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA74526.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43814.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	ABB59493.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei genotip D4]	AAL02019.1
hemaglutinină	Hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB94919.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAL86997.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei genotip C2]	AAL02017.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43769.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43808.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	BA097032.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43805.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43777.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAL67793.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAF89816.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei genotip D4]	AAL02020.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43786.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Tulpină a virusului rujeolei MVi/New Jersey.SUA/45.05]	AEP40452.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA74531.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAB63800.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AA021711.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei genotip D8]	ALE27189.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43810.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAF89817.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei genotip D6]	AAL02022.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43800.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei genotip B3]	AGA17219.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43770.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Texas. USA/4.07]	AEP40444.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAX52047.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAB63794.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAB63796.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA74528.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAB63774.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAB63795.1
hemaglutinină	hemaglutinină [Virusul rujeolei]	AAA74519.1
hemaglutinină	proteină hemaglutinină [Virusul rujeolei]	CAB43778.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei Moraten]	AAF85672.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAA56645.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei Rubeovax]	AAF85688.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAF85680.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AEF30359.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	BAA09957.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAV84957.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei MeV-eGFP_Edm-tag]	AII16636.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	ABY58018.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	BAA19838.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAA56641.1
proteină de fuziune	proteină F [Virusul rujeolei]	ABK40529.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAA56652.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	ABY58017.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	ABB71645.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	NP_056922.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei AIK-C]	AAF85664.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	BAB60865.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	BAA09950.1
proteină de	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei MVi/New	AEP40403.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
fuziune	York.SUA/26.09/3]	
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAA74934.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	CAB38075.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Texas.SUA/4.07]	AEP40443.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAF02695.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAF02696.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAT99301.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	ABB71661.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	BAK08874.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAF02697.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D4]	AFY12704.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei MVi/California.SUA/16.03]	AEP40467.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8]	AHN07989.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAA46421.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAA56638.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Virginia.SUA/15.09]	AEP40419.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8]	ALE27200.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8]	AFY12695.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8]	ALE27248.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8]	ALE27224.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAT99300.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	BAH96592.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei MVi/California.SUA/8.04]	AEP40459.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8]	AIG94081.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	BAA09951.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8)	ALE27194.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	BAA33871.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Washington,SUA18.08/1]	AEP40427.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	ABY21182.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8]	ALE27284.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	ACA09725.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8]	ALE27314.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip G3]	AFY12712.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip D8]	ALE27368.1
proteină de fuziune	NumeRec: Complet=glicoproteină de fuziune F0; Conţine: NumeRec: Complet=glicoproteină de fuziune F2; Conţine: NumeRec: Complet=glicoproteină de fuziune F1; Steaguri: precursor	P35973.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53713.1
	produs proteic fără nume [Virusul rujeolei]	CAA34588.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	CAA76888.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip B3.1]	AIY55563.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	ADO17330.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53703.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip B3]	AGA17208.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAL29688.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53706.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53701.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip B3]	ALE27092.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53714.1
proteină de	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53694.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
fuziune		
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53668.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	ACC86094.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53670.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53707.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip B3]	AGA17216.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53671.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Tulpină a virusului rujeolei MVi/New Jersey.SUA/45.05]	AEP40451.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53684.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53688.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip B3]	AGA17214.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53683.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53667.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53686.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53685.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53681.1
	produs proteic fără nume [Virusul rujeolei]	CAA34589.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53678.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53710.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53669.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53664.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAA50547.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53679.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53709.1
proteină de	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53672.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
fuziune		
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53697.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53689.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53676.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53675.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53663.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	BAA19841.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei]	AAF02701.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53680.1
proteină de fuziune	proteină de fuziune [Virusul rujeolei genotip H1]	AIG53674.1
Proteină C	Proteină C [Tulpină a virusului rujeolei Moraten]	AAF85670.1
Proteină C	NumeRec: Full=Proteină C	P03424.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ACN54404.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ACN54412.1
Proteină C	NumeRec: Full=Proteină C	P35977.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	AAF85678.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ABD33998.1
Proteină C	produs proteic fără nume [Virusul rujeolei]	CAA34586.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	BAJ51786.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	BAA33869.1
Proteină C	Factor de virulenţă [Virusul rujeolei]	ABO69700.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	NP_056920.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	AD017333.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ACC86082.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	BAA33875.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ABY21189.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	BAE98296.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17782.1
Proteină C	Proteină C [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Virginia.SUA/15.09]	AEP40417.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17814.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17798.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei genotip D4]	AFY12700.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17784.1
Proteină C	Proteină C [Tulpină a virusului rujeolei MVi/California.SUA/16.03]	AEP40465.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ABB71643.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	AE191027.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17874.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17903.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	CAA34579.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17790.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17800.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ABB71667.1
Proteină C	Produs proteic fără nume [Virusul rujeolei]	CAA34572.1
Proteină C	Proteină C [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Arizona.SUA/11.08/2]	AEP40433.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17830.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17947.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17818.1
Proteină C	Proteină C [Tulpină a virusului rujeolei MVi/New Jersey.SUA/45.05]	AEP40449.1
Proteină C	Proteină C [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Texas.SUA/4.07]	AEP40441.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17864.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17838.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17881.1
Proteină C	Proteină C [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Washington.SUA/18.08/1]	AEP40425.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17927.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17953.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17889.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17963.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17893.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17820.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ABB71651.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17786.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17862.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17923.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17959.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17951.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17916.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17957.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17925.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17901.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17887.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17832.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17891.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17961.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17872.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17929.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17908.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17910.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17921.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17824.1
Proteină C	Proteină C [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Pennsylvania.SUA/20.09]	AEP40473.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17828.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	ADU17812.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei genotip D8]	AFY12692.1
Proteină C	Proteină C nestructurală [Virusul rujeolei]	ABA59559.1
Proteină C	NumeRec: Complet= Proteină C	Q00794.1
Proteină C	Proteină C nestructurală [Virusul rujeolei]	ADO17934.1
Proteină C	Proteină C nestructurală [Virusul rujeolei]	ACJ66773.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei genotip G3]	AFY12708.1
Proteină C	NumeRec: Complet= Proteină C	P26035.1
Proteină C	Proteină C [Virusul rujeolei]	BAA84128.1
nucleoproteină	NumeRec: Complet=Nucleoproteină; NumeAlt: Complet=Proteină nucleocapsidă; Scurt=NP; Scurt=Proteină N	Q77M43.1
nucleoproteină	Proteină nucleocapsidă [Tulpină a virusului rujeolei Rubeovax]	AAF85683.1
nucleoproteină	NumeRec: Complet=Nucleoproteină; NumeAlt: Complet=Proteină nucleocapsidă; Scurt=NP; Scurt=Proteină N	Q89933.1
nucleoproteină	Proteină nucleocapsidă [Tulpină a virusului rujeolei AIK-C]	AAF85659.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	ABI54102.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA56643.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAC03050.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA18990.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA56640.1
nucleoproteină	NumeRec: Complet=Nucleoproteină; NumeAlt: Complet=Proteină nucleocapsidă; Scurt=NP; Scurt=Proteină N	P35972.1
nucleoproteină	NumeRec: Complet=Nucleoproteină; NumeAlt: Complet=Proteină nucleocapsidă; Scurt=NP; Scurt=Proteină N	P10050.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	BAB60956.1
nucleoproteină	NumeRec: Complet=Nucleoproteină; NumeAlt: Complet=Proteină nucleocapsidă; Scurt=NP; Scurt=Proteină N	B1AAA7.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA18991.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46894.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46871.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46872.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	ABU49606.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	AAA75494.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46883.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46892.1
nucleoproteină	produs proteic fără nume [Virusul rujeolei]	CAA34584.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA18997.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46863.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AEF30352.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	ABI54103.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	AAA46433.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46902.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46873.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46906.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA74547.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA74537.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46862.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	BAA09961.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AA015875.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AA015871.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46882.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB60124.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	A8154104.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46869.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46880.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA74541.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Tulpină a virusului rujeolei MVi/New Jersey.SUA/45.05]	AEP40446.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	ABI54110.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46903.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46899.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46901.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	ABB71640.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB60113.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB60114.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB60116.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46895.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB60121.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	ABI54111.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46889.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46898.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei genotip B3]	ALE27083.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB60118.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	CAA34570.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAC29443.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Washington.SUA/18.08/1]	AEP40422.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AA015872.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46874.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA74550.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	ABB71648.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46900.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	BAH22440.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	AAA46432.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	BAA33867.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA74539.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CABM115.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB60123.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	ABB71664.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB60125.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA74546.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46886.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	BAH22350.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB46867.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	BAA09954.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AA015873.1
nucleoproteină	proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	AEP95735.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAL37726.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA74549.1
nucleoproteină	NumeRec: Complet=Nucleoproteină; NumeAlt: Complet=Proteină nucleocapsidă; Scurt=NP; Scurt=Proteină N	P26030.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei ETH55/99]	AAK07777.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei genotip B3]	AGA17238.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AEF30351.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei genotip B3]	AGA17242.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei ETH54/98]	AAK07776.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA74548.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA19221.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAC03039.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA19223.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei genotip B3]	AGA17241.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAB60122.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAC34599.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAC03042.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	CAC34604.1
nucleoproteină	nucleoproteină [Virusul rujeolei]	AAA74544.1
nucleoproteină	Proteină nucleocapsidă [Virusul rujeolei]	NP_056918.1
Proteină V	NumeRec: Complet= proteină V nestructurală	Q91C37.1
Proteină V	NumeRec: Complet= proteină V nestructurală	Q9EMA9.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ACN54411,1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ACN54403.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	AEP95742.1
Proteină V	Proteină V [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Virginia.SUA/15,09]	AEP40416.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ADU17801.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ADU17849.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ABB71642.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei genotip D8]	AFY12693.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	YP_M3873249.2
Proteină V	Proteină V [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Arizona.SUA/11.08/2]	AEP4M32.1
Proteină V	NumeRec: Complet= proteină V nestructurală	P26036.1
Proteină V	Proteină V [Tulpină a virusului rujeolei MVi/California.SUA/16.03]	AEP40464.1
Proteină V	Proteină V [Tulpină a virusului rujeolei MVi/California.SUA/8.04]	AEP40456.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ABY21188.1
Proteină V	Proteină V [Tulpină a virusului rujeolei MVi/Washington.SUA/18.08/1]	AEP40424.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	BAH96581.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ABB71666.1
Proteină V	NumeRec: Complet= proteină V nestructurală	P60168.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	BAH96589.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ADU17954.1
Proteină V	Proteină V [Tulpină a virusului rujeolei MVi/New York.SUA/26.09/3]	AEP40400.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	BY21196.1
Proteină V	Factor de virulență [Virusul rujeolei]	AB069701.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ABB71650.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ACC86086.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei genotip D4]	AFY12702.1
Proteină V	Proteină V [Tulpină a virusului rujeolei MVi/New Jersey.SUA/45.05]	AEP40448.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	BAE98295.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ACC86083.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ACU57139.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	AD017334.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ADU17930.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei genotip G3]	AFY12710.1
Proteină V	Proteină V [Tulpină a virusului rujeolei	AEP40472.1

Tip	Denumire Virus	Inventar GenBank
	MVi/Pennsylvania.SUA/20.09]	
Proteină V	fosfoproteină [Virusul rujeolei]	ADU17839.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ADU17894.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ACN50010.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ADU17892.1
	Produs proteic fără nume [Virusul rujeolei]	CAA34585.1
Proteină V	Proteină V [Virusul rujeolei]	ABD33997.1

Tabelul 16. Secvenţe de acid nucleic flagelină

Nume	Secvenţă	SECV ID NR:
NT (5' UTR, ORF, 3' UTR)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTA AGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAA CCTGAACAAATCCCAGTCCGCACTGGGCACTGCTATCGAGCGTTTGTCTTCCGGTCTGCGTATCAACAGCG CGAAAGACGATGCGGCAGGACAGGCGATTGCTAACCGTTTTACCGCGAACATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGTATCTCCATTGCGCAGACCACTGAAGGCGCGCTGAACGAAATCAACAACA ACCTGCAGCGTGTGCGTGAACTGGCGGTTCAGTCTGCGAATGGTACTAACTCCCAGTCTGACCTCGACTC CATCCAGGCTGAAATCACCCAGCGCCTGAACGAAATCGACCGTGTATCCGGCCAGACTCAGTTCAACGGC GTGAAAGTCCTGGCGCAGGACAACACCCTGACCATCCAGGTTGGTGCCAACGACGGTGAAACTATCGATA TTGATTTAAAAGAAATCAGCTCTAAAACACTGGGACTTGATAAGCTTAATGTCCAAGATGCCTACACCCGA AAGAAACTGCTGTAACCGTTGATAAAACTACCTATAAAAATGGTACAGATCCTATTACAGCCCAGAGCAATA CTGATATCCAAACTGCAATTGGCGGTGGTGCAACGGGGGTTACTGGGGCTGATATCAAATTTAAAGATGGT CAATACTATTTAGATGTTAAAGGCGGTGCTTCTGCTGGTGTTTATAAAGCCACTTATGATGAAACTACAAAG AAAGTTAATATTGATACGACTGATAAAACTCCGTTGGCAACTGCGGAAGCTACAGCTATTCGGGGAACGGC CACTATAACCCACAACCAAATTGCTGAAGTAACAAAAGAGGGTGTTGATACGACCACAGTTGCGGCTCAAC TTGCTGCAGCAGGGGTTACTGGCGCCGATAAGGACAATACTAGCCTTGTAAAACTATCGTTTGAGGATAAA AACGGTAAGGTTATTGATGGTGGCTATGCAGTGAAAATGGGCGACGATTTCTATGCCGCTACATATGATGA GAAAACAGGTGCAATTACTGCTAAAACCACTACTTATACAGATGGTACTGGCGTTGCTCAAACTGGAGCTGT GAAATTTGGTGGCGCAAATGGTAAATCTGAAGTTGTTACTGCTACCGATGGTAAGACTTACTTAGCAAGCGA CCTTGACAAACATAACTTCAGAACAGGCGGTGAGCTTAAAGAGGTTAATACAGATAAGACTGAAAACCCACT GCAGAAAATTGATGCTGCCTTGGCACAGGTTGATACACTTCGTTCTGACCTGGGTGCGGTTCAGAACCGTT TCAACTCCGCTATCACCAACCTGGGCAATACCGTAAATAACCTGTCTTCTGCCCGTAGCCGTATCGAAGATT CCGACTACGCAACCGAAGTCTCCAACATGTCTCGCGCGCAGATTCTGCAGCAGGCCGGTACCTCCGTTCT GGCGCAGGCGAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTG GCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTC TTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC	51
Secvenţă ORF, NT		52

Nume	Secvenţă	SECV ID NR:
	ATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCCCAGTCCGC ACTGGGCACTGCTATCGAGCGTTTGTCTTCCGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGA CAGGCGATTGCTAACCGTTTTACCGCGAACATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGG TATCTCCATTGCGCAGACCACTGAAGGCGCGCTGAACGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAA CTGGCGGTTCAGTCTGCGAATGGTACTAACTCCCAGTCTGACCTCGACTCCATCCAGGCTGAAATCACCCA GCGCCTGAACGAAATCGACCGTGTATCCGGCCAGACTCAGTTCAACGGCGTGAAAGTCCTGGCGCAGGAC AACACCCTGACCATCCAGGTTGGTGCCAACGACGGTGAAACTATCGATATTGATTTAAAAGAAATCAGCTCT AAAACACTGGGACTTGATAAGCTTAATGTCCAAGATGCCTACACCCCGAAAGAAACTGCTGTAACCGTTGAT AAAACTACCTATAAAAATGGTACAGATCCTATTACAGCCCAGAGCAATACTGATATCCAAACTGCAATTGGC GGTGGTGCAACGGGGGTTACTGGGGCTGATATCAAATTTAAAGATGGTCAATACTATTTAGATGTTAAAGG CGGTGCTTCTGCTGGTGTTTATAAAGCCACTTATGATGAAACTACAAAGAAAGTTAATATTGATACGACTGA TAAAACTCCGTTGGCAACTGCGGAAGCTACAGCTATTCGGGGAACGGCCACTATAACCCACAACCAAATTG CTGAAGTAACAAAAGAGGGTGTTGATACGACCACAGTTGCGGCTCAACTTGCTGCAGCAGGGGTTACTGG CGCCGATAAGGACAATACTAGCCTTGTAAAACTATCGTTTGAGGATAAAAACGGTAAGGTTATTGATGGTGG CTATGCAGTGAAAATGGGCGACGATTTCTATGCCGCTACATATGATGAGAAAACAGGTGCAATTACTGCTAA AACCACTACTTATACAGATGGTACTGGCGTTGCTCAAACTGGAGCTGTGAAATTTGGTGGCGCAAATGGTA AATCTGAAGTTGTTACTGCTACCGATGGTAAGACTTACTTAGCAAGCGACCTTGACAAACATAACTTCAGAA CAGGCGGTGAGCTTAAAGAGGTTAATACAGATAAGACTGAAAACCCACTGCAGAAAATTGATGCTGCCTTG GCACAGGTTGATACACTTCGTTCTGACCTGGGTGCGGTTCAGAACCGTTTCAACTCCGCTATCACCAACCT GGGCAATACCGTAAATAACCTGTCTTCTGCCGCGTAGCCGTATCGAAGATTCCGACTACGCAACCGAAGTCT CCAACATGTCTCGCGCGCAGATTCTGCAGCAGGCCGGTACCTCCGTTCTGGCGCAGGCGAACCAGGTTCC GCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGT	
Secvenţă ARNm (presupune coada T100)	G'GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGCACAAGUCAUUAAUACA AACAGCCUGUCGCUGUUGACCCAGAAUAACCUGAACAAAUCCCAGUCCGCACUGGGCACUGCUAUCGAG CGUUUGUCUUCCGGUCUGCGUAUCAACAGCGCGAAAGACGAUGCGGCAGGACAGGCGAUUGCUAACCG UUUUACCGCGAACAUCAAAGGUCUGACUCAGGCUUCCCGUAACGCUAACGACGGUAUCUCCAUUGCGC	53
	AGACCACUGAAGGCGCGCUGAACGAAAUCAACAACAACCUGCAGCGUGUGCGUGAACUGGCGGUUCAG UCUGCGAAUGGUACUAACUCCCAGUCUGACCUCGACUCCAUCCAGGCUGAAAUCACCCAGCGCCUGAAC GAAAUCGACCGUGUAUCCGGCCAGACUCAGUUCAACGGCGUGAAAGUCCUGGCGCAGGACAACACCCU GACCAUCCAGGUUGGUGCCAACGACGGUGAAACUAUCGAUAUUGAUUUAAAAGAAAUCAGCUCUAAAAC ACUGGGACUUGAUAAGCUUAAUGUCCAAGAUGCCUACACCCCGAAAGAAACUGCUGUAACCGUUGAUAA AACUACCUAUAAAAAUGGUACAGAUCCUAUUACAGCCCAGAGCAAUACUGAUAUCCAAACUGCAAUUGGC GGUGGUGCAACGGGGGUUACUGGGGCUGAUAUCAAAUUUAAAGAUGGUCAAUACUAUUUAGAUGUUAA AGGCGGUGCUUCUGCUGGUGUUUAUAAAGCCACUUAUGAUGAAACUACAAAGAAAGUUAAUAUUGAUAC GACUGAUAAAACUCCGUUGGCAACUGCGGAAGCUACAGCUAUUCGGGGAACGGCCACUAUAACCCACAA CCAAAUUGCUGAAGUAACAAAAGAGGGUGUUGAUACGACCACAGUUGCGGCUCAACUUGCUGCAGCAG GGGUUACUGGCGCCGAUAAGGACAAUACUAGCCUUGUAAAACUAUCGUUUGAGGAUAAAAACGGUAAGG UUAUUGAUGGUGGCUAUGCAGUGAAAAUGGGCGACGAUUUCUAUGCCGCUACAUAUGAUGAGAAAACA GGUGCAAUUACUGCUAAAACCACUACUUAUACAGAUGGUACUGGCGUUGCUCAAACUGGAGCUGUGAAA UUUGGUGGCGCAAAUGGUAAAUCUGAAGUUGUUACUGCUACCGAUGGUAAGACUUACUUAGCAAGCGA CCUUGACAAACAUAACUUCAGAACAGGCGGUGAGCUUAAAGAGGUUAAUACAGAUAAGACUGAAAACCC ACUGCAGAAAAUUGAUGCUGCCUUGGCACAGGUUGAUACACUUCGUUCUGACCUGGGUGCGGUUCAGA ACCGUUUCAACUCCGCUAUCACCAACCUGGGCAAUACCGUAAUAACCUGUCUUCUGCCCGUAGCCGUA UCGAAGAUUCCGACUACGCAACCGAAGUCUCCAACAUGUCUCGCGCGCAGAUUCUGCAGCAGGCCGGU ACCUCCGUUCUGGCGCAGGCGAACCAGGUUCCGCAAAACGUCCUCUCUUUACUGCGUUGAUAAUAGGC UGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACC CGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Nume	Secvenţă	SECV ID NR:
	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAG UAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGCACAAGUCAUUAAUACAAACAGCCUGUCGCUGUUGACCCAGA AUAACCUGAACAAAUCCCAGUCCGCACUGGGCACUGCUAUCGAGCGUUUGUCUUCCGGUCUGCGUAUC AACAGCGCGAAAGACGAUGCGGCAGGACAGGCGAUUGCUAACCGUUUUACCGCGAACAUCAAAGGUCU GACUCAGGCUUCCCGUAACGCUAACGACGGUAUCUCCAUUGCGCAGACCACUGAAGGCGCGCUGAACG AAAUCAACAACAACCUGCAGCGUGUGCGUGAACUGGCGGUUCAGUCUGCGAAUGGUACUAACUCCCAG UCUGACCUCGACUCCAUCCAGGCUGAAAUCACCCAGCGCCUGAACGAAAUCGACCGUGUAUCCGGCCA GACUCAGUUCAACGGCGUGAAAGUCCUGGCGCAGGACAACACCCUGACCAUCCAGGUUGGUGCCAACG ACGGUGAAACUAUCGAUAUUGAUUUAAAAGAAUCAGCUCUAAAACACUGGGACUUGAUAAGCUUAAUG UCCAAGAUGCCUACACCCGAAAGAAACUGCUGUAACCGUUGAUAAAACUACCUAUAAAAAUGGUACAGA UCCUAUUACAGCCCAGAGCAAUACUGAUAUCCAAACUGCAAUUGGCGGUGGUGCAACGGGGUUACUG GGGCUGAUAUCAAAUUUAAAGAUGGUCAAUACUAUUUAGAUGUUAAAGGCGGUGCUUCUGCUGGUGUU UAUAAAGCCACUUAUGAUGAAACUACAAAGAAAGUUAAUAUUGAUACGACUGAUAAAACUCCGUUGGCAA CUGCGGAAGCUACAGCUAUUCGGGGAACGGCCACUAUAACCCACAACCAAAUUGCUGAAGUAACAAAAG AGGGUGUUGAUACGACCACAGUUGCGGCUCAACUUGCUGCAGCAGGGGUUACUGGCGCCGAUAAGGAC AAUACUAGCCUUGUAAAACUAUCGUUUGAGGAUAAAAACGGUAAGGUUAUUGAUGGUGGCUAUGCAGUG AAAAUGGGCGACGAUUUCUAUGCCGCUACAUAUGAUGAGAAAACAGGUGCAAUUACUGCUAAAACCACU ACUUAUACAGAUGGUACUGGCGUUGCUCAAACUGGAGCUGUGAAAUUUGGUGGCGCAAAUGGUAAAUC UGAAGUUGUUACUGCUACCGAUGGUAAGACUUACUUAGCAAGCGACCUUGACAAACAUAACUUCAGAAC AGGCGGUGAGCUUAAAGAGGUUAAUACAGAUAAGACUGAAAACCCACUGCAGAAAAUUGAUGCUGCCUU GGCACAGGUUGAUACACUUCGUUCUGACCUGGGUGCGGUUCAGAACCGUUUCAACUCCGCUAUCACCA ACCUGGGCAAUACCGUAAAUAACCUGUCUUCUGCCCGUAGCCGUAUCGAAGAUUCCGACUACGCAACCG AAGUCUCCAACAUGUCUCGCGCGCAGAUUCUGCAGCAGGCCGGUACCUCCGUUCUGGCGCAGGCGAAC CAGGUUCCGCAAAACGUCCUCUCUUUACUGCGUUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCU UGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAA AGUCUGAGUGGGCGGC	
Secvenţă ORF, NT	AUGGCACAAGUCAUUAAUACAAACAGCCUGUCGCUGUUGACCCAGAAUAACCUGAACAAAUCCCAGUCC GCACUGGGCACUGCUAUCGAGCGUUUGUCUUCCGGUCUGCGUAUCAACAGCGCGAAAGACGAUGCGGC AGGACAGGCGAUUGCUAACCGUUUUACCGCGAACAUCAAAGGUCUGACUCAGGCUUCCCGUAACGCUA ACGACGGUAUCUCCAUUGCGCAGACCACUGAAGGCGCGCUGAACGAAAUCAACAACAACCUGCAGCGUG UGCGUGAACUGGCGGUUCAGUCUGCGAAUGGUACUAACUCCCAGUCUGACCUCGACUCCAUCCAGGCU GAAAUCACCCAGCGCCUGAACGAAAUCGACCGUGUAUCCGGCCAGACUCAGUUCAACGGCGUGAAAGU CCUGGCGCAGGACAACACCCUGACCAUCCAGGUUGGUGCCAACGACGGUGAAACUAUCGAUAUUGAUU	82
	UAAAAGAAAUCAGCUCUAAAACACUGGGACUUGAUAAGCUUAAUGUCCAAGAUGCCUACACCCCGAAAG AAACUGCUGUAACCGUUGAUAAAACUACCUAUAAAAAUGGUACAGAUCCUAUUACAGCCCAGAGCAAUAC UGAUAUCCAAACUGCAAUUGGCGGUGGUGCAACGGGGUUACUGGGGCUGAUAUCAAAUUUAAAGAUG GUCAAUACUAUUUAGAUGUUAAAGGCGGUGCUUCUGCUGGUGUUUAUAAAGCCACUUAUGAUGAAACUA CAAAGAAAGUUAAUAUUGAUACGACUGAUAAAACUCCGUUGGCAACUGCGGAAGCUACAGCUAUUCGGG GAACGGCCACUAUAACCCACAACCAAAUUGCUGAAGUAACAAAAGAGGGUGUUGAUACGACCACAGUUG CGGCUCAACUUGCUGCAGCAGGGGUUACUGGCGCCGAUAAGGACAAUACUAGCCUUGUAAAACUAUCG UUUGAGGAUAAAAACGGUAAGGUUAUUGAUGGUGGCUAUGCAGUGAAAAUGGGCGACGAUUUCUAUGC CGCUACAUAUGAUGAGAAAACAGGUGCAAUUACUGCUAAAACCACUACUUAUACAGAUGGUACUGGCGU UGCUCAAACUGGAGCUGUGAAAUUUGGUGGCGCAAAUGGUAAAUCUGAAGUUGUUACUGCUACCGAUG GUAAGACUUACUUAGCAAGCGACCUUGACAAACAUAACUUCAGAACAGGCGGUGAGCUUAAAGAGGUUA AUACAGAUAAGACUGAAAACCCACUGCAGAAAAUUGAUGCUGCCUUGGCACAGGUUGAUACACUUCGUU CUGACCUGGGUGCGGUUCAGAACCGUUUCAACUCCGCUAUCACCAACCUGGGCAAUACCGUAAAUAACC UGUCUUCUGCCCGUAGCCGUAUCGAAGAUUCCGACUACGCAACCGAAGUCUCCAACAUGUCUCGCGCG CAGAUUCUGCAGCAGGCCGGUACCUCCGUUCUGGCGCAGGCGAACCAGGUUCCGCAAAACGUCCUCUC UUUACUGCGU	
Secvenţă ARNm (presupune coada T100)		83

Nume	Secvenţă	SECV ID NR:
	G'GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGCACAAGUCAUUAAUACA AACAGCCUGUCGCUGUUGACCCAGAAUAACCUGAACAAAUCCCAGUCCGCACUGGGCACUGCUAUCGAG CGUUUGUCUUCCGGUCUGCGUAUCAACAGCGCGAAAGACGAUGCGGCAGGACAGGCGAUUGCUAACCG UUUUACCGCGAACAUCAAAGGUCUGACUCAGGCUUCCCGUAACGCUAACGACGGUAUCUCCAUUGCGC AGACCACUGAAGGCGCGCUGAACGAAAUCAACAACAACCUGCAGCGUGUGCGUGAACUGGCGGUUCAG UCUGCGAAUGGUACUAACUCCCAGUCUGACCUCGACUCCAUCCAGGCUGAAAUCACCCAGCGCCUGAAC GAAAUCGACCGUGUAUCCGGCCAGACUCAGUUCAACGGCGUGAAAGUCCUGGCGCAGGACAACACCCU GACCAUCCAGGUUGGUGCCAACGACGGUGAAACUAUCGAUAUUGAUUUAAAAGAAAUCAGCUCUAAAAC ACUGGGACUUGAUAAGCUUAAUGUCCAAGAUGCCUACACCCCGAAAGAAACUGCUGUAACCGUUGAUAA AACUACCUAUAAAAAUGGUACAGAUCCUAUUACAGCCCAGAGCAAUACUGAUAUCCAAACUGCAAUUGGC GGUGGUGCAACGGGGGUUACUGGGGCUGAUAUCAAAUUUAAAGAUGGUCAAUACUAUUUAGAUGUUAA AGGCGGUGCUUCUGCUGGUGUUUAUAAAGCCACUUAUGAUGAAAACUACAAAGAAAGUUAAUAUUGAUAC GACUGAUAAAACUCCGUUGGCAACUGCGGAAGCUACAGCUAUUCGGGGAACGGCCACUAUAACCCACAA CCAAAUUGCUGAAGUAACAAAAGAGGGUGUUGAUACGACCACAGUUGCGGCUCAACUUGCUGCAGCAG GGGUUACUGGCGCCGAUAAGGACAAUACUAGCCUUGUAAAACUAUCGUUUGAGGAUAAAAACGGUAAGG UUAUUGAUGGUGGCUAUGCAGUGAAAAUGGGCGACGAUUUCUAUGCCGCUACAUAUGAUGAGAAAACA GGUGCAAUUACUGCUAAAACCACUACUUAUACAGAUGGUACUGGCGUUGCUCAAACUGGAGCUGUGAAA UUUGGUGGCGCAAAUGGUAAAUCUGAAGUUGUUACUGCUACCGAUGGUAAGACUUACUUAGCAAGCGA CCUUGACAAACAUAACUUCAGAACAGGCGGUGAGCUUAAAGAGGUUAAUACAGAUAAGACUGAAAACCC ACUGCAGAAAAUUGAUGCUGCCUUGGCACAGGUUGAUACACUUCGUUCUGACCUGGGUGCGGUUCAGA ACCGUUUCAACUCCGCUAUCACCAACCUGGGCAAUACCGUAAAUAACCUGUCUUCUGCCGUAGCCGUA UCGAAGAUUCCGACUACGCAACCGAAGUCUCCAACAUGUCUCGCGCGCAGAUUCUGCAGCAGGCCGGU ACCUCCGUUCUGGCGCAGGCGAACCAGGUUCCGCAAAACGUCCUCUCUUUACUGCGUUGAUAAUAGGC UGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCUCCUCCCCUUCCUGCACC CGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Nume	Secvenţă	SECV ID NR:
	MMAPDPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNKNNQGNGQGHNMPNDPNRNVDENANANNAVKNNNEEPSDKHIEQYLKKIKNSISTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDELDYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSRPVTMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSALGTAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTANIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELAVQSANSTNSQSDLDSIQAEITQRLNEIDRVSGQTQFNGVKVLAQDNTLTIQVGANDGETIDIDLKQINSQTLGLDTLNVQQKYKVSDTAATVTGYADTTIALDNSTFKASATGLGGTDQKIDGDLKFDDTTGKYYAKVTVTGGTGKDGYYEVSVDKTNGEVTLAGGATSPLTGGLPATATEDVKNVQVANADLTEAKAALTAAGVTGTASVVKMSYTDNNGKTIDGGLAVKVGDDYYSATQNKDGSISINTTKYTADDGTSKTALNKLGGADGKTEVVSIGGKTYAASKAEGHNFKAQPDLAEAAATTTENPLQKIDAALAQVDTLRSDLGAVQNRFNSAITNLGNTVNNLTSARSRIEDSDYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR	

Tabelul 18. Secvențe de aminoacizi mutante de metapneumovirus uman *(Exemplu de referință)*

Tulpină	Secvență	SECV ID NR:
HMPV_SC_DSCAV1 _4MMV	MSWKVVIVFALITPQHGLKESYLEECSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCADGPSLIKTELTKSKEALKELMTLLTTANSVAGVNLTNIDKMVENIGNDLKDLVDRSEKLANVGFELYHKCDDECMESVRNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI	85
HMPV_SC_DSTRIC _4MMV	MSWKVVIVFALITPQHGLKESYLEECSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCADGPSLIKTELTKSKEALKELMTLLTTANSVAGVNLTNIDKMVENIGNDLKDLVDRSEKLANVGFELYHKCDDECMESVRNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI	86

Tulpină	Secvență	SECV ID NR:
HMPV_SC_DM_Krar up_T74LD185P	[redacted]	87
HMPV_SC_TM_Krar up_T74LD185PD454 N	[redacted]	88
HMPV_SC_4M_Krar up_	[redacted]	89

Tulpină	Secvență	SECV ID NR:
T74LS170LD185P	[illegible]	
HMPV_SC_5M_Krar up_T74LS170LD185 PD454N	[illegible]	90
HMPV_SC_DM_Krar up_E51PT74L	[illegible]	91

Tulpină	Secvență	SECV ID NR:
HMPV_SC_TM_Krar up_E51PT74LD454N	[redacted]	92
HMPV_SC_StabilizeApha_T74L	[redacted]	93
HMPV_SC_StabilizeAlpha_V 55L	[redacted]	94

Tulpină	Secvență	SECV ID NR:
HMPV_SC_StabilizeAlpha_S 170L	[redacted]	95
HMPV_SC_StabilizeAlpha_T 174W	[redacted]	96

Tulpină	Secvență	SECV ID NR:
HMPV_SC_4M_StabilizeAlpha_V55LT74L S170LT174W	[redacted]	97
HMPV_ProlineStab_ E51P	[redacted]	98
HMPV_ProlineStab_ D185P	[redacted]	99

Tulpină	Secvență	SECV ID NR:
HMPV_ProlineStab_ D183P	[illegible]	100
HMPV_ProlineStab_ E131P	[illegible]	101
HMPV_ProlineStab_ D447P	[illegible]	102

Tulpină	Secvență	SECV ID NR:
HMPV_TrimerRepulsionD454N	[redacted]	103
HMPV_TrimerRepulsionE453N	[redacted]	104
HMPV_StabilizeAlph	[redacted]	105

Tulpină	Secvență	SECV ID NR:
aF196W	[redacted]	

Tabelul 19. Secvenţe de acid nucleic mutante de metapneumovirus uman *(Exemplu de referinţă)*

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
HMPV_SC_DSCAV1_4MM V	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCTGCAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCTTTGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAAGAACCT GACACGGGCCCTGAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGCC AGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACACAGCC ATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTACTCTGC CGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTGT GTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACACA CCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCTGCT GAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCAACGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGCGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	106
HMPV_SC_DSTRIC_4MMV	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCTGCAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAAGAACC TGACACGGGCCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACACCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG TGTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGCA CCAGTGGCATGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGCTGGAC CAGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCT	107
	GATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAA GCCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAAC	

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
HMPV_SC_DM_Krarup_T7 4LD185P	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGCTCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCCCTGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTA ATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATGGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCTGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	108
HMPV_SC_TM_Kramp_T7 4LD185PD454N	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGCTCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCCCTGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACACCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTACATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCTGAGAA CCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAAC	109
HMPV_SC_4M_Krarup_ T74LS170LD185P		110

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGCTCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCCACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGCTTAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCCCTGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATGGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGCAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	
HMPV_SC_5M_Krarup_T7 4LS170LD185PD454N	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGCTCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCCACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGCTTAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCCCTGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATGGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGCAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGAA CCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	111
HMPV SC_DM_Krarup_E5 1 PT74L		112

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGCCTGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCGCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGCTCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCCACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC	
	TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGCAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCTCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	
HMPV_SC_TM_Krarup_E5 1FT74LD454N	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGCCTGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCGCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGCTCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCCACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGCAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCGAGAA CCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCTCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	113
HMPV_SC_StabilizeAlpha_ T74L		114

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGCTCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCCACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATGGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC	
	AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCTCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	
HMPV_ SC_StabilizeAlpha_V55L	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACCTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCCACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATGGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCTCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	115
HMPV_ SC_StabilizeAlpha_S170L		116

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCGCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGCTTAAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATGGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG	
	CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAAG	
HMPV_ SC_StabilizeAlpha_T174W	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCGCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGCTTAAGAACC TGTGGCGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATGGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAAG	117
HMPV_SC_4M_StabilizeAlpha_V55LT74LS170LT17 4 W		118

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACCTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGCTCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCCCACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCTTACGAACC TGTGGCGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTACATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATGGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGCAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCTCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	
HMPV_ProlineStab_E51P		119
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGCCTGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGAGCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCCCACTC	
	GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTACATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATGGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGCAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCTCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	
HMPV_ProlineStab_D185P		120

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCGCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCCCTGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAAG	
HMPV_ProlineStab_D183P	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCGCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCCCTATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG	121
	GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAAG	
HMPV_ProlineStab_E131P		122

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCCGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GCCTAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAAG	
HMPV_ProlineStab_D447P		123
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCCGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCCCACCTATCAAGTTCCCGAGGA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG	
	ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAAG	
HMPV_TrimerRepulsionD4 54N		124

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTACATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCCAGGAA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	
HMPV-TilmerRepulsionE45 3N	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCCCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCTGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTTCAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACCCAGC CATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTACATCTG CCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGGCATTCTG ATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACAC ACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTCCTGC TGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAACGAGAAG GACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGGCCGAGC AGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAGG CACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGGCGTGTCC TGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATCAC CAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAGGC GAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCCCAGGAA TCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGGTGGACC AGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGATCATCCTG ATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACCAAGAAG CCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAA	125
HMPV_StabilizeAlphaF196 W		126

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
	ATGAGCTGGAAGGTGGTCATCATCTTCAGCCTGCTGATCACACCTCAGCACGGCCTGAAGAGAG CTACCTGGAAGAGTCCTGCAGCACCATCACAGAGGGCTACCTGTCTGTGCTGAGAACCGCTGGT ACACCAACGTGTTCACACTGGAAGTGGGCGACGTCGAGAATCTGACATGCTCTGATGGCGCTAGC CTGATCAAGACCGAGCTGGATCTGACCAAGAGCGCCCTGAGAGAACTCAAGACCGTGTCGCCGA TCAGCTGGCCAGAGAGGAACAGATCGAGAATCCTGGCAGCGGCAGCTTTGTGCTGGGACCCATT GCTCTTGGAGTGGCTGCTGCTGCAGCTGTTACAGCAGGCGTGGCCATCGCTAAGACCATCAGACT	
	GGAAAGCGAAGTGACCGCCATCAACAACGCCCTGAAGAAGACAAACGAGGCCGTCAGCACACTC GGCAATGGCGTTAGAGTGCTGGCCACAGCCGTGCGCGAGCTGAAGGACTTCGTGTCCAGAACC TGACACGGGCCATTAACAAGAACAAGTGCGACATCGACGACCTGAAGATGGCCGTGTCCTTAGC CAGTGGAACCGGCGGTTTCTGAACGTCGTGCGGCAGTTTAGCGACAACGCCGGAATCACACCAG CCATCAGCCTGGACCTGATGACAGATGCTGAGCTGGCTAGAGCCGTGCCTAACATGCCTCACTCT GCCGGCCAGATCAAGCTGATGCTCGAGAATAGAGCCATGGTCCGACGGAAAGGCTTCGCCATTCT GATTGGCGTGTACGGCAGCAGCGTGATCTATATGGTGCAGCTGCCTATCTTCGGCGTGATCGACA CACCCTGCTGGATTGTGAAGGCCGCTCCTAGCTGTAGCGAGAAGAAGGGCAATTACGCCTGCCTG CTGAGAGAGGACCAAGGCTGGTATTGTCAGAACGCCGGCAGCACCGTGTACTACCCTAAGGAGAA GGACTGCGAGACAAGAGGCGACCACGTGTTCTGTGATACCGCCGCTGGAATCAATGTGCCCGAG CAGAGCAAAGAGTGCAACATCAACATCAGCACCACCAACTATCCTGCAAGGTGTCCACCGGCAG GCACCCTATTTCTATGGTGGCTCTGTCTCCTCTGGGAGCCCTGGTGGCTTGTTATAAGGCGTGT CCTGTAGCATCGGCAGCAACAGAGTGGGCATCATCAAGCAGCTGAACAAGGGCTGCAGCTACATC ACCAACCAGGACGCCGATACCGTGACCATCGACAACACCGTGTATCAGCTGAGCAAGGTGGAAG GCGAACAGCACGTGATCAAGGGCAGACCTGTGTCCAGCAGCTTCGACCCTATCAAGTTCCTGAG GATCAGTTCCAGGTGGCCCTGGACCAGGTGTTCGAGAACATCGAGAATTCCCAGGCTCTGTGGA CCAGTCCAACAGAATCCTGTCTAGCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCTTCATCATCGTGACATCC TGATCGCCGTGCTGGGCAGCTCCATGATCCTGGTGTCCATCTTCATCATTATCAAGAAGACAAGA AGCCCACCGGCGCTCCTCCAGAACTGAGCGGAGTGACCAACAATGGCTTCATCCCTCACAAC	
ARNm al metapneumovirusului uman		
HMPV_SC_DSCAV1_4MM V12	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAAG ACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUUC CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCCUGAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGCUUAGCGACA ACGCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCG UGCCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCC GACGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGUGUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUGUGUGCAG CUGCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGCCGCUCUAGCUGUAGC GAGAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCC GGCAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGU GAUACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCA CCAACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCCUCC UGGGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGC AUCAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGACACCGUGACCA UCGACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGAC CUGUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCUGAGGAUCAGUUCAACGUCGCCCUGGACC AGGUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAUCCUGUCUA GCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUCCUGGCAGCU CCAUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUC CAGAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SEC V ID NR:
HMPV_SC_DSURIC_4MM V	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCUGCAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUCAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA	128

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
	CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGUGUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGCACCAGUGGCAUGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_SC_DM_Krarup_ U74LD185P	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGCUCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCCCUGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	129

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
HMPV_SC_UM_Krarup_U74LD185PD454N	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGCUCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCCCUGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG	130
	GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGAACCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_SC_4M_Krarup_U74LS170LD185P	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGCUCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGCUUAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCCCUGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	131
HMPV_SC_5M_Krarup_U74LS170LD185PD454N		132

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGCUCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGCUUAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCCCUGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGAACCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC	
	AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_SC_DM_Krarup_E5 1PU74L	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGCCUGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGCUCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	133
HMPV_SC_UM_Krarup_E5 1PU74LD454N		134

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGCCUGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGCUCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCAGC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGAACCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_SC_SUabilizeAlpha_U74L	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGCUCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG	135
	UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	135
HMPV_ SC_SUabilizeAlpha_V55L		136

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACCUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_ SC_SUabilizeAlpha_S170L	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGCUUAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC	137
	GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_ SC_SUabilizeAlpha_U174 W		138

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGUGGCGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAU GGCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACA ACGCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCG UGCCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCC GACGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAG CUGCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGC GAGAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCC GGCAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGU GAUACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCA CCAACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUC UGGGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGC AUCAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCA UCGACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGAC CUGUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACC AGGUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUA GCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCU CCAUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUC CAGAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_SC_4M_SUabilizeAlpha_V55LU74LS170LU174 W	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACCUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGCUCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGCUUAAGAACCUGUGGCGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAU GGCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACA ACGCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCG UGCCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCC GACGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAG CUGCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGC GAGAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCC GGCAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGU	139
	GAUACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCA CCAACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUC UGGGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGC AUCAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCA UCGACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGAC CUGUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACC AGGUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUA GCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCU CCAUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUC CAGAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_ProlineSUab_E51P		140

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGCCUGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_ProlineSUab_D185 P	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCCCUGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG	141
	GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_Proline SUab_D183 P		142

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCCCUAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_Proline_SUab_E131 P	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGCCUAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCAGC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	143
HMPV_Proline_SUab_D447 P	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC	144

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
	UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCCCACCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_UrimerRepulsionD454N	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCAGC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGAACCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	145
HMPV_UrimerRepulsionE453N	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU	146

Tulpină	Secvenţă de acid nucleic	SECV ID NR:
	CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUUCAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAAC GCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGUG CCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCGA CGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGCU GCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGCGA GAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCCGG CAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGUGA UACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCACC AACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUCUG GGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGCAU CAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCAUC GACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGACCU GUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUCAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACCAG GUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUAGC GCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCUCC AUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUCCA GAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	
HMPV_SUabilizeAlpha F196W	AUGAGCUGGAAGGUGGUCAUCAUCUUCAGCCUGCUGAUCACACCUCAGCACGGCCUGAAAGAG AGCUACCUGGAAGAGUCCUGCAGCACCAUCACAGAGGGCUACCUGUCUGUGCUGAGAACCGGC UGGUACACCAACGUGUUCACACUGGAAGUGGGCGACGUCGAGAAUCUGACAUGCUCUGAUGGC CCUAGCCUGAUCAAGACCGAGCUGGAUCUGACCAAGAGCGCCCUGAGAGAACUCAAGACCGUG UCUGCCGAUCAGCUGGCCAGAGAGGAACAGAUCGAGAAUCCUGGCAGCGGCAGCUUUGUGCUG GGAGCCAUUGCUCUUGGAGUGGCUGCUGCUGCAGCUGUUACAGCAGGCGUGGCCAUCGCUAA GACCAUCAGACUGGAAAGCGAAGUGACCGCCAUCAACAACGCCCUGAAGAAGACAAACGAGGCC GUCAGCACACUCGGCAAUGGCGUUAGAGUGCUGGCCACAGCCGUGCGCGAGCUGAAGGACUU CGUGUCCAAGAACCUGACACGGGCCAUUAACAAGAACAAGUGCGACAUCGACGACCUGAAGAUG GCCGUGUCCUUUAGCCAGUGGAACCGGCGGUUUCUGAACGUCGUGCGGCAGUUUAGCGACAA CGCCGGAAUCACACCAGCCAUCAGCCUGGACCUGAUGACAGAUGCUGAGCUGGCUAGAGCCGU GCCUAACAUGCCUACAUCUGCCGGCCAGAUCAAGCUGAUGCUCGAGAAUAGAGCCAUGGUCCG ACGGAAAGGCUUCGGCAUUCUGAUUGGCGUGUACGGCAGCAGCGUGAUCUAUAUGGUGCAGC UGCCUAUCUUCGGCGUGAUCGACACACCCUGCUGGAUUGUGAAGGCCGCUCCUAGCUGUAGC GAGAAGAAGGGCAAUUACGCCUGCCUGCUGAGAGAGGACCAAGGCUGGUAUUGUCAGAACGCC GGCAGCACCGUGUACUACCCUAACGAGAAGGACUGCGAGACAAGAGGCGACCACGUGUUCUGU GAUACCGCCGCUGGAAUCAAUGUGGCCGAGCAGAGCAAAGAGUGCAACAUCAACAUCAGCACCA CCAACUAUCCCUGCAAGGUGUCCACCGGCAGGCACCCUAUUUCUAUGGUGGCUCUGUCUCCUC UGGGAGCCCUGGUGGCUUGUUAUAAGGGCGUGUCCUGUAGCAUCGGCAGCAACAGAGUGGGC AUCAUCAAGCAGCUGAACAAGGGCUGCAGCUACAUCACCAACCAGGACGCCGAUACCGUGACCA UCGACAACACCGUGUAUCAGCUGAGCAAGGUGGAAGGCGAACAGCACGUGAUCAAGGGCAGAC CUGUGUCCAGCAGCUUCGACCCUAUCAAGUUCCCUGAGGAUCAGUUCCAGGUGGCCCUGGACC AGGUGUUCGAGAACAUCGAGAAUUCCCAGGCUCUGGUGGACCAGUCCAACAGAAUCCUGUCUA GCGCCGAGAAGGGAAACACCGGCUUCAUCAUCGUGAUCAUCCUGAUCGCCGUGCUGGGCAGCU CCAUGAUCCUGGUGUCCAUCUUCAUCAUUAUCAAGAAGACCAAGAAGCCCACCGGCGCUCCUC CAGAACUGAGCGGAGUGACCAACAAUGGCUUCAUCCCUCACAAC	147

Listarea secvenţelor

< 110> ModernaTX, Inc.

< 120> VACCINURI ÎMPOTRIVA BOLILOR RESPIRATORII

<130> P59408EP-D1-PCT

< 140> De atribuit

<141> 2016-10-21

<150> US 62/244,802

<151> 2015-10-22

<150> US 62/244,946

<151> 2015-10-22

<150> US 62/244,813

<151> 2015-10-22

<150> US 62/244,837

<151> 2015-10-22

<150> US 62/245,031

<151> 2015-10-22

<150> US 62/247,362

<151> 2015-10-28

<150> US 62/247,394

<151> 2015-10-28

<150> US 62/247,483

<151> 2015-10-28

<150> US 62/247,297

<151> 2015-10-28

<160> 147

< 170> PatentIn versiunea 3.5

<210> 1

<211> 1620

<212> ADN

<213> Metapneumovirus uman

<400> 1

atgagctgga aggtggtgat tatcttcagc ctgctgatta cacctcaaca cggcctgaag 60

gagagctacc tggaagagag ctgctccacc atcaccgagg gctacctgag cgtgctgcgg 120

accggctggt acaccaacgt gttcaccctg gaggtgggcg acgtggagaa cctgacctgc 180

agcgacggcc ctagcctgat caagaccgag ctggacctga ccaagagcgc tctgagagag 240

ctgaagaccg tgtccgccga ccagctggcc agagaggaac agatcgagaa ccctcggcag 300

agcagattcg tgctgggcgc catcgctctg ggagtcgccg ctgccgctgc agtgacagct 360

ggagtggcca ttgctaagac catcagactg gaaagcgagg tgacagccat caacaatgcc 420

ctgaagaaga ccaacgaggc cgtgagcacc ctgggcaatg gagtgagagt gctggccaca 480

gccgtgcggg agctgaagga cttcgtgagc aagaacctga ccagagccat caacaagaac 540

aagtgcgaca tcgatgacct gaagatggcc gtgagcttct cccagttcaa cagacggttc 600

ctgaacgtgg tgagacagtt ctccgacaac gctggaatca cacctgccat tagcctggac 660

ctgatgaccg acgccgagct ggctagagcc gtgcccaaca tgcccaccag cgctggccag 720

atcaagctga tgctggagaa cagagccatg gtgcggagaa agggcttcgg catcctgatt 780

ggggtgtatg gaagctccgt gatctacatg gtgcagctgc ccatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggatcgtgaa ggccgctcct agctgctccg agaagaaagg aaactatgcc 900

tgtctgctga gagaggacca gggctggtac tgccagaacg ccggaagcac agtgtactat 960

cccaacgaga aggactgcga gaccagaggc gaccacgtgt tctgcgacac cgctgccgga 1020

atcaacgtgg ccgagcagag caaggagtgc aacatcaaca tcagcacaac caactacccc 1080

tgcaaggtga gcaccggacg gcaccccatc agcatggtgg ctctgagccc tctgggcgct 1140

ctggtggcct gctataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaatcgggt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggatg ctcctacatc accaaccagg acgccgacac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtaccagct gagcaaggtg gagggcgagc agcacgtgat caagggcaga 1320

cccgtgagct ccagcttcga ccccatcaag ttccctgagg accagttcaa cgtggccctg 1380

gaccaggtgt ttgagaacat cgagaacagc caggccctgg tggaccagag caacagaatc 1440

ctgtccagcg ctgagaaggg caacaccggc ttcatcattg tgatcattct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgagcatc ttcatcatta tcaagaagac caagaaaccc 1560

accggagccc ctcctgagct gagcggcgtg accaacaatg gcttcattcc ccacaactga 1620

<210> 2

<211> 1620

<212> ADN

<213> Metapneumovirus uman

<400> 2

atgtcttgga aagtgatgat catcatttcg ttactcataa caccccagca cgggctaaag 60

gagagttatt tggaagaatc atgtagtact ataactgagg gatacctcag tgttttaaga 120

acaggctggt acactaatgt cttcacatta gaagttggtg atgttgaaaa tcttacatgt 180

actgatggac ctagcttaat caaaacagaa cttgatctaa caaaaagtgc tttaagggaa 240

ctcaaaacag tctctgctga tcagttggcg agagaggagc aaattgaaaa tcccagacaa 300

tcaagatttg tcttaggtgc gatagctctc ggagttgcta cagcagcagc agtcacagca 360

ggcattgcaa tagccaaaac cataaggctt gagagtgagg tgaatgcaat taaaggtgct 420

ctcaaacaaa ctaatgaagc agtatccaca ttagggaatg gtgtgcgggt cctagccact 480

gcagtgagag agctaaaaga atttgtgagc aaaaacctga ctagtgcaat caacaggaac 540

aaatgtgaca ttgctgatct gaagatggct gtcagcttca gtcaattcaa cagaagattt 600

ctaaatgttg tgcggcagtt ttcagacaat gcagggataa caccagcaat atcattggac 660

ctgatgactg atgctgagtt ggccagagct gtatcataca tgccaacatc tgcagggcag 720

ataaaactga tgttggagaa ccgcgcaatg gtaaggagaa aaggatttgg aatcctgata 780

ggggtctacg gaagctctgt gatttacatg gttcaattgc cgatctttgg tgtcatagat 840

acaccttgtt ggatcatcaa ggcagctccc tcttgctcag aaaaaaacgg gaattatgct 900

tgcctcctaa gagaggatca agggtggtat tgtaaaaatg caggatctac tgtttactac 960

ccaaatgaaa aagactgcga aacaagaggt gatcatgttt tttgtgacac agcagcaggg 1020

atcaatgttg ctgagcaatc aagagaatgc aacatcaaca tatctactac caactaccca 1080

tgcaaagtca gcacaggaag acaccctata agcatggttg cactatcacc tctcggtgct 1140

ttggtggctt gctataaagg ggtaagctgc tcgattggca gcaattgggt tggaatcatc 1200

aaacaattac ccaaaggctg ctcatacata accaaccagg atgcagacac tgtaacaatt 1260

gacaataccg tgtatcaact aagcaaagtt gaaggtgaac agcatgtaat aaaagggaga 1320

ccagtttcaa gcagttttga tccaatcaag tttcctgagg atcagttcaa tgttgcgctt 1380

gatcaagtct tcgaaagcat tgagaacagt caggcactag tggaccagtc aaacaaaatt 1440

ctaaacagtg cagaaaaagg aaacactggt ttcattatcg tagtaatttt ggttgctgtt 1500

cttggtctaa ccatgatttc agtgagcatc atcatcataa tcaagaaaac aaggaagccc 1560

acaggagcac ctccagagct gaatggtgtc accaacggcg gtttcatacc acatagttag 1620

<210> 3

<211> 1620

<212> ADN

<213> Metapneumovirus uman

<400> 3

atgtcttgga aagtgatgat tatcatttcg ttactcataa cacctcagca tggactaaaa 60

gaaagttatt tagaagaatc atgtagtact ataactgaag gatatctcag tgttttaaga 120

acaggttggt acaccaatgt ctttacatta gaagttggtg atgttgaaaa tcttacatgt 180

actgatggac ctagcttaat caaaacagaa cttgacctaa ccaaaagtgc tttaagagaa 240

ctcaaaacag tttctgctga tcagttagcg agagaagaac aaattgaaaa tcccagacaa 300

tcaaggtttg tcctaggtgc aatagctctt ggagttgcca cagcagcagc agtcacagca 360

ggcattgcaa tagccaaaac tataaggctt gagagtgaag tgaatgcaat caaaggtgct 420

ctcaaaacaa ccaatgaggc agtatcaaca ctaggaaatg gagtgcgggt cctagccact 480

gcagtaagag agctgaaaga atttgtgagc aaaaacctga ctagtgcgat caacaagaac 540

aagtgtgaca ttgctgattt gaagatggct gtcagcttca gtcagttcaa cagaagattc 600

ctaaatgttg tgcggcagtt ttcagacaat gcagggataa caccagcaat atcattggac 660

ctgatgaatg atgctgagct ggccagagct gtatcataca tgccaacatc tgcaggacag 720

ataaaactaa tgttagagaa ccgtgcaatg gtgaggagaa aaggatttgg aatcttgata 780

ggggtctacg gaagctctgt gatttacatg gtccagctgc cgatctttgg tgtcataaat 840

acaccttgtt ggataatcaa ggcagctccc tcttgttcag aaaaagatgg aaattatgct 900

tgcctcctaa gagaggatca agggtggtat tgtaaaaatg caggatccac tgtttactac 960

ccaaatgaaa aagactgcga aacaagaggt gatcatgttt tttgtgacac agcagcaggg 1020

atcaatgttg ctgagcaatc aagagaatgc aacatcaaca tatctaccac caactaccca 1080

tgcaaagtca gcacaggaag acaccctatc agcatggttg cactatcacc tctcggtgct 1140

ttggtagctt gctacaaagg ggttagctgc tcgactggca gtaatcaggt tggaataatc 1200

aaacaactac ctaaaggctg ctcatacata actaaccagg acgcagacac tgtaacaatt 1260

gacaacactg tgtatcaact aagcaaagtt gagggtgaac agcatgtaat aaaagggaga 1320

ccagtttcaa gcagttttga tccaatcagg tttcctgagg atcagttcaa tgttgcgctt 1380

gatcaagtct ttgaaagcat tgaaaacagt caagcactag tggaccagtc aaacaaaatt 1440

ctgaacagtg cagaaaaagg aaacactggt ttcattattg taataatttt gattgctgtt 1500

cttgggttaa ccatgatttc agtgagcatc atcatcataa tcaaaaaaac aaggaagccc 1560

acaggggcac ctccggagct gaatggtgtt accaacggcg gtttcatacc gcatagttag 1620

<210> 4

<211> 1725

<212> ADN

<213> Virus sinciţial respirator uman

<400> 4

atggagttgc caatcctcaa aacaaatgca attaccacaa tccttgctgc agtcacactc 60

tgtttcgctt ccagtcaaaa catcactgaa gaattttatc aatcaacatg cagtgcagtt 120

agcaaaggct atcttagtgc tctaagaact ggttggtata ctagtgttat aactatagaa 180

ttaagtaata tcaaggaaaa taagtgtaat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa 240

caagaattag ataaatataa aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaaagcaca 300

ccagcagcca acaatcgagc cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaat 360

aataccaaaa ataccaatgt aacattaagc aagaaaagga aaagaagatt tcttggcttt 420

ttgttaggtg ttggatctgc aatcgccagt ggcattgctg tatctaaggt cctgcaccta 480

gaaggggaag tgaacaaaat caaaagtgct ctactatcca caaacaaggc tgtagtcagc 540

ttatcaaatg gagttagtgt cttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat 600

aaacagttgt tacctattgt gaacaagcaa agctgcagca tatcaaacat tgaaactgtg 660

```
atagagttcc aacaaaagaa caacagacta ctagagatta ccagggaatt tagtgttaat      720

gcaggtgtaa ctacacctgt aagcacttat atgttaacta atagtgaatt attatcatta      780

atcaatgata tgcctataac aaatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaaata      840

gttagacagc aaagttactc tatcatgtcc ataataaagg aggaagtctt agcatatgta      900

gtacaattac cactatatgg tgtaatagat acaccctgtt ggaaactgca cacatcccct      960

ctatgtacaa ccaacacaaa ggaagggtcc aacatctgct taacaagaac cgacagagga     1020

tggtattgtg acaatgcagg atcagtatct ttcttcccac aagctgaaac atgtaaagtt     1080

caatcgaatc gggtattttg tgacacaatg aacagtttaa cattaccaag tgaagtaaat     1140

ctctgcaaca ttgacatatt caaccccaaa tatgattgca aaattatgac ttcaaaaaca     1200

gatgtaagca gctccgttat cacatctcta ggagccattg tgtcatgcta tggcaaaact     1260

aaatgtacag catccaataa aaatcgtggg atcataaaga cattttctaa cgggtgtgat     1320

tatgtatcaa ataaggggggt ggatactgtg tctgtaggta atacattata ttatgtaaat     1380

aagcaagaag gcaaaagtct ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgaccca     1440

ttagtgttcc cctctgatga atttgatgca tcaatatctc aagtcaatga gaagattaac     1500

cagagcctag catttattcg taaatccgat gaattattac ataatgtaaa tgctggtaaa     1560

tccaccacaa atatcatgat aactactata attatagtga ttatagtaat attgttatca     1620

ttaattgcag ttggactgct cctatactgc aaggccagaa gcacaccagt cacactaagt     1680

aaggatcaac tgagtggtat aaataatatt gcatttagta actga                     1725
```

<210> 5

<211> 539

<212> PRT

<213> Metapneumovirus uman izolat

<400> 5

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80
```

```
Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
```

325 330 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
340 345 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
355 360 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
370 375 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385 390 395 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
405 410 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
420 425 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
435 440 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
450 455 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
485 490 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
500 505 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
515 520 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
530 535

<210> 6

<211> 539

<212> PRT

<213> Metapneumovirus uman

<400> 6

Met Ser Trp Lys Val Met Ile Ile Ile Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln

```
1               5                   10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Thr Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Ile Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Asn Ala Ile Lys Gly Ala Leu Lys Gln Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Glu Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Ser Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Arg Asn Lys Cys Asp Ile Ala Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255
```

```
Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Ile Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Asn Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Lys Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Arg Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Trp Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Pro Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Ser Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Lys Ile
465                 470                 475                 480

Leu Asn Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Val Ile
                485                 490                 495

Leu Val Ala Val Leu Gly Leu Thr Met Ile Ser Val Ser Ile Ile Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Arg Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Asn
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Gly Gly Phe Ile Pro His Ser
    530                 535
```

<210> 7

<211> 539

<212> PRT

<213> Metapneumovirus uman

<400> 7

```
Met Ser Trp Lys Val Met Ile Ile Ile Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Thr Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Ile Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Asn Ala Ile Lys Gly Ala Leu Lys Thr Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Glu Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Ser Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Ala Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190
```

```
Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Asn Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asn Thr Pro Cys Trp Ile Ile Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Asp Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Lys Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Arg Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Thr Gly Ser Asn Gln Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Pro Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445
```

```
Ile Arg Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Ser Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Lys Ile
465                 470                 475                 480

Leu Asn Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Leu Thr Met Ile Ser Val Ser Ile Ile Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Arg Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Asn
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Gly Gly Phe Ile Pro His Ser
    530                 535
```

<210> 8

<211> 574

<212> PRT

<213> Virus sincițial respirator uman

<400> 8

```
Met Glu Leu Pro Ile Leu Lys Thr Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Ala
1               5                   10                  15

Ala Val Thr Leu Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
            20                  25                  30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
        35                  40                  45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
    50                  55                  60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65                  70                  75                  80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Ile
```

```
    370                 375                 380

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540

Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560

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

<210> 9

<211> 1617

<212> ADN

<213> Virus paragripal uman 3

<400> 9

```
atgccaattt caatactgtt aattattaca accatgatca tggcatcaca ctgccaaata       60

gacatcacaa aactacagca tgtaggtgta ttggtcaaca gtcccaaagg gatgaagata      120

tcacaaaact tcgaaacaag atatctaatc ctgagtctca taccaaaaat agaagattct      180
```

aactcttgtg gtgaccaaca gatcaagcaa tacaagaggt tattggatag actgatcatt 240

cctttatatg atggactaag attacagaag gatgtgatag tgactaatca agaatccaat 300

gaaaacactg atcccagaac agaacgattc tttggagggg taattggaac tattgctcta 360

ggagtagcaa cctcagcaca aattacagca gcagttgctc tggttgaagc caagcaggca 420

agatcagaca ttgaaaaact caaggaagca atcagggaca caaataaagc agtgcagtca 480

gttcagagct ctgtaggaaa tttgatagta gcaattaaat cagtccagga ttatgtcaac 540

aaagaaatcg tgccatcgat tgcgagacta ggttgtgaag cagcaggact tcagttaggg 600

attgcattaa cacagcatta ctcagaatta acaaatatat ttggtgataa cataggatcg 660

ttacaagaaa aaggaataaa attacaaggt atagcatcat tataccgtac aaatatcaca 720

gaaatattca caacatcaac agttgacaaa tatgatattt atgatctatt atttacagaa 780

tcaataaagg tgagagttat agatgttgat ttgaatgatt actcaataac cctccaagtc 840

agactccctt tattgaccag actgctgaac actcaaatct acaaagtaga ttccatatca 900

tacaatatcc aaaatagaga atggtatatc cctcttccca gccatatcat gacgaaaggg 960

gcatttctag gtggagcaga tgtcaaagaa tgcatagaag cattcagcag ttatatatgc 1020

ccttctgatc caggatttgt actaaaccat gaaatggaga gctgtctatc aggaaacata 1080

tcccaatgtc caagaaccac agtcacatca gacatagttc ctaggtatgc atttgtcaat 1140

ggaggagtgg ttgcgaattg tataacaact acatgtacat gcaatggtat cggtaataga 1200

atcaaccaac cacctgatca aggagtcaaa attataacac ataaagaatg taatacaata 1260

ggtatcaacg gaatgctatt caacacaaac aaagaaggaa ctcttgcatt ctacacacca 1320

gacgacataa cattaaacaa ttctgttgca cttgatccga ttgacatatc aatcgagctc 1380

aacaaggcca aatcagatct tgaggaatca aaagaatgga taagaaggtc aaatcaaaag 1440

ctagattcta ttggaagttg gcatcaatct agcactacaa tcatagttat tttgataatg 1500

atgattatat tgtttataat taatataaca ataattacaa ttgcaattaa gtattacaga 1560

attcaaaaga gaaatcgagt ggatcaaaat gataagccgt atgtattaac aaacaag 1617

<210> 10

<211> 1716

<212> ADN

<213> Virus paragripal uman 3

<400> 10

atggaatact ggaagcacac caaccacgga aaggatgctg gtaatgagct ggagacatcc 60

acagccactc atggcaacaa gctcaccaac aagataacat atatattgtg gacgataacc 120

ctggtgttat tatcaatagt cttcatcata gtgctaacta attccatcaa aagtgaaaag 180

gcccgcgaat cattgctaca agacataaat aatgagttta tggaagttac agaaaagatc 240

caagtggcat cggataatac taatgatcta atacagtcag gagtgaatac aaggcttctt 300

acaattcaga gtcatgtcca gaattatata ccaatatcat tgacacaaca aatatcggat 360

cttaggaaat tcattagtga aattacaatt agaaatgata atcaagaagt gccaccacaa 420

agaataacac atgatgtggg tataaaacct ttaaatccag atgatttctg gagatgcacg 480

tctggtcttc catctttgat gaaaactcca aaaataagat taatgccggg accaggatta 540

ttagctatgc caacgactgt tgatggctgt gtcagaaccc cgtccttagt gataaatgat 600

ctgatttatg cttacacctc aaatctaatt actcgaggtt gccaggatat agggaaatca 660

tatcaagtat tacagatagg gataataact gtaaactcag acttggtacc tgacttaaat 720

cctaggatct ctcatacctt caacataaat gacaatagaa agtcatgttc tctagcactc 780

ctaaatacag atgtatatca actgtgttca accccaaaag ttgatgaaag atcagattat 840

gcatcatcag gcatagaaga tattgtactt gatattgtca attatgatgg ctcaatctcg 900

acaacaagat ttaagaataa taatataagt tttgatcaac catatgcggc attataccca 960

tctgttggac cagggatata ctacaaaggc aaaataatat ttctcgggta tggaggtctt 1020

gaacatccaa taaatgagaa tgcaatctgc aacacaactg ggtgtcctgg gaaaacacag 1080

agagactgta atcaagcatc tcatagtcca tggttttcag atagaaggat ggtcaactct 1140

ataattgttg ttgacaaggg cttgaactca gttccaaaat tgaaggtatg gacgatatct 1200

atgagacaaa attactgggg gtcagaagga agattacttc tactaggtaa caagatctac 1260

atatacacaa gatctacaag ttggcacagc aagttacaat taggaataat tgacattact 1320

gactacagtg atataaggat aaaatggaca tggcataatg tgctatcaag accaggaaac 1380

aatgaatgtc catggggaca ttcatgtccg gatggatgta taacgggagt atataccgat 1440

gcatatccac tcaatcccac aggaagcatt gtatcatctg tcatattgga ctcacaaaaa 1500

tcgagagtca acccagtcat aacttactca acagcaaccg aaagggtaaa cgagctggct 1560

atccgaaaca aaacactctc agctgggtac acaacaacaa gctgcattac acactataac 1620

aaagggtatt gttttcatat agtagaaata aatcataaaa gcttaaacac atttcaaccc 1680

atgttgttca aaacagagat tccaaaaagc tgcagt 1716

<210> 11

<211> 1716

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 11

atggaatact ggaagcacac caaccacggc aaggacgccg gcaacgagct ggaaaccagc 60

acagccacac acggcaacaa gctgaccaac aagatcacct acatcctgtg gaccatcacc 120

ctggtgctgc tgagcatcgt gttcatcatc gtgctgacca atagcatcaa gagcgagaag 180

gccagagaga gcctgctgca ggacatcaac aacgagttca tggaagtgac cgagaagatc 240

caggtggcca gcgacaacac caacgacctg atccagagcg gcgtgaacac ccggctgctg 300

accatccaga gccacgtgca gaactacatc cccatcagcc tgacccagca gatcagcgac 360

ctgcggaagt tcatcagcga gatcaccatc cggaacgaca accaggaagt gccccccag 420

agaatcaccc acgacgtggg catcaagccc ctgaaccccg acgatttctg gcggtgtaca 480

agcggcctgc ccagcctgat gaagaccccc aagatccggc tgatgcctgg ccctggactg 540

ctggccatgc ctaccacagt ggatggctgt gtgcggaccc ccagcctcgt gatcaacgat 600

ctgatctacg cctacaccag caacctgatc acccggggct gccaggatat cggcaagagc 660

taccaggtgc tgcagatcgg catcatcacc gtgaactccg acctggtgcc cgacctgaac 720

cctcggatca gccacacctt caacatcaac gacaacagaa agagctgcag cctggctctg 780

ctgaacaccg acgtgtacca gctgtgcagc acccccaagg tggacgagag aagcgactac 840

gccagcagcg gcatcgagga tatcgtgctg gacatcgtga actacgacgg cagcatcagc 900

accacccggt tcaagaacaa caacatcagc ttcgaccagc cctacgccgc cctgtaccct 960

tctgtgggcc ctggcatcta ctacaagggc aagatcatct tcctgggcta cggcggcctg 1020

gaacacccca tcaacgagaa cgccatctgc aacaccaccg gctgccctgg caagacccag 1080

agagactgca atcaggccag ccacagcccc tggttcagcg accgcagaat ggtcaactct 1140

atcatcgtgg tggacaaggg cctgaacagc gtgcccaagc tgaaagtgtg gacaatcagc 1200

atgcgccaga actactgggg cagcgagggc agacttctgc tgctgggaaa caagatctac 1260

atctacaccc ggtccaccag ctggcacagc aaactgcagc tgggaatcat cgacatcacc 1320

gactacagcg acatccggat caagtggacc tggcacaacg tgctgagcag acccggcaac 1380

aatgagtgcc cttggggcca cagctgcccc gatggatgta tcaccggcgt gtacaccgac 1440

gcctaccccc tgaatcctac cggctccatc gtgtccagcg tgatcctgga cagccagaaa 1500

agcagagtga accccgtgat cacatacagc accgccaccg agagagtgaa cgaactggcc 1560

atcagaaaca agaccctgag cgccggctac accaccacaa gctgcatcac acactacaac 1620

aagggctact gcttccacat cgtggaaatc aaccacaagt ccctgaacac cttccagccc 1680

atgctgttca agaccgagat ccccaagagc tgctcc 1716

<210> 12

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 12

atgcccatca gcatcctgct gatcatcacc acaatgatca tggccagcca ctgccagatc 60

gacatcacca agctgcagca cgtgggcgtg ctcgtgaaca gccccaaggg catgaagatc 120

agccagaact tcgagacacg ctacctgatc ctgagcctga tccccaagat cgaggacagc 180

aacagctgcg gcgaccagca gatcaagcag tacaagcggc tgctggacag actgatcatc 240

cccctgtacg acggcctgcg gctgcagaaa gacgtgatcg tgaccaacca ggaaagcaac 300

gagaacaccg acccccggac cgagagattc ttcggcggcg tgatcggcac aatcgccctg 360

ggagtggcca caagcgccca gattacagcc gctgtggccc tggtggaagc caagcaggcc 420

agaagcgaca tcgagaagct gaaagaggcc atccgggaca ccaacaaggc cgtgcagagc 480

gtgcagtcca gcgtgggcaa tctgatcgtg gccatcaagt ccgtgcagga ctacgtgaac 540

aaagaaatcg tgccctctat cgcccggctg ggctgtgaag ctgccggact gcagctgggc 600

attgccctga cacagcacta cagcgagctg accaacatct tcggcgacaa catcggcagc 660

ctgcaggaaa agggcattaa gctgcaggga atcgccagcc tgtaccgcac caacatcacc 720

gagatcttca ccaccagcac cgtggataag tacgacatct acgacctgct gttcaccgag 780

agcatcaaag tgcgcgtgat cgacgtggac ctgaacgact acagcatcac cctgcaagtg 840

cggctgcccc tgctgaccag actgctgaac acccagatct acaaggtgga cagcatctcc 900

tacaacatcc agaaccgcga gtggtacatc cctctgccca gccacattat gaccaagggc 960

gcctttctgg gcggagccga cgtgaaagag tgcatcgagg ccttcagcag ctacatctgc 1020

cccagcgacc ctggcttcgt gctgaaccac gagatggaaa gctgcctgag cggcaacatc 1080

agccagtgcc ccagaaccac cgtgacctcc gacatcgtgc ccagatacgc cttcgtgaat 1140

ggcggcgtgg tggccaactg catcaccacc acctgtacct gcaacggcat cggcaaccgg 1200

atcaaccagc ctcccgatca gggcgtgaag attatcaccc acaaagagtg taacaccatc 1260

ggcatcaacg gcatgctgtt caataccaac aaagagggca ccctggcctt ctacaccccc 1320

gacgatatca ccctgaacaa ctccgtggct ctggacccca tcgacatctc catcgagctg 1380

aacaaggcca agagcgacct ggaagagtcc aaagagtgga tccggcggag caaccagaag 1440

ctggactcta tcggcagctg gcaccagagc agcaccacca tcatcgtgat cctgattatg 1500

atgattatcc tgttcatcat caacattacc atcatcacta tcgccattaa gtactaccgg 1560

atccagaaac ggaaccgggt ggaccagaat gacaagccct acgtgctgac aaacaag 1617

<210> 13

<211> 539

<212> PRT

<213> Virus paragripal uman 3

<400> 13

```
Met Pro Ile Ser Ile Leu Leu Ile Ile Thr Thr Met Ile Met Ala Ser
1               5                  10                  15

His Cys Gln Ile Asp Ile Thr Lys Leu Gln His Val Gly Val Leu Val
            20                  25                  30

Asn Ser Pro Lys Gly Met Lys Ile Ser Gln Asn Phe Glu Thr Arg Tyr
        35                  40                  45

Leu Ile Leu Ser Leu Ile Pro Lys Ile Glu Asp Ser Asn Ser Cys Gly
    50                  55                  60

Asp Gln Gln Ile Lys Gln Tyr Lys Arg Leu Leu Asp Arg Leu Ile Ile
65                  70                  75                  80

Pro Leu Tyr Asp Gly Leu Arg Leu Gln Lys Asp Val Ile Val Thr Asn
                85                  90                  95

Gln Glu Ser Asn Glu Asn Thr Asp Pro Arg Thr Glu Arg Phe Phe Gly
            100                 105                 110

Gly Val Ile Gly Thr Ile Ala Leu Gly Val Ala Thr Ser Ala Gln Ile
        115                 120                 125

Thr Ala Ala Val Ala Leu Val Glu Ala Lys Gln Ala Arg Ser Asp Ile
    130                 135                 140

Glu Lys Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser
145                 150                 155                 160

Val Gln Ser Ser Val Gly Asn Leu Ile Val Ala Ile Lys Ser Val Gln
                165                 170                 175

Asp Tyr Val Asn Lys Glu Ile Val Pro Ser Ile Ala Arg Leu Gly Cys
            180                 185                 190

Glu Ala Ala Gly Leu Gln Leu Gly Ile Ala Leu Thr Gln His Tyr Ser
        195                 200                 205

Glu Leu Thr Asn Ile Phe Gly Asp Asn Ile Gly Ser Leu Gln Glu Lys
    210                 215                 220

Gly Ile Lys Leu Gln Gly Ile Ala Ser Leu Tyr Arg Thr Asn Ile Thr
225                 230                 235                 240

Glu Ile Phe Thr Thr Ser Thr Val Asp Lys Tyr Asp Ile Tyr Asp Leu
                245                 250                 255
```

```
Leu Phe Thr Glu Ser Ile Lys Val Arg Val Ile Asp Val Asp Leu Asn
            260                 265                 270

Asp Tyr Ser Ile Thr Leu Gln Val Arg Leu Pro Leu Leu Thr Arg Leu
        275                 280                 285

Leu Asn Thr Gln Ile Tyr Lys Val Asp Ser Ile Ser Tyr Asn Ile Gln
    290                 295                 300

Asn Arg Glu Trp Tyr Ile Pro Leu Pro Ser His Ile Met Thr Lys Gly
305                 310                 315                 320

Ala Phe Leu Gly Gly Ala Asp Val Lys Glu Cys Ile Glu Ala Phe Ser
                325                 330                 335

Ser Tyr Ile Cys Pro Ser Asp Pro Gly Phe Val Leu Asn His Glu Met
            340                 345                 350

Glu Ser Cys Leu Ser Gly Asn Ile Ser Gln Cys Pro Arg Thr Thr Val
        355                 360                 365

Thr Ser Asp Ile Val Pro Arg Tyr Ala Phe Val Asn Gly Gly Val Val
    370                 375                 380

Ala Asn Cys Ile Thr Thr Thr Cys Thr Cys Asn Gly Ile Gly Asn Arg
385                 390                 395                 400

Ile Asn Gln Pro Pro Asp Gln Gly Val Lys Ile Ile Thr His Lys Glu
                405                 410                 415

Cys Asn Thr Ile Gly Ile Asn Gly Met Leu Phe Asn Thr Asn Lys Glu
            420                 425                 430

Gly Thr Leu Ala Phe Tyr Thr Pro Asp Asp Ile Thr Leu Asn Asn Ser
        435                 440                 445

Val Ala Leu Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys
465                 470                 475                 480

Leu Asp Ser Ile Gly Ser Trp His Gln Ser Ser Thr Thr Ile Ile Val
                485                 490                 495

Ile Leu Ile Met Met Ile Ile Leu Phe Ile Ile Asn Ile Thr Ile Ile

            500                 505                 510

Thr Ile Ala Ile Lys Tyr Tyr Arg Ile Gln Lys Arg Asn Arg Val Asp
        515                 520                 525

Gln Asn Asp Lys Pro Tyr Val Leu Thr Asn Lys
    530                 535
```

<210> 14

<211> 572

<212> PRT

<213> Virus paragripal uman 3

<400> 14

```
Met Glu Tyr Trp Lys His Thr Asn His Gly Lys Asp Ala Gly Asn Glu
1               5                  10                  15

Leu Glu Thr Ser Thr Ala Thr His Gly Asn Lys Leu Thr Asn Lys Ile
            20                  25                  30

Thr Tyr Ile Leu Trp Thr Ile Thr Leu Val Leu Leu Ser Ile Val Phe
        35                  40                  45

Ile Ile Val Leu Thr Asn Ser Ile Lys Ser Glu Lys Ala Arg Glu Ser
    50                  55                  60

Leu Leu Gln Asp Ile Asn Asn Glu Phe Met Glu Val Thr Glu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Gln Val Ala Ser Asp Asn Thr Asn Asp Leu Ile Gln Ser Gly Val Asn
                85                  90                  95

Thr Arg Leu Leu Thr Ile Gln Ser His Val Gln Asn Tyr Ile Pro Ile
            100                 105                 110

Ser Leu Thr Gln Gln Ile Ser Asp Leu Arg Lys Phe Ile Ser Glu Ile
        115                 120                 125

Thr Ile Arg Asn Asp Asn Gln Glu Val Pro Pro Gln Arg Ile Thr His
    130                 135                 140

Asp Val Gly Ile Lys Pro Leu Asn Pro Asp Asp Phe Trp Arg Cys Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Leu Pro Ser Leu Met Lys Thr Pro Lys Ile Arg Leu Met Pro
                165                 170                 175

Gly Pro Gly Leu Leu Ala Met Pro Thr Thr Val Asp Gly Cys Val Arg
```

```
            180                 185                 190

Thr Pro Ser Leu Val Ile Asn Asp Leu Ile Tyr Ala Tyr Thr Ser Asn
        195                 200                 205

Leu Ile Thr Arg Gly Cys Gln Asp Ile Gly Lys Ser Tyr Gln Val Leu
    210                 215                 220

Gln Ile Gly Ile Ile Thr Val Asn Ser Asp Leu Val Pro Asp Leu Asn
225                 230                 235                 240

Pro Arg Ile Ser His Thr Phe Asn Ile Asn Asp Asn Arg Lys Ser Cys
                245                 250                 255

Ser Leu Ala Leu Leu Asn Thr Asp Val Tyr Gln Leu Cys Ser Thr Pro
            260                 265                 270

Lys Val Asp Glu Arg Ser Asp Tyr Ala Ser Ser Gly Ile Glu Asp Ile
        275                 280                 285

Val Leu Asp Ile Val Asn Tyr Asp Gly Ser Ile Ser Thr Thr Arg Phe
    290                 295                 300

Lys Asn Asn Asn Ile Ser Phe Asp Gln Pro Tyr Ala Ala Leu Tyr Pro
305                 310                 315                 320

Ser Val Gly Pro Gly Ile Tyr Tyr Lys Gly Lys Ile Ile Phe Leu Gly
                325                 330                 335

Tyr Gly Gly Leu Glu His Pro Ile Asn Glu Asn Ala Ile Cys Asn Thr
            340                 345                 350

Thr Gly Cys Pro Gly Lys Thr Gln Arg Asp Cys Asn Gln Ala Ser His
        355                 360                 365

Ser Pro Trp Phe Ser Asp Arg Arg Met Val Asn Ser Ile Ile Val Val
    370                 375                 380

Asp Lys Gly Leu Asn Ser Val Pro Lys Leu Lys Val Trp Thr Ile Ser
385                 390                 395                 400

Met Arg Gln Asn Tyr Trp Gly Ser Glu Gly Arg Leu Leu Leu Leu Gly
                405                 410                 415

Asn Lys Ile Tyr Ile Tyr Thr Arg Ser Thr Ser Trp His Ser Lys Leu
            420                 425                 430
```

```
Gln Leu Gly Ile Ile Asp Ile Thr Asp Tyr Ser Asp Ile Arg Ile Lys
        435                 440                 445

Trp Thr Trp His Asn Val Leu Ser Arg Pro Gly Asn Asn Glu Cys Pro
    450                 455                 460

Trp Gly His Ser Cys Pro Asp Gly Cys Ile Thr Gly Val Tyr Thr Asp
465                 470                 475                 480

Ala Tyr Pro Leu Asn Pro Thr Gly Ser Ile Val Ser Ser Val Ile Leu
                485                 490                 495

Asp Ser Gln Lys Ser Arg Val Asn Pro Val Ile Thr Tyr Ser Thr Ala
            500                 505                 510

Thr Glu Arg Val Asn Glu Leu Ala Ile Arg Asn Lys Thr Leu Ser Ala
        515                 520                 525

Gly Tyr Thr Thr Thr Ser Cys Ile Thr His Tyr Asn Lys Gly Tyr Cys
    530                 535                 540

Phe His Ile Val Glu Ile Asn His Lys Ser Leu Asn Thr Phe Gln Pro
545                 550                 555                 560

Met Leu Phe Lys Thr Glu Ile Pro Lys Ser Cys Ser
                565                 570
```

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 15

```
Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1               5                   10                  15

Asp Thr Thr Gly
            20
```

<210> 16

<211> 18

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 16

```
Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
1               5                   10                  15

His Ser
```

<210> 17

<211> 24

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 17

```
Met Leu Gly Ser Asn Ser Gly Gln Arg Val Val Phe Thr Ile Leu Leu
1               5                   10                  15

Leu Leu Val Ala Pro Ala Tyr Ser
            20
```

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 18

```
Met Lys Cys Leu Leu Tyr Leu Ala Phe Leu Phe Ile Gly Val Asn Cys
1               5                   10                  15

Ala
```

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 19

```
Met Trp Leu Val Ser Leu Ala Ile Val Thr Ala Cys Ala Gly Ala
1               5                   10                  15
```

<210> 20

<211> 4062

<212> ADN

<213> Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu

<400> 20

atgatacact cagtgtttct actgatgttc ttgttaacac ctacagaaag ttacgttgat 60

gtagggccag attctgttaa gtctgcttgt attgaggttg atatacaaca gaccttcttt 120

gataaaactt ggcctaggcc aattgatgtt tctaaggctg acggtattat ataccctcaa 180

ggccgtacat attctaacat aactatcact tatcaaggtc tttttcccta tcagggagac 240

catggtgata tgtatgttta ctctgcagga catgctacag gcacaactcc acaaaagttg 300

tttgtagcta actattctca ggacgtcaaa cagtttgcta atgggtttgt cgtccgtata 360

ggagcagctg ccaattccac tggcactgtt attattagcc catctaccag cgctactata 420

cgaaaaattt accctgcttt tatgctgggt tcttcagttg gtaatttctc agatggtaaa 480

atgggccgct tcttcaatca tactctagtt cttttgcccg atggatgtgg cactttactt 540

agagcttttt attgtattct agagcctcgc tctggaaatc attgtcctgc tggcaattcc 600

tatacttctt ttgccactta tcacactcct gcaacagatt gttctgatgg caattacaat 660

cgtaatgcca gtctgaactc ttttaaggag tattttaatt tacgtaactg caccttttatg 720

tacacttata acattaccga agatgagatt ttagagtggt ttggcattac acaaactgct 780

caaggtgttc acctcttctc atctcggtat gttgatttgt acggcggcaa tatgtttcaa 840

tttgccacct tgcctgttta tgatactatt aagtattatt ctatcattcc tcacagtatt 900

cgttctatcc aaagtgatag aaaagcttgg gctgccttct acgtatataa acttcaaccg 960

ttaactttcc tgttggattt ttctgttgat ggttatatac gcagagctat agactgtggt 1020

tttaatgatt tgtcacaact ccactgctca tatgaatcct tcgatgttga atctggagtt 1080

tattcagttt cgtctttcga agcaaaacct tctggctcag ttgtggaaca ggctgaaggt 1140

gttgaatgtg atttttcacc tcttctgtct ggcacacctc ctcaggttta taatttcaag 1200

cgtttggttt ttaccaattg caattataat cttaccaaat tgctttcact tttttctgtg 1260

aatgatttta cttgtagtca aatatctcca gcagcaattg ctagcaactg ttattcttca 1320

ctgattttgg attatttttc atacccactt agtatgaaat ccgatctcag tgttagttct 1380

gctggtccaa tatcccagtt taattataaa cagtcctttt ctaatcccac atgtttgatc 1440

ttagcgactg ttcctcataa ccttactact attactaagc ctcttaagta cagctatatt 1500

aacaagtgct ctcgtcttct ttctgatgat cgtactgaag tacctcagtt agtgaacgct 1560

aatcaatact caccctgtgt atccattgtc ccatccactg tgtgggaaga cggtgattat 1620

tataggaaac aactatctcc acttgaaggt ggtggctggc ttgttgctag tggctcaact 1680

gttgccatga ctgagcaatt acagatgggc tttggtatta cagttcaata tggtacagac 1740

accaatagtg tttgccccaa gcttgaattt gctaatgaca caaaaattgc ctctcaatta 1800

ggcaattgcg tggaatattc cctctatggt gtttcgggcc gtggtgtttt tcagaattgc 1860

acagctgtag gtgttcgaca gcagcgcttt gtttatgatg cgtaccagaa tttagttggc 1920

tattattctg atgatggcaa ctactactgt ctgcgtgctt gtgttagtgt tcctgtttct 1980

gtcatctatg ataaagaaac taaaacccac gctactctat ttggtagtgt tgcatgtgaa 2040

cacatttctt ctaccatgtc tcaatactcc cgttctacgc gatcaatgct taaacggcga 2100

gattctacat atggcccccc tcagacacct gttggttgtg tcctaggact tgttaattcc 2160

tctttgttcg tagaggactg caagttgcct ctcggtcaat ctctctgtgc tcttcctgac 2220

acacctagta ctctcacacc tcgcagtgtg cgctctgtgc caggtgaaat gcgcttggca 2280

tccattgctt ttaatcatcc cattcaggtt gatcaactta atagtagtta ttttaaatta 2340

agtataccca ctaatttttc ctttggtgtg actcaggagt acattcagac aaccattcag 2400

aaagttactg ttgattgtaa acagtacgtt tgcaatggtt tccagaagtg tgagcaatta 2460

ctgcgcgagt atggccagtt ttgttccaaa ataaaccagg ctctccatgg tgccaattta 2520

cgccaggatg attctgtacg taatttgttt gcgagcgtga aaagctctca atcatctcct 2580

atcataccag gttttggagg tgactttaat ttgacacttc tagaacctgt ttctatatct 2640

actggcagtc gtagtgcacg tagtgctatt gaggatttgc tatttgacaa agtcactata 2700

gctgatcctg gttatatgca aggttacgat gattgtatgc agcaaggtcc agcatcagct 2760

cgtgatctta tttgtgctca atatgtggct ggttataaag tattacctcc tcttatggat 2820

gttaatatgg aagccgcgta tacttcatct ttgcttggca gcatagcagg tgttggctgg 2880

actgctggct tatcctcctt tgctgctatt ccatttgcac agagtatytt ttataggtta 2940

aacggtgttg gcattactca acaggttctt tcagagaacc aaaagcttat tgccaataag 3000

tttaatcagg ctctgggagc tatgcaaaca ggcttcacta caactaatga agcttttcgg 3060

aaggttcagg atgctgtgaa caacaatgca caggctctat ccaaattagc tagcgagcta 3120

tctaatactt ttggtgctat ttccgcctct attggagaca tcatacaacg tcttgatgtt 3180

ctcgaacagg acgcccaaat agacagactt attaatggcc gtttgacaac actaaatgct 3240

tttgttgcac agcagcttgt tcgttccgaa tcagctgctc tttccgctca attggctaaa 3300

gataaagtca atgagtgtgt caaggcacaa tccaagcgtt ctggattttg cggtcaaggc 3360

acacatatag tgtcctttgt tgtaaatgcc cctaatggcc tttactttat gcatgttggt 3420

tattacccta gcaaccacat tgaggttgtt tctgcttatg gtctttgcga tgcagctaac 3480

cctactaatt gtatagcccc tgttaatggc tactttatta aaactaataa cactaggatt 3540

gttgatgagt ggtcatatac tggctcgtcc ttctatgcac ctgagcccat cacctctctt 3600

aatactaagt atgttgcacc acaggtgaca taccaaaaca tttctactaa cctccctcct 3660

cctcttctcg gcaattccac cgggattgac ttccaagatg agttggatga gtttttcaaa 3720

aatgttagca ccagtatacc taattttggt tctctaacac agattaatac tacattactc 3780

gatcttacct acgagatgtt gtctcttcaa caagttgtta aagcccttaa tgagtcttac 3840

atagacctta aagagcttgg caattatact tattacaaca aatggccgtg gtacatttgg 3900

cttggtttca ttgctgggct tgttgcctta gctctatgcg tcttcttcat actgtgctgc 3960

actggttgtg gcacaaactg tatgggaaaa cttaagtgta atcgttgttg tgatagatac 4020

gaggaatacg acctcgagcc gcataaggtt catgttcact aa 4062

<210> 21

<211> 4062

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 21

atgatacact cagtgtttct actgatgttc ttgttaacac ctacagaaag ttacgttgat 60

gtagggccag attctgttaa gtctgcttgt attgaggttg atatacaaca gactttcttt 120

gataaaactt ggcctaggcc aattgatgtt tctaaggctg acggtattat ataccctcaa 180

ggccgtacat attctaacat aactatcact tatcaaggtc tttttcccta tcagggagac 240

catggtgata tgtatgttta ctctgcagga catgctacag gcacaactcc acaaaagttg 300

tttgtagcta actattctca ggacgtcaaa cagtttgcta atgggtttgt cgtccgtata 360

ggagcagctg ccaattccac tggcactgtt attattagcc catctaccag cgctactata 420

cgaaaaattt accctgcttt tatgctgggt tcttcagttg gtaatttctc agatggtaaa 480

atgggccgct tcttcaatca tactctagtt cttttgcccg atggatgtgg cactttactt 540

agagcttttt attgtattct ggagcctcgc tctggaaatc attgtcctgc tggcaattcc 600

tatacttctt ttgccactta tcacactcct gcaacagatt gttctgatgg caattacaat 660

cgtaatgcca gtctgaactc ttttaaggag tattttaatt tacgtaactg caccttttatg 720

tacacttata acattaccga agatgagatt ttagagtggt ttggcattac acaaactgct 780

caaggtgttc acctcttctc atctcggtat gttgatttgt acggcggcaa tatgtttcaa 840

tttgccacct tgcctgttta tgatactatt aagtattatt ctatcattcc tcacagtatt 900

cgttctatcc aaagtgatag aaaagcttgg gctgccttct acgtatataa acttcaaccg 960

ttaactttcc tgttggattt ttctgttgat ggttatatac gcagagctat agactgtggt 1020

tttaatgatt tgtcacaact ccactgctca tatgaatcct tcgatgttga atctggagtt 1080

tattcagttt cgtctttcga agcaaaacct tctggctcag ttgtggaaca ggctgaaggt 1140

gttgaatgtg atttttcacc tcttctgtct ggcacacctc ctcaggttta taatttcaag 1200

cgtttggttt ttaccaattg caattataat cttaccaaat tgctttcact tttttctgtg 1260

aatgatttta cttgtagtca aatatctcca gcagcaattg ctagcaactg ttattcttca 1320

ctgattttgg attacttttc atacccactt agtatgaaat ccgatctcag tgttagttct 1380

gctggtccaa tatcccagtt taattataaa cagtcctttt ctaatcccac atgtttgatt 1440

ttagcgactg ttcctcataa ccttactact attactaagc ctcttaagta cagctatatt 1500

aacaagtgct ctcgtcttct ttctgatgat cgtactgaag tacctcagtt agtgaacgct 1560

aatcaatact caccctgtgt atccattgtc ccatccactg tgtgggaaga cggtgattat 1620

tataggaaac aactatctcc acttgaaggt ggtggctggc ttgttgctag tggctcaact 1680

gttgccatga ctgagcaatt acagatgggc tttggtatta cagttcaata tggtacagac 1740

accaatagtg tttgccccaa gcttgaattt gctaatgaca caaaaattgc ctctcaatta 1800

ggcaattgcg tggaatattc cctctatggt gtttcgggcc gtggtgtttt tcagaattgc 1860

acagctgtag gtgttcgaca gcagcgcttt gtttatgatg cgtaccagaa tttagttggc 1920

tattattctg atgatggcaa ctactactgt ttgcgtgctt gtgttagtgt tcctgtttct 1980

gtcatctatg ataaagaaac taaaacccac gctactctat ttggtagtgt tgcatgtgaa 2040

cacatttctt ctaccatgtc tcaatactcc cgttctacgc gatcaatgct taaacggcga 2100

gattctacat atggcccccc tcagacacct gttggttgtg tcctaggact tgttaattcc 2160

tctttgttcg tagaggactg caagttgcct cttggtcaat ctctctgtgc tcttcctgac 2220

acacctagta ctctcacacc tcgcagtgtg cgctctgttc caggtgaaat gcgcttggca 2280

tccattgctt ttaatcatcc tattcaggtt gatcaactta atagtagtta ttttaaatta 2340

agtataccca ctaatttttc ctttggtgtg actcaggagt acattcagac aaccattcag 2400

aaagttactg ttgattgtaa acagtacgtt tgcaatggtt tccagaagtg tgagcaatta 2460

ctgcgcgagt atggccagtt ttgttccaaa ataaaccagg ctctccatgg tgccaattta 2520

cgccaggatg attctgtacg taatttgttt gcgagcgtga aaagctctca atcatctcct 2580

atcataccag gttttggagg tgactttaat ttgacacttc tggaacctgt ttctatatct 2640

actggcagtc gtagtgcacg tagtgctatt gaggatttgc tatttgacaa agtcactata 2700

gctgatcctg gttatatgca aggttacgat gattgcatgc agcaaggtcc agcatcagct 2760

cgtgatctta tttgtgctca atatgtggct ggttacaaag tattacctcc tcttatggat 2820

gttaatatgg aagccgcgta tacttcatct ttgcttggca gcatagcagg tgttggctgg 2880

actgctggct tatcctcctt tgctgctatt ccatttgcac agagtatctt ttataggtta 2940

aacggtgttg gcattactca acaggttctt tcagagaacc aaaagcttat tgccaataag 3000

tttaatcagg ctctgggagc tatgcaaaca ggcttcacta caactaatga agcttttcag 3060

aaggttcagg atgctgtgaa caacaatgca caggctctat ccaaattagc tagcgagcta 3120

tctaatactt ttggtgctat ttccgcctct attggagaca tcatacaacg tcttgatgtt 3180

ctcgaacagg acgcccaaat agacagactt attaatggcc gtttgacaac actaaatgct 3240

tttgttgcac agcagcttgt tcgttccgaa tcagctgctc tttccgctca attggctaaa 3300

gataaagtca atgagtgtgt caaggcacaa tccaagcgtt ctggattttg cggtcaaggc 3360

acacatatag tgtcctttgt tgtaaatgcc cctaatggcc tttacttcat gcatgttggt 3420

tattacccta gcaaccacat tgaggttgtt tctgcttatg gtctttgcga tgcagctaac 3480

cctactaatt gtatagcccc tgttaatggc tactttatta aaactaataa cactaggatt 3540

gttgatgagt ggtcatatac tggctcgtcc ttctatgcac ctgagcccat tacctccctt 3600

aatactaagt atgttgcacc acaggtgaca taccaaaaca tttctactaa cctccctcct 3660

cctcttctcg gcaattccac cgggattgac ttccaagatg agttggatga gtttttcaaa 3720

aatgttagca ccagtatacc taattttggt tccctaacac agattaatac tacattactc 3780

gatcttacct acgagatgtt gtctcttcaa caagttgtta aagcccttaa tgagtcttac 3840

atagacctta aagagcttgg caattatact tattacaaca aatggccgtg gtacatttgg 3900

cttggtttca ttgctgggct tgttgcctta gctctatgcg tcttcttcat actgtgctgc 3960

actggttgtg gcacaaactg tatgggaaaa cttaagtgta atcgttgttg tgatagatac 4020

gaggaatacg acctcgagcc gcataaggtt catgttcact aa 4062

<210> 22

<211> 1845

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 22

atgatccact ccgtgttcct cctcatgttc ctgttgaccc ccactgagtc agactgcaag 60

ctcccgctgg gacagtccct gtgtgcgctg cctgacactc ctagcactct gaccccacgc 120

tccgtgcggt cggtgcctgg cgaaatgcgg ctggcctcca tcgccttcaa tcacccaatc 180

caagtggatc agctgaatag ctcgtatttc aagctgtcca tccccacgaa cttctcgttc 240

ggggtcaccc aggagtacat ccagaccaca attcagaagg tcaccgtcga ttgcaagcaa 300

tacgtgtgca acggcttcca gaagtgcgag cagctgctga gagaatacgg gcagttttgc 360

agcaagatca accaggcgct gcatggagct aacttgcgcc aggacgactc cgtgcgcaac 420

ctctttgcct ctgtgaagtc atcccagtcc tccccaatca tcccgggatt cggaggggac 480

ttcaacctga ccctcctgga gcccgtgtcg atcagcaccg gtagcagatc ggcgcgctca 540

gccattgaag atcttctgtt cgacaaggtc accatcgccg atccgggcta catgcaggga 600

tacgacgact gtatgcagca gggaccagcc tccgcgaggg acctcatctg cgcgcaatac 660

gtggccgggt acaaagtgct gcctcctctg atggatgtga acatggaggc cgcttatact 720

tcgtccctgc tcggctctat cgccggcgtg gggtggaccg ccggcctgtc ctccttcgcc 780

gctatcccct ttgcacaatc cattttctac cggctcaacg gcgtgggcat tactcaacaa 840

gtcctgtcgg agaaccagaa gttgatcgca aacaagttca atcaggccct gggggccatg 900

cagactggat tcactacgac taacgaagcg ttccagaagg tccaggacgc tgtgaacaac 960

aacgcccagg cgctctcaaa gctggcctcc gaactcagca acaccttcgg agccatcagc 1020

gcatcgatcg gtgacataat tcagcggctg gacgtgctgg agcaggacgc ccagatcgac 1080

cgcctcatca acggacggct gaccaccttg aatgccttcg tggcacaaca gctggtccgg 1140

agcgaatcag cggcactttc cgcccaactc gccaaggaca aagtcaacga atgcgtgaag 1200

gcccagtcca agaggtccgg tttctgcggt caaggaaccc atattgtgtc cttcgtcgtg 1260

aacgcgccca acggtctgta ctttatgcac gtcggctact acccgagcaa tcatatcgaa 1320

gtggtgtccg cctacggcct gtgcgatgcc gctaacccca ctaactgtat tgcccctgtg 1380

aacggatatt ttattaagac caacaacacc cgcattgtgg acgaatggtc atacaccggt 1440

tcgtccttct acgcgcccga gcccatcact tcactgaaca ccaaatacgt ggctccgcaa 1500

gtgacctacc agaacatctc caccaatttg ccgccgccgc tgctcggaaa cagcaccgga 1560

attgatttcc aagatgaact ggacgaattc ttcaagaacg tgtccacttc cattcccaac 1620

ttcggaagcc tgacacagat caacaccacc cttctcgacc tgacctacga gatgctgagc 1680

cttcaacaag tggtcaaggc cctgaacgag agctacatcg acctgaagga gctgggcaac 1740

tatacctact acaacaagtg gccggacaag attgaggaga ttctgtcgaa aatctaccac 1800

attgaaaacg agatcgccag aatcaagaag cttatcggcg aagcc 1845

<210> 23

<211> 4071

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 23

atggaaaccc ctgcccagct gctgttcctg ctgctgctgt ggctgcctga taccaccggc 60

agctatgtgg acgtgggccc cgatagcgtg aagtccgcct gtatcgaagt ggacatccag 120

cagacctttt tcgacaagac ctggcccaga cccatcgacg tgtccaaggc cgacggcatc 180

atctatccac aaggccggac ctacagcaac atcaccatta cctaccaggg cctgttccca 240

tatcaaggcg accacggcga tatgtacgtg tactctgccg gccacgccac cggcaccaca 300

ccccagaaac tgttcgtggc caactacagc caggacgtga agcagttcgc caacggcttc 360

gtcgtgcgga ttggcgccgc tgccaatagc accggcacag tgatcatcag ccccagcacc 420

agcgccacca tccggaagat ctaccccgcc ttcatgctgg gcagctccgt gggcaatttc 480

agcgacggca agatgggccg gttcttcaac cacaccctgg tgctgctgcc cgatggctgt 540

ggcacactgc tgagagcctt ctactgcatc ctggaaccca gaagcggcaa ccactgccct 600

gccggcaata gctacaccag cttcgccacc taccacacac ccgccaccga ttgctccgac 660

ggcaactaca accggaacgc cagcctgaac agcttcaaag agtacttcaa cctgcggaac 720

tgcaccttca tgtacaccta caatatcacc gaggacgaga tcctggaatg gttcggcatc 780

acccagaccg cccagggcgt gcacctgttc agcagcagat acgtggacct gtacggcggc 840

aacatgttcc agtttgccac cctgcccgtg tacgacacca tcaagtacta cagcatcatc 900

ccccacagca tccggtccat ccagagcgac agaaaagcct gggccgcctt ctacgtgtac 960

aagctgcagc ccctgacctt cctgctggac ttcagcgtgg acggctacat cagacgggcc 1020

atcgactgcg gcttcaacga cctgagccag ctgcactgct cctacgagag cttcgacgtg 1080

gaaagcggcg tgtacagcgt gtccagcttc gaggccaagc ctagcggcag cgtggtggaa 1140

caggctgagg gcgtggaatg cgacttcagc cctctgctga gcggcacccc tccccaggtg 1200

tacaacttca agcggctggt gttcaccaac tgcaattaca acctgaccaa gctgctgagc 1260

ctgttctccg tgaacgactt cacctgtagc cagatcagcc ctgccgccat tgccagcaac 1320

tgctacagca gcctgatcct ggactacttc agctaccccc tgagcatgaa gtccgatctg 1380

agcgtgtcct ccgccggacc catcagccag ttcaactaca agcagagctt cagcaaccct 1440

acctgcctga ttctggccac cgtgccccac aatctgacca ccatcaccaa gcccctgaag 1500

tacagctaca tcaacaagtg cagcagactg ctgtccgacg accggaccga agtgccccag 1560

ctcgtgaacg ccaaccagta cagcccctgc gtgtccatcg tgcccagcac cgtgtgggag 1620

gacggcgact actacagaaa gcagctgagc cccctggaag gcggcggatg gctggtggct 1680

tctggaagca cagtggccat gaccgagcag ctgcagatgg gctttggcat caccgtgcag 1740

tacggcaccg acaccaacag cgtgtgcccc aagctggaat tcgccaatga caccaagatc 1800

gccagccagc tgggaaactg cgtggaatac tccctgtatg gcgtgtccgg acggggcgtg 1860

ttccagaatt gcacagcagt gggagtgcgg cagcagagat tcgtgtacga tgcctaccag 1920

aacctcgtgg gctactacag cgacgacggc aattactact gcctgcgggc ctgtgtgtcc 1980

gtgcccgtgt ccgtgatcta cgacaaagag acaaagaccc acgccacact gttcggctcc 2040

gtggcctgcg agcacatcag ctccaccatg agccagtact cccgctccac ccggtccatg 2100

ctgaagcgga gagatagcac ctacggcccc ctgcagacac ctgtgggatg tgtgctgggc 2160

ctcgtgaaca gctccctgtt tgtggaagat tgcaagctgc ccctgggcca gagcctgtgt 2220

gccctgccag ataccctag caccctgacc cctagaagcg tgcgctctgt gcccggcgaa 2280

atgcggctgg cctctatcgc cttcaatcac cccatccagg tggaccagct gaactccagc 2340

tacttcaagc tgagcatccc caccaacttc agcttcggcg tgacccagga gtacatccag 2400

accacaatcc agaaagtgac cgtggactgc aagcagtacg tgtgcaacgg ctttcagaag 2460

tgcgaacagc tgctgcgcga gtacggccag ttctgcagca agatcaacca ggccctgcac 2520

ggcgccaacc tgagacagga tgacagcgtg cggaacctgt tcgccagcgt gaaaagcagc 2580

cagtccagcc ccatcatccc tggcttcggc ggcgacttta acctgaccct gctggaacct 2640

gtgtccatca gcaccggctc cagaagcgcc agatccgcca tcgaggacct gctgttcgac 2700

aaagtgacca ttgccgaccc cggctacatg cagggctacg acgattgcat gcagcagggc 2760

ccagccagcg ccagggatct gatctgtgcc cagtatgtgg ccggctacaa ggtgctgccc 2820

cccctgatgg acgtgaacat ggaagccgcc tacacctcca gcctgctggg ctctattgct 2880

ggcgtgggat ggacagccgg cctgtctagc tttgccgcca tccctttcgc ccagagcatc 2940

ttctaccggc tgaacggcgt gggcatcaca caacaggtgc tgagcgagaa ccagaagctg 3000

atcgccaaca agtttaacca ggcactgggc gccatgcaga ccggcttcac caccaccaac 3060

gaggccttca gaaaggtgca ggacgccgtg aacaacaacg cccaggctct gagcaagctg 3120

gcctccgagc tgagcaatac cttcggcgcc atcagcgcct ccatcggcga catcatccag 3180

cggctggacg tgctggaaca ggacgcccag atcgaccggc tgatcaacgg cagactgacc 3240

accctgaacg ccttcgtggc acagcagctc gtgcggagcg aatctgccgc tctgtctgct 3300

cagctggcca aggacaaagt gaacgagtgc gtgaaggccc agtccaagcg gagcggcttt 3360

tgtggccagg gcacccacat cgtgtccttc gtcgtgaatg cccccaacgg cctgtacttt 3420

atgcacgtgg gctattaccc cagcaaccac atcgaggtgg tgtccgccta tggcctgtgc 3480

gacgccgcca atcctaccaa ctgtatcgcc cccgtgaacg gctacttcat caagaccaac 3540

aacacccgga tcgtggacga gtggtcctac acaggcagca gcttctacgc ccccgagccc 3600

atcacctccc tgaacaccaa atacgtggcc ccccaagtga cataccagaa catctccacc 3660

aacctgcccc ctccactgct gggaaattcc accggcatcg acttccagga cgagctggac 3720

gagttcttca agaacgtgtc cacctccatc cccaacttcg gcagcctgac ccagatcaac 3780

accactctgc tggacctgac ctacgagatg ctgtccctgc aacaggtcgt gaaagccctg 3840

aacgagagct acatcgacct gaaagagctg gggaactaca cctactacaa caagtggcct 3900

tggtacattt ggctgggctt tatcgccggc ctggtggccc tggccctgtg cgtgttcttc 3960

atcctgtgct gcaccggctg cggcaccaat tgcatgggca agctgaaatg caaccggtgc 4020

tgcgacagat acgaggaata cgacctggaa cctcacaaag tgcatgtgca c 4071

<210> 24

<211> 1353

<212> PRT

<213> Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu

<400> 24

```
Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
1               5                  10                  15

Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu
            20                  25                  30

Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile
        35                  40                  45

Asp Val Ser Lys Ala Asp Gly Ile Ile Tyr Pro Gln Gly Arg Thr Tyr
    50                  55                  60

Ser Asn Ile Thr Ile Thr Tyr Gln Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Gly Asp
65                  70                  75                  80

His Gly Asp Met Tyr Val Tyr Ser Ala Gly His Ala Thr Gly Thr Thr
                85                  90                  95

Pro Gln Lys Leu Phe Val Ala Asn Tyr Ser Gln Asp Val Lys Gln Phe
            100                 105                 110

Ala Asn Gly Phe Val Val Arg Ile Gly Ala Ala Ala Asn Ser Thr Gly
        115                 120                 125

Thr Val Ile Ile Ser Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ile Arg Lys Ile Tyr
    130                 135                 140

Pro Ala Phe Met Leu Gly Ser Ser Val Gly Asn Phe Ser Asp Gly Lys
145                 150                 155                 160

Met Gly Arg Phe Phe Asn His Thr Leu Val Leu Leu Pro Asp Gly Cys
                165                 170                 175

Gly Thr Leu Leu Arg Ala Phe Tyr Cys Ile Leu Glu Pro Arg Ser Gly
            180                 185                 190

Asn His Cys Pro Ala Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Phe Ala Thr Tyr His
        195                 200                 205

Thr Pro Ala Thr Asp Cys Ser Asp Gly Asn Tyr Asn Arg Asn Ala Ser
    210                 215                 220

Leu Asn Ser Phe Lys Glu Tyr Phe Asn Leu Arg Asn Cys Thr Phe Met
```

225 230 235 240

Tyr Thr Tyr Asn Ile Thr Glu Asp Glu Ile Leu Glu Trp Phe Gly Ile
245 250 255

Thr Gln Thr Ala Gln Gly Val His Leu Phe Ser Ser Arg Tyr Val Asp
260 265 270

Leu Tyr Gly Gly Asn Met Phe Gln Phe Ala Thr Leu Pro Val Tyr Asp
275 280 285

Thr Ile Lys Tyr Tyr Ser Ile Ile Pro His Ser Ile Arg Ser Ile Gln
290 295 300

Ser Asp Arg Lys Ala Trp Ala Ala Phe Tyr Val Tyr Lys Leu Gln Pro
305 310 315 320

Leu Thr Phe Leu Leu Asp Phe Ser Val Asp Gly Tyr Ile Arg Arg Ala
325 330 335

Ile Asp Cys Gly Phe Asn Asp Leu Ser Gln Leu His Cys Ser Tyr Glu
340 345 350

Ser Phe Asp Val Glu Ser Gly Val Tyr Ser Val Ser Ser Phe Glu Ala
355 360 365

Lys Pro Ser Gly Ser Val Val Glu Gln Ala Glu Gly Val Glu Cys Asp
370 375 380

Phe Ser Pro Leu Leu Ser Gly Thr Pro Pro Gln Val Tyr Asn Phe Lys
385 390 395 400

Arg Leu Val Phe Thr Asn Cys Asn Tyr Asn Leu Thr Lys Leu Leu Ser
405 410 415

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

Ile Ala Ser Asn Cys Tyr Ser Ser Leu Ile Leu Asp Tyr Phe Ser Tyr
435 440 445

Pro Leu Ser Met Lys Ser Asp Leu Ser Val Ser Ser Ala Gly Pro Ile
450 455 460

Ser Gln Phe Asn Tyr Lys Gln Ser Phe Ser Asn Pro Thr Cys Leu Ile
465 470 475 480

```
Leu Ala Thr Val Pro His Asn Leu Thr Thr Ile Thr Lys Pro Leu Lys
                485                 490                 495

Tyr Ser Tyr Ile Asn Lys Cys Ser Arg Leu Leu Ser Asp Asp Arg Thr
            500                 505                 510

Glu Val Pro Gln Leu Val Asn Ala Asn Gln Tyr Ser Pro Cys Val Ser
        515                 520                 525

Ile Val Pro Ser Thr Val Trp Glu Asp Gly Asp Tyr Tyr Arg Lys Gln
    530                 535                 540

Leu Ser Pro Leu Glu Gly Gly Gly Trp Leu Val Ala Ser Gly Ser Thr
545                 550                 555                 560

Val Ala Met Thr Glu Gln Leu Gln Met Gly Phe Gly Ile Thr Val Gln
                565                 570                 575

Tyr Gly Thr Asp Thr Asn Ser Val Cys Pro Lys Leu Glu Phe Ala Asn
            580                 585                 590

Asp Thr Lys Ile Ala Ser Gln Leu Gly Asn Cys Val Glu Tyr Ser Leu
        595                 600                 605

Tyr Gly Val Ser Gly Arg Gly Val Phe Gln Asn Cys Thr Ala Val Gly
    610                 615                 620

Val Arg Gln Gln Arg Phe Val Tyr Asp Ala Tyr Gln Asn Leu Val Gly
625                 630                 635                 640

Tyr Tyr Ser Asp Asp Gly Asn Tyr Tyr Cys Leu Arg Ala Cys Val Ser
                645                 650                 655

Val Pro Val Ser Val Ile Tyr Asp Lys Glu Thr Lys Thr His Ala Thr
            660                 665                 670

Leu Phe Gly Ser Val Ala Cys Glu His Ile Ser Ser Thr Met Ser Gln
        675                 680                 685

Tyr Ser Arg Ser Thr Arg Ser Met Leu Lys Arg Arg Asp Ser Thr Tyr
    690                 695                 700

Gly Pro Leu Gln Thr Pro Val Gly Cys Val Leu Gly Leu Val Asn Ser
705                 710                 715                 720

Ser Leu Phe Val Glu Asp Cys Lys Leu Pro Leu Gly Gln Ser Leu Cys
                725                 730                 735
```

```
Ala Leu Pro Asp Thr Pro Ser Thr Leu Thr Pro Arg Ser Val Arg Ser
            740                 745                 750

Val Pro Gly Glu Met Arg Leu Ala Ser Ile Ala Phe Asn His Pro Ile
        755                 760                 765

Gln Val Asp Gln Leu Asn Ser Ser Tyr Phe Lys Leu Ser Ile Pro Thr
    770                 775                 780

Asn Phe Ser Phe Gly Val Thr Gln Glu Tyr Ile Gln Thr Thr Ile Gln
785                 790                 795                 800

Lys Val Thr Val Asp Cys Lys Gln Tyr Val Cys Asn Gly Phe Gln Lys
                805                 810                 815

Cys Glu Gln Leu Leu Arg Glu Tyr Gly Gln Phe Cys Ser Lys Ile Asn
            820                 825                 830

Gln Ala Leu His Gly Ala Asn Leu Arg Gln Asp Asp Ser Val Arg Asn
        835                 840                 845

Leu Phe Ala Ser Val Lys Ser Ser Gln Ser Ser Pro Ile Ile Pro Gly
    850                 855                 860

Phe Gly Gly Asp Phe Asn Leu Thr Leu Leu Glu Pro Val Ser Ile Ser
865                 870                 875                 880

Thr Gly Ser Arg Ser Ala Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp
                885                 890                 895

Lys Val Thr Ile Ala Asp Pro Gly Tyr Met Gln Gly Tyr Asp Asp Cys
            900                 905                 910

Met Gln Gln Gly Pro Ala Ser Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Tyr
        915                 920                 925

Val Ala Gly Tyr Lys Val Leu Pro Pro Leu Met Asp Val Asn Met Glu
    930                 935                 940

Ala Ala Tyr Thr Ser Ser Leu Leu Gly Ser Ile Ala Gly Val Gly Trp
945                 950                 955                 960

Thr Ala Gly Leu Ser Ser Phe Ala Ala Ile Pro Phe Ala Gln Ser Ile
                965                 970                 975

Phe Tyr Arg Leu Asn Gly Val Gly Ile Thr Gln Gln Val Leu Ser Glu
            980                 985                 990
```

```
Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Lys  Phe Asn Gln Ala Leu  Gly Ala Met
        995                 1000                 1005

Gln Thr  Gly Phe Thr Thr Thr  Asn Glu Ala Phe Arg  Lys Val Gln
    1010                 1015                 1020

Asp Ala  Val Asn Asn Asn Ala  Gln Ala Leu Ser Lys  Leu Ala Ser
    1025                 1030                 1035

Glu Leu  Ser Asn Thr Phe Gly  Ala Ile Ser Ala Ser  Ile Gly Asp
    1040                 1045                 1050

Ile Ile  Gln Arg Leu Asp Val  Leu Glu Gln Asp Ala  Gln Ile Asp
    1055                 1060                 1065

Arg Leu  Ile Asn Gly Arg Leu  Thr Thr Leu Asn Ala  Phe Val Ala
    1070                 1075                 1080

Gln Gln  Leu Val Arg Ser Glu  Ser Ala Ala Leu Ser  Ala Gln Leu
    1085                 1090                 1095

Ala Lys  Asp Lys Val Asn Glu  Cys Val Lys Ala Gln  Ser Lys Arg
    1100                 1105                 1110

Ser Gly  Phe Cys Gly Gln Gly  Thr His Ile Val Ser  Phe Val Val
    1115                 1120                 1125

Asn Ala  Pro Asn Gly Leu Tyr  Phe Met His Val Gly  Tyr Tyr Pro
    1130                 1135                 1140

Ser Asn  His Ile Glu Val Val  Ser Ala Tyr Gly Leu  Cys Asp Ala
    1145                 1150                 1155

Ala Asn  Pro Thr Asn Cys Ile  Ala Pro Val Asn Gly  Tyr Phe Ile
    1160                 1165                 1170

Lys Thr  Asn Asn Thr Arg Ile  Val Asp Glu Trp Ser  Tyr Thr Gly
    1175                 1180                 1185

Ser Ser  Phe Tyr Ala Pro Glu  Pro Ile Thr Ser Leu  Asn Thr Lys
    1190                 1195                 1200

Tyr Val  Ala Pro Gln Val Thr  Tyr Gln Asn Ile Ser  Thr Asn Leu
    1205                 1210                 1215

Pro Pro  Pro Leu Leu Gly Asn  Ser Thr Gly Ile Asp  Phe Gln Asp
```

```
    1220                1225                1230

Glu Leu  Asp Glu Phe Phe Lys  Asn Val Ser Thr Ser  Ile Pro Asn
    1235                1240                1245

Phe Gly  Ser Leu Thr Gln Ile  Asn Thr Thr Leu Leu  Asp Leu Thr
    1250                1255                1260

Tyr Glu  Met Leu Ser Leu Gln  Gln Val Val Lys Ala  Leu Asn Glu
    1265                1270                1275

Ser Tyr  Ile Asp Leu Lys Glu  Leu Gly Asn Tyr Thr  Tyr Tyr Asn
    1280                1285                1290

Lys Trp  Pro Trp Tyr Ile Trp  Leu Gly Phe Ile Ala  Gly Leu Val
    1295                1300                1305

Ala Leu  Ala Leu Cys Val Phe  Phe Ile Leu Cys Cys  Thr Gly Cys
    1310                1315                1320

Gly Thr  Asn Cys Met Gly Lys  Leu Lys Cys Asn Arg  Cys Cys Asp
    1325                1330                1335

Arg Tyr  Glu Glu Tyr Asp Leu  Glu Pro His Lys Val  His Val His
    1340                1345                1350
```

<210> 25

<211> 1353

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 25

```
Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
1               5                  10                  15

Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu
            20                  25                  30

Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile
        35                  40                  45

Asp Val Ser Lys Ala Asp Gly Ile Ile Tyr Pro Gln Gly Arg Thr Tyr
    50                  55                  60

Ser Asn Ile Thr Ile Thr Tyr Gln Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Gly Asp
65                  70                  75                  80
```

```
His Gly Asp Met Tyr Val Tyr Ser Ala Gly His Ala Thr Gly Thr Thr
                85                  90                  95

Pro Gln Lys Leu Phe Val Ala Asn Tyr Ser Gln Asp Val Lys Gln Phe
            100                 105                 110

Ala Asn Gly Phe Val Val Arg Ile Gly Ala Ala Ala Asn Ser Thr Gly
        115                 120                 125

Thr Val Ile Ile Ser Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ile Arg Lys Ile Tyr
    130                 135                 140

Pro Ala Phe Met Leu Gly Ser Ser Val Gly Asn Phe Ser Asp Gly Lys
145                 150                 155                 160

Met Gly Arg Phe Phe Asn His Thr Leu Val Leu Leu Pro Asp Gly Cys
                165                 170                 175

Gly Thr Leu Leu Arg Ala Phe Tyr Cys Ile Leu Glu Pro Arg Ser Gly
            180                 185                 190

Asn His Cys Pro Ala Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Phe Ala Thr Tyr His
        195                 200                 205

Thr Pro Ala Thr Asp Cys Ser Asp Gly Asn Tyr Asn Arg Asn Ala Ser
    210                 215                 220

Leu Asn Ser Phe Lys Glu Tyr Phe Asn Leu Arg Asn Cys Thr Phe Met
225                 230                 235                 240

Tyr Thr Tyr Asn Ile Thr Glu Asp Glu Ile Leu Glu Trp Phe Gly Ile
                245                 250                 255

Thr Gln Thr Ala Gln Gly Val His Leu Phe Ser Ser Arg Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Leu Tyr Gly Gly Asn Met Phe Gln Phe Ala Thr Leu Pro Val Tyr Asp
        275                 280                 285

Thr Ile Lys Tyr Tyr Ser Ile Ile Pro His Ser Ile Arg Ser Ile Gln
    290                 295                 300

Ser Asp Arg Lys Ala Trp Ala Ala Phe Tyr Val Tyr Lys Leu Gln Pro
305                 310                 315                 320

Leu Thr Phe Leu Leu Asp Phe Ser Val Asp Gly Tyr Ile Arg Arg Ala
```

325 330 335

Ile Asp Cys Gly Phe Asn Asp Leu Ser Gln Leu His Cys Ser Tyr Glu
340 345 350

Ser Phe Asp Val Glu Ser Gly Val Tyr Ser Val Ser Ser Phe Glu Ala
355 360 365

Lys Pro Ser Gly Ser Val Val Glu Gln Ala Glu Gly Val Glu Cys Asp
370 375 380

Phe Ser Pro Leu Leu Ser Gly Thr Pro Pro Gln Val Tyr Asn Phe Lys
385 390 395 400

Arg Leu Val Phe Thr Asn Cys Asn Tyr Asn Leu Thr Lys Leu Leu Ser
405 410 415

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

Ile Ala Ser Asn Cys Tyr Ser Ser Leu Ile Leu Asp Tyr Phe Ser Tyr
435 440 445

Pro Leu Ser Met Lys Ser Asp Leu Ser Val Ser Ser Ala Gly Pro Ile
450 455 460

Ser Gln Phe Asn Tyr Lys Gln Ser Phe Ser Asn Pro Thr Cys Leu Ile
465 470 475 480

Leu Ala Thr Val Pro His Asn Leu Thr Thr Ile Thr Lys Pro Leu Lys
485 490 495

Tyr Ser Tyr Ile Asn Lys Cys Ser Arg Leu Leu Ser Asp Asp Arg Thr
500 505 510

Glu Val Pro Gln Leu Val Asn Ala Asn Gln Tyr Ser Pro Cys Val Ser
515 520 525

Ile Val Pro Ser Thr Val Trp Glu Asp Gly Asp Tyr Tyr Arg Lys Gln
530 535 540

Leu Ser Pro Leu Glu Gly Gly Gly Trp Leu Val Ala Ser Gly Ser Thr
545 550 555 560

Val Ala Met Thr Glu Gln Leu Gln Met Gly Phe Gly Ile Thr Val Gln
565 570 575

```
Tyr Gly Thr Asp Thr Asn Ser Val Cys Pro Lys Leu Glu Phe Ala Asn
            580                 585                 590

Asp Thr Lys Ile Ala Ser Gln Leu Gly Asn Cys Val Glu Tyr Ser Leu
        595                 600                 605

Tyr Gly Val Ser Gly Arg Gly Val Phe Gln Asn Cys Thr Ala Val Gly
    610                 615                 620

Val Arg Gln Gln Arg Phe Val Tyr Asp Ala Tyr Gln Asn Leu Val Gly
625                 630                 635                 640

Tyr Tyr Ser Asp Asp Gly Asn Tyr Tyr Cys Leu Arg Ala Cys Val Ser
                645                 650                 655

Val Pro Val Ser Val Ile Tyr Asp Lys Glu Thr Lys Thr His Ala Thr
            660                 665                 670

Leu Phe Gly Ser Val Ala Cys Glu His Ile Ser Ser Thr Met Ser Gln
        675                 680                 685

Tyr Ser Arg Ser Thr Arg Ser Met Leu Lys Arg Arg Asp Ser Thr Tyr
    690                 695                 700

Gly Pro Leu Gln Thr Pro Val Gly Cys Val Leu Gly Leu Val Asn Ser
705                 710                 715                 720

Ser Leu Phe Val Glu Asp Cys Lys Leu Pro Leu Gly Gln Ser Leu Cys
                725                 730                 735

Ala Leu Pro Asp Thr Pro Ser Thr Leu Thr Pro Arg Ser Val Arg Ser
            740                 745                 750

Val Pro Gly Glu Met Arg Leu Ala Ser Ile Ala Phe Asn His Pro Ile
        755                 760                 765

Gln Val Asp Gln Leu Asn Ser Ser Tyr Phe Lys Leu Ser Ile Pro Thr
    770                 775                 780

Asn Phe Ser Phe Gly Val Thr Gln Glu Tyr Ile Gln Thr Thr Ile Gln
785                 790                 795                 800

Lys Val Thr Val Asp Cys Lys Gln Tyr Val Cys Asn Gly Phe Gln Lys
                805                 810                 815

Cys Glu Gln Leu Leu Arg Glu Tyr Gly Gln Phe Cys Ser Lys Ile Asn
            820                 825                 830
```

```
Gln Ala Leu His Gly Ala Asn Leu Arg Gln Asp Asp Ser Val Arg Asn
        835                 840                 845

Leu Phe Ala Ser Val Lys Ser Ser Gln Ser Ser Pro Ile Ile Pro Gly
    850                 855                 860

Phe Gly Gly Asp Phe Asn Leu Thr Leu Leu Glu Pro Val Ser Ile Ser
865                 870                 875                 880

Thr Gly Ser Arg Ser Ala Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp
                885                 890                 895

Lys Val Thr Ile Ala Asp Pro Gly Tyr Met Gln Gly Tyr Asp Asp Cys
            900                 905                 910

Met Gln Gln Gly Pro Ala Ser Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Tyr
        915                 920                 925

Val Ala Gly Tyr Lys Val Leu Pro Pro Leu Met Asp Val Asn Met Glu
    930                 935                 940

Ala Ala Tyr Thr Ser Ser Leu Leu Gly Ser Ile Ala Gly Val Gly Trp
945                 950                 955                 960

Thr Ala Gly Leu Ser Ser Phe Ala Ala Ile Pro Phe Ala Gln Ser Ile
                965                 970                 975

Phe Tyr Arg Leu Asn Gly Val Gly Ile Thr Gln Gln Val Leu Ser Glu
            980                 985                 990

Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Lys  Phe Asn Gln Ala Leu  Gly Ala Met
        995                 1000                1005

Gln Thr  Gly Phe Thr Thr Thr  Asn Glu Ala Phe Gln  Lys Val Gln
    1010                1015                1020

Asp Ala  Val Asn Asn Asn Ala  Gln Ala Leu Ser Lys  Leu Ala Ser
    1025                1030                1035

Glu Leu  Ser Asn Thr Phe Gly  Ala Ile Ser Ala Ser  Ile Gly Asp
    1040                1045                1050

Ile Ile  Gln Arg Leu Asp Val  Leu Glu Gln Asp Ala  Gln Ile Asp
    1055                1060                1065

Arg Leu  Ile Asn Gly Arg Leu  Thr Thr Leu Asn Ala  Phe Val Ala
    1070                1075                1080
```

```
Gln Gln  Leu Val Arg Ser Glu  Ser Ala Ala Leu Ser  Ala Gln Leu
    1085                 1090                 1095

Ala Lys  Asp Lys Val Asn Glu  Cys Val Lys Ala Gln  Ser Lys Arg
    1100                 1105                 1110

Ser Gly  Phe Cys Gly Gln Gly  Thr His Ile Val Ser  Phe Val Val
    1115                 1120                 1125

Asn Ala  Pro Asn Gly Leu Tyr  Phe Met His Val Gly  Tyr Tyr Pro
    1130                 1135                 1140

Ser Asn  His Ile Glu Val Val  Ser Ala Tyr Gly Leu  Cys Asp Ala
    1145                 1150                 1155

Ala Asn  Pro Thr Asn Cys Ile  Ala Pro Val Asn Gly  Tyr Phe Ile
    1160                 1165                 1170

Lys Thr  Asn Asn Thr Arg Ile  Val Asp Glu Trp Ser  Tyr Thr Gly
    1175                 1180                 1185

Ser Ser  Phe Tyr Ala Pro Glu  Pro Ile Thr Ser Leu  Asn Thr Lys
    1190                 1195                 1200

Tyr Val  Ala Pro Gln Val Thr  Tyr Gln Asn Ile Ser  Thr Asn Leu
    1205                 1210                 1215

Pro Pro  Pro Leu Leu Gly Asn  Ser Thr Gly Ile Asp  Phe Gln Asp
    1220                 1225                 1230

Glu Leu  Asp Glu Phe Phe Lys  Asn Val Ser Thr Ser  Ile Pro Asn
    1235                 1240                 1245

Phe Gly  Ser Leu Thr Gln Ile  Asn Thr Thr Leu Leu  Asp Leu Thr
    1250                 1255                 1260

Tyr Glu  Met Leu Ser Leu Gln  Gln Val Val Lys Ala  Leu Asn Glu
    1265                 1270                 1275

Ser Tyr  Ile Asp Leu Lys Glu  Leu Gly Asn Tyr Thr  Tyr Tyr Asn
    1280                 1285                 1290

Lys Trp  Pro Trp Tyr Ile Trp  Leu Gly Phe Ile Ala  Gly Leu Val
    1295                 1300                 1305

Ala Leu  Ala Leu Cys Val Phe  Phe Ile Leu Cys Cys  Thr Gly Cys

    1310                 1315                 1320

Gly Thr  Asn Cys Met Gly Lys  Leu Lys Cys Asn Arg  Cys Cys Asp
    1325                 1330                 1335

Arg Tyr  Glu Glu Tyr Asp Leu  Glu Pro His Lys Val  His Val His
    1340                 1345                 1350
```

<210> 26

<211> 615

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 26

```
Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
1               5                  10                  15

Ser Asp Cys Lys Leu Pro Leu Gly Gln Ser Leu Cys Ala Leu Pro Asp
            20                  25                  30

Thr Pro Ser Thr Leu Thr Pro Arg Ser Val Arg Ser Val Pro Gly Glu
        35                  40                  45

Met Arg Leu Ala Ser Ile Ala Phe Asn His Pro Ile Gln Val Asp Gln
    50                  55                  60

Leu Asn Ser Ser Tyr Phe Lys Leu Ser Ile Pro Thr Asn Phe Ser Phe
65                  70                  75                  80

Gly Val Thr Gln Glu Tyr Ile Gln Thr Thr Ile Gln Lys Val Thr Val
                85                  90                  95

Asp Cys Lys Gln Tyr Val Cys Asn Gly Phe Gln Lys Cys Glu Gln Leu
            100                 105                 110

Leu Arg Glu Tyr Gly Gln Phe Cys Ser Lys Ile Asn Gln Ala Leu His
        115                 120                 125

Gly Ala Asn Leu Arg Gln Asp Asp Ser Val Arg Asn Leu Phe Ala Ser
    130                 135                 140

Val Lys Ser Ser Gln Ser Ser Pro Ile Ile Pro Gly Phe Gly Gly Asp
145                 150                 155                 160

Phe Asn Leu Thr Leu Leu Glu Pro Val Ser Ile Ser Thr Gly Ser Arg
                165                 170                 175
```

```
Ser Ala Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp Lys Val Thr Ile
            180                 185                 190

Ala Asp Pro Gly Tyr Met Gln Gly Tyr Asp Asp Cys Met Gln Gln Gly
        195                 200                 205

Pro Ala Ser Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Tyr Val Ala Gly Tyr
    210                 215                 220

Lys Val Leu Pro Pro Leu Met Asp Val Asn Met Glu Ala Ala Tyr Thr
225                 230                 235                 240

Ser Ser Leu Leu Gly Ser Ile Ala Gly Val Gly Trp Thr Ala Gly Leu
                245                 250                 255

Ser Ser Phe Ala Ala Ile Pro Phe Ala Gln Ser Ile Phe Tyr Arg Leu
            260                 265                 270

Asn Gly Val Gly Ile Thr Gln Gln Val Leu Ser Glu Asn Gln Lys Leu
        275                 280                 285

Ile Ala Asn Lys Phe Asn Gln Ala Leu Gly Ala Met Gln Thr Gly Phe
    290                 295                 300

Thr Thr Thr Asn Glu Ala Phe Gln Lys Val Gln Asp Ala Val Asn Asn
305                 310                 315                 320

Asn Ala Gln Ala Leu Ser Lys Leu Ala Ser Glu Leu Ser Asn Thr Phe
                325                 330                 335

Gly Ala Ile Ser Ala Ser Ile Gly Asp Ile Ile Gln Arg Leu Asp Val
            340                 345                 350

Leu Glu Gln Asp Ala Gln Ile Asp Arg Leu Ile Asn Gly Arg Leu Thr
        355                 360                 365

Thr Leu Asn Ala Phe Val Ala Gln Gln Leu Val Arg Ser Glu Ser Ala
    370                 375                 380

Ala Leu Ser Ala Gln Leu Ala Lys Asp Lys Val Asn Glu Cys Val Lys
385                 390                 395                 400

Ala Gln Ser Lys Arg Ser Gly Phe Cys Gly Gln Gly Thr His Ile Val
                405                 410                 415

Ser Phe Val Val Asn Ala Pro Asn Gly Leu Tyr Phe Met His Val Gly
```

```
            420                 425                 430

Tyr Tyr Pro Ser Asn His Ile Glu Val Val Ser Ala Tyr Gly Leu Cys
        435                 440                 445

Asp Ala Ala Asn Pro Thr Asn Cys Ile Ala Pro Val Asn Gly Tyr Phe
    450                 455                 460

Ile Lys Thr Asn Asn Thr Arg Ile Val Asp Glu Trp Ser Tyr Thr Gly
465                 470                 475                 480

Ser Ser Phe Tyr Ala Pro Glu Pro Ile Thr Ser Leu Asn Thr Lys Tyr
                485                 490                 495

Val Ala Pro Gln Val Thr Tyr Gln Asn Ile Ser Thr Asn Leu Pro Pro
            500                 505                 510

Pro Leu Leu Gly Asn Ser Thr Gly Ile Asp Phe Gln Asp Glu Leu Asp
        515                 520                 525

Glu Phe Phe Lys Asn Val Ser Thr Ser Ile Pro Asn Phe Gly Ser Leu
    530                 535                 540

Thr Gln Ile Asn Thr Thr Leu Leu Asp Leu Thr Tyr Glu Met Leu Ser
545                 550                 555                 560

Leu Gln Gln Val Val Lys Ala Leu Asn Glu Ser Tyr Ile Asp Leu Lys
                565                 570                 575

Glu Leu Gly Asn Tyr Thr Tyr Tyr Asn Lys Trp Pro Asp Lys Ile Glu
            580                 585                 590

Glu Ile Leu Ser Lys Ile Tyr His Ile Glu Asn Glu Ile Ala Arg Ile
        595                 600                 605

Lys Lys Leu Ile Gly Glu Ala
    610                 615
```

<210> 27

<211> 1353

<212> PRT

<213> Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu

<400> 27

```
Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
1               5                   10                  15

Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu
```

```
            20                  25                  30

Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile
        35                  40                  45

Asp Val Ser Lys Ala Asp Gly Ile Ile Tyr Pro Gln Gly Arg Thr Tyr
    50                  55                  60

Ser Asn Ile Thr Ile Thr Tyr Gln Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Gly Asp
65                  70                  75                  80

His Gly Asp Met Tyr Val Tyr Ser Ala Gly His Ala Thr Gly Thr Thr
                85                  90                  95

Pro Gln Lys Leu Phe Val Ala Asn Tyr Ser Gln Asp Val Lys Gln Phe
            100                 105                 110

Ala Asn Gly Phe Val Val Arg Ile Gly Ala Ala Ala Asn Ser Thr Gly
        115                 120                 125

Thr Val Ile Ile Ser Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ile Arg Lys Ile Tyr
    130                 135                 140

Pro Ala Phe Met Leu Gly Ser Ser Val Gly Asn Phe Ser Asp Gly Lys
145                 150                 155                 160

Met Gly Arg Phe Phe Asn His Thr Leu Val Leu Leu Pro Asp Gly Cys
                165                 170                 175

Gly Thr Leu Leu Arg Ala Phe Tyr Cys Ile Leu Glu Pro Arg Ser Gly
            180                 185                 190

Asn His Cys Pro Ala Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Phe Ala Thr Tyr His
        195                 200                 205

Thr Pro Ala Thr Asp Cys Ser Asp Gly Asn Tyr Asn Arg Asn Ala Ser
    210                 215                 220

Leu Asn Ser Phe Lys Glu Tyr Phe Asn Leu Arg Asn Cys Thr Phe Met
225                 230                 235                 240

Tyr Thr Tyr Asn Ile Thr Glu Asp Glu Ile Leu Glu Trp Phe Gly Ile
                245                 250                 255

Thr Gln Thr Ala Gln Gly Val His Leu Phe Ser Ser Arg Tyr Val Asp
            260                 265                 270
```

```
Leu Tyr Gly Gly Asn Met Phe Gln Phe Ala Thr Leu Pro Val Tyr Asp
        275                 280                 285

Thr Ile Lys Tyr Tyr Ser Ile Ile Pro His Ser Ile Arg Ser Ile Gln
    290                 295                 300

Ser Asp Arg Lys Ala Trp Ala Ala Phe Tyr Val Tyr Lys Leu Gln Pro
305                 310                 315                 320

Leu Thr Phe Leu Leu Asp Phe Ser Val Asp Gly Tyr Ile Arg Arg Ala
                325                 330                 335

Ile Asp Cys Gly Phe Asn Asp Leu Ser Gln Leu His Cys Ser Tyr Glu
            340                 345                 350

Ser Phe Asp Val Glu Ser Gly Val Tyr Ser Val Ser Ser Phe Glu Ala
        355                 360                 365

Lys Pro Ser Gly Ser Val Val Glu Gln Ala Glu Gly Val Glu Cys Asp
    370                 375                 380

Phe Ser Pro Leu Leu Ser Gly Thr Pro Pro Gln Val Tyr Asn Phe Lys
385                 390                 395                 400

Arg Leu Val Phe Thr Asn Cys Asn Tyr Asn Leu Thr Lys Leu Leu Ser
                405                 410                 415

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

Ile Ala Ser Asn Cys Tyr Ser Ser Leu Ile Leu Asp Tyr Phe Ser Tyr
        435                 440                 445

Pro Leu Ser Met Lys Ser Asp Leu Ser Val Ser Ser Ala Gly Pro Ile
    450                 455                 460

Ser Gln Phe Asn Tyr Lys Gln Ser Phe Ser Asn Pro Thr Cys Leu Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ala Thr Val Pro His Asn Leu Thr Thr Ile Thr Lys Pro Leu Lys
                485                 490                 495

Tyr Ser Tyr Ile Asn Lys Cys Ser Arg Leu Leu Ser Asp Asp Arg Thr
            500                 505                 510

Glu Val Pro Gln Leu Val Asn Ala Asn Gln Tyr Ser Pro Cys Val Ser
        515                 520                 525
```

```
Ile Val Pro Ser Thr Val Trp Glu Asp Gly Asp Tyr Tyr Arg Lys Gln
    530                 535                 540

Leu Ser Pro Leu Glu Gly Gly Gly Trp Leu Val Ala Ser Gly Ser Thr
545                 550                 555                 560

Val Ala Met Thr Glu Gln Leu Gln Met Gly Phe Gly Ile Thr Val Gln
                565                 570                 575

Tyr Gly Thr Asp Thr Asn Ser Val Cys Pro Lys Leu Glu Phe Ala Asn
            580                 585                 590

Asp Thr Lys Ile Ala Ser Gln Leu Gly Asn Cys Val Glu Tyr Ser Leu
        595                 600                 605

Tyr Gly Val Ser Gly Arg Gly Val Phe Gln Asn Cys Thr Ala Val Gly
    610                 615                 620

Val Arg Gln Gln Arg Phe Val Tyr Asp Ala Tyr Gln Asn Leu Val Gly
625                 630                 635                 640

Tyr Tyr Ser Asp Asp Gly Asn Tyr Tyr Cys Leu Arg Ala Cys Val Ser
                645                 650                 655

Val Pro Val Ser Val Ile Tyr Asp Lys Glu Thr Lys Thr His Ala Thr
            660                 665                 670

Leu Phe Gly Ser Val Ala Cys Glu His Ile Ser Ser Thr Met Ser Gln
        675                 680                 685

Tyr Ser Arg Ser Thr Arg Ser Met Leu Lys Arg Arg Asp Ser Thr Tyr
    690                 695                 700

Gly Pro Leu Gln Thr Pro Val Gly Cys Val Leu Gly Leu Val Asn Ser
705                 710                 715                 720

Ser Leu Phe Val Glu Asp Cys Lys Leu Pro Leu Gly Gln Ser Leu Cys
                725                 730                 735

Ala Leu Pro Asp Thr Pro Ser Thr Leu Thr Pro Arg Ser Val Arg Ser
            740                 745                 750

Val Pro Gly Glu Met Arg Leu Ala Ser Ile Ala Phe Asn His Pro Ile
        755                 760                 765

Gln Val Asp Gln Leu Asn Ser Ser Tyr Phe Lys Leu Ser Ile Pro Thr
    770                 775                 780
```

```
Asn Phe Ser Phe Gly Val Thr Gln Glu Tyr Ile Gln Thr Thr Ile Gln
785                 790                 795                 800

Lys Val Thr Val Asp Cys Lys Gln Tyr Val Cys Asn Gly Phe Gln Lys
                805                 810                 815

Cys Glu Gln Leu Leu Arg Glu Tyr Gly Gln Phe Cys Ser Lys Ile Asn
            820                 825                 830

Gln Ala Leu His Gly Ala Asn Leu Arg Gln Asp Asp Ser Val Arg Asn
        835                 840                 845

Leu Phe Ala Ser Val Lys Ser Ser Gln Ser Ser Pro Ile Ile Pro Gly
    850                 855                 860

Phe Gly Gly Asp Phe Asn Leu Thr Leu Leu Glu Pro Val Ser Ile Ser
865                 870                 875                 880

Thr Gly Ser Arg Ser Ala Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp
                885                 890                 895

Lys Val Thr Ile Ala Asp Pro Gly Tyr Met Gln Gly Tyr Asp Asp Cys
            900                 905                 910

Met Gln Gln Gly Pro Ala Ser Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Tyr
        915                 920                 925

Val Ala Gly Tyr Lys Val Leu Pro Pro Leu Met Asp Val Asn Met Glu
    930                 935                 940

Ala Ala Tyr Thr Ser Ser Leu Leu Gly Ser Ile Ala Gly Val Gly Trp
945                 950                 955                 960

Thr Ala Gly Leu Ser Ser Phe Ala Ala Ile Pro Phe Ala Gln Ser Ile
                965                 970                 975

Phe Tyr Arg Leu Asn Gly Val Gly Ile Thr Gln Gln Val Leu Ser Glu
            980                 985                 990

Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Lys  Phe Asn Gln Ala Leu  Gly Ala Met
        995                 1000                1005

Gln Thr  Gly Phe Thr Thr Thr  Asn Glu Ala Phe Arg  Lys Val Gln
    1010                1015                1020

Asp Ala  Val Asn Asn Asn Ala  Gln Ala Leu Ser Lys  Leu Ala Ser
```

```
    1025                1030                1035

Glu Leu  Ser Asn Thr Phe Gly  Ala Ile Ser Ala Ser  Ile Gly Asp
    1040                1045                1050

Ile Ile  Gln Arg Leu Asp Val  Leu Glu Gln Asp Ala  Gln Ile Asp
    1055                1060                1065

Arg Leu  Ile Asn Gly Arg Leu  Thr Thr Leu Asn Ala  Phe Val Ala
    1070                1075                1080

Gln Gln  Leu Val Arg Ser Glu  Ser Ala Ala Leu Ser  Ala Gln Leu
    1085                1090                1095

Ala Lys  Asp Lys Val Asn Glu  Cys Val Lys Ala Gln  Ser Lys Arg
    1100                1105                1110

Ser Gly  Phe Cys Gly Gln Gly  Thr His Ile Val Ser  Phe Val Val
    1115                1120                1125

Asn Ala  Pro Asn Gly Leu Tyr  Phe Met His Val Gly  Tyr Tyr Pro
    1130                1135                1140

Ser Asn  His Ile Glu Val Val  Ser Ala Tyr Gly Leu  Cys Asp Ala
    1145                1150                1155

Ala Asn  Pro Thr Asn Cys Ile  Ala Pro Val Asn Gly  Tyr Phe Ile
    1160                1165                1170

Lys Thr  Asn Asn Thr Arg Ile  Val Asp Glu Trp Ser  Tyr Thr Gly
    1175                1180                1185

Ser Ser  Phe Tyr Ala Pro Glu  Pro Ile Thr Ser Leu  Asn Thr Lys
    1190                1195                1200

Tyr Val  Ala Pro His Val Thr  Tyr Gln Asn Ile Ser  Thr Asn Leu
    1205                1210                1215

Pro Pro  Pro Leu Leu Gly Asn  Ser Thr Gly Ile Asp  Phe Gln Asp
    1220                1225                1230

Glu Leu  Asp Glu Phe Phe Lys  Asn Val Ser Thr Ser  Ile Pro Asn
    1235                1240                1245

Phe Gly  Ser Leu Thr Gln Ile  Asn Thr Thr Leu Leu  Asp Leu Thr
    1250                1255                1260
```

```
Tyr Glu  Met Leu Ser Leu Gln  Gln Val Val Lys Ala  Leu Asn Glu
    1265                 1270                 1275

Ser Tyr  Ile Asp Leu Lys Glu  Leu Gly Asn Tyr Thr  Tyr Tyr Asn
    1280                 1285                 1290

Lys Trp  Pro Trp Tyr Ile Trp  Leu Gly Phe Ile Ala  Gly Leu Val
    1295                 1300                 1305

Ala Leu  Ala Leu Cys Val Phe  Phe Ile Leu Cys Cys  Thr Gly Cys
    1310                 1315                 1320

Gly Thr  Asn Cys Met Gly Lys  Leu Lys Cys Asn Arg  Cys Cys Asp
    1325                 1330                 1335

Arg Tyr  Glu Glu Tyr Asp Leu  Glu Pro His Lys Val  His Val His
    1340                 1345                 1350
```

<210> 28

<211> 1353

<212> PRT

<213> Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu

<400> 28

```
Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
1               5                  10                  15

Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu
            20                  25                  30

Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile
        35                  40                  45

Asp Val Ser Lys Ala Asp Gly Ile Ile Tyr Pro Gln Gly Arg Thr Tyr
    50                  55                  60

Ser Asn Ile Thr Ile Thr Tyr Gln Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Gly Asp
65                  70                  75                  80

His Gly Asp Met Tyr Val Tyr Ser Ala Gly His Ala Thr Gly Thr Thr
                85                  90                  95

Pro Gln Lys Leu Phe Val Ala Asn Tyr Ser Gln Asp Val Lys Gln Phe
            100                 105                 110

Ala Asn Gly Phe Val Val Arg Ile Gly Ala Ala Ala Asn Ser Thr Gly
        115                 120                 125
```

```
Thr Val Ile Ile Ser Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ile Arg Lys Ile Tyr
    130                 135                 140

Pro Ala Phe Met Leu Gly Ser Ser Val Gly Asn Phe Ser Asp Gly Lys
145                 150                 155                 160

Met Gly Arg Phe Phe Asn His Thr Leu Val Leu Leu Pro Asp Gly Cys
                165                 170                 175

Gly Thr Leu Leu Arg Ala Phe Tyr Cys Ile Leu Glu Pro Arg Ser Gly
            180                 185                 190

Asn His Cys Pro Ala Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Phe Ala Thr Tyr His
        195                 200                 205

Thr Pro Ala Thr Asp Cys Ser Asp Gly Asn Tyr Asn Arg Asn Ala Ser
    210                 215                 220

Leu Asn Ser Phe Lys Glu Tyr Phe Asn Leu Arg Asn Cys Thr Phe Met
225                 230                 235                 240

Tyr Thr Tyr Asn Ile Thr Glu Asp Glu Ile Leu Glu Trp Phe Gly Ile
                245                 250                 255

Thr Gln Thr Ala Gln Gly Val His Leu Phe Ser Ser Arg Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Leu Tyr Gly Gly Asn Met Phe Gln Phe Ala Thr Leu Pro Val Tyr Asp
        275                 280                 285

Thr Ile Lys Tyr Tyr Ser Ile Ile Pro His Ser Ile Arg Ser Ile Gln
    290                 295                 300

Ser Asp Arg Lys Ala Trp Ala Ala Phe Tyr Val Tyr Lys Leu Gln Pro
305                 310                 315                 320

Leu Thr Phe Leu Leu Asp Phe Ser Val Asp Gly Tyr Ile Arg Arg Ala
                325                 330                 335

Ile Asp Cys Gly Phe Asn Asp Leu Ser Gln Leu His Cys Ser Tyr Glu
            340                 345                 350

Ser Phe Asp Val Glu Ser Gly Val Tyr Ser Val Ser Ser Phe Glu Ala
        355                 360                 365

Lys Pro Ser Gly Ser Val Val Glu Gln Ala Glu Gly Val Glu Cys Asp
    370                 375                 380
```

```
Phe Ser Pro Leu Leu Ser Gly Thr Pro Pro Gln Val Tyr Asn Phe Lys
385                 390                 395                 400

Arg Leu Val Phe Thr Asn Cys Asn Tyr Asn Leu Thr Lys Leu Leu Ser
                405                 410                 415

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

Ile Ala Ser Asn Cys Tyr Ser Ser Leu Ile Leu Asp Tyr Phe Ser Tyr
        435                 440                 445

Pro Leu Ser Met Lys Ser Asp Leu Ser Val Ser Ser Ala Gly Pro Ile
    450                 455                 460

Ser Gln Phe Asn Tyr Lys Gln Ser Phe Ser Asn Pro Thr Cys Leu Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ala Thr Val Pro His Asn Leu Thr Thr Ile Thr Lys Pro Leu Lys
                485                 490                 495

Tyr Ser Tyr Ile Asn Lys Cys Ser Arg Leu Leu Ser Asp Asp Arg Thr
            500                 505                 510

Glu Val Pro Gln Leu Val Asn Ala Asn Gln Tyr Ser Pro Cys Val Ser
        515                 520                 525

Ile Val Pro Ser Thr Val Trp Glu Asp Gly Asp Tyr Tyr Arg Lys Gln
    530                 535                 540

Leu Ser Pro Leu Glu Gly Gly Gly Trp Leu Val Ala Ser Gly Ser Thr
545                 550                 555                 560

Val Ala Met Thr Glu Gln Leu Gln Met Gly Phe Gly Ile Thr Val Gln
                565                 570                 575

Tyr Gly Thr Asp Thr Asn Ser Val Cys Pro Lys Leu Glu Phe Ala Asn
            580                 585                 590

Asp Thr Lys Ile Ala Ser Gln Leu Gly Asn Cys Val Glu Tyr Ser Leu
        595                 600                 605

Tyr Gly Val Ser Gly Arg Gly Val Phe Gln Asn Cys Thr Ala Val Gly
    610                 615                 620

Val Arg Gln Gln Arg Phe Val Tyr Asp Ala Tyr Gln Asn Leu Val Gly
625                 630                 635                 640
```

```
Tyr Tyr Ser Asp Asp Gly Asn Tyr Tyr Cys Leu Arg Ala Cys Val Ser
                645                 650                 655

Val Pro Val Ser Val Ile Tyr Asp Lys Glu Thr Lys Thr His Ala Thr
            660                 665                 670

Leu Phe Gly Ser Val Ala Cys Glu His Ile Ser Ser Thr Met Ser Gln
        675                 680                 685

Tyr Ser Arg Ser Thr Arg Ser Met Leu Lys Arg Arg Asp Ser Thr Tyr
    690                 695                 700

Gly Pro Leu Gln Thr Pro Val Gly Cys Val Leu Gly Leu Val Asn Ser
705                 710                 715                 720

Ser Leu Phe Val Glu Asp Cys Lys Leu Pro Leu Gly Gln Ser Leu Cys
                725                 730                 735

Ala Leu Pro Asp Thr Pro Ser Thr Leu Thr Pro Arg Ser Val Arg Ser
            740                 745                 750

Val Pro Gly Glu Met Arg Leu Ala Ser Ile Ala Phe Asn His Pro Ile
        755                 760                 765

Gln Val Asp Gln Leu Asn Ser Ser Tyr Phe Lys Leu Ser Ile Pro Thr
    770                 775                 780

Asn Phe Ser Phe Gly Val Thr Gln Glu Tyr Ile Gln Thr Thr Ile Gln
785                 790                 795                 800

Lys Val Thr Val Asp Cys Lys Gln Tyr Val Cys Asn Gly Phe Gln Lys
                805                 810                 815

Cys Glu Gln Leu Leu Arg Glu Tyr Gly Gln Phe Cys Ser Lys Ile Asn
            820                 825                 830

Gln Ala Leu His Gly Ala Asn Leu Arg Gln Asp Asp Ser Val Arg Asn
        835                 840                 845

Leu Phe Ala Ser Val Lys Ser Ser Gln Ser Ser Pro Ile Ile Pro Gly
    850                 855                 860

Phe Gly Gly Asp Phe Asn Leu Thr Leu Leu Glu Pro Val Ser Ile Ser
865                 870                 875                 880

Thr Gly Ser Arg Ser Ala Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp
```

```
                885                 890                 895

Lys Val Thr Ile Ala Asp Pro Gly Tyr Met Gln Gly Tyr Asp Asp Cys
            900                 905                 910

Met Gln Gln Gly Pro Ala Ser Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Tyr
        915                 920                 925

Val Ala Gly Tyr Lys Val Leu Pro Pro Leu Met Asp Val Asn Met Glu
    930                 935                 940

Ala Ala Tyr Thr Ser Ser Leu Leu Gly Ser Ile Ala Gly Val Gly Trp
945                 950                 955                 960

Thr Ala Gly Leu Ser Ser Phe Ala Ala Ile Pro Phe Ala Gln Ser Ile
                965                 970                 975

Phe Tyr Arg Leu Asn Gly Val Gly Ile Thr Gln Gln Val Leu Ser Glu
            980                 985                 990

Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Lys  Phe Asn Gln Ala Leu  Gly Ala Met
        995                 1000                1005

Gln Thr  Gly Phe Thr Thr Thr  Asn Glu Ala Phe Arg  Lys Val Gln
    1010                1015                1020

Asp Ala  Val Asn Asn Asn Ala  Gln Ala Leu Ser Lys  Leu Ala Ser
    1025                1030                1035

Glu Leu  Ser Asn Thr Phe Gly  Ala Ile Ser Ala Ser  Ile Gly Asp
    1040                1045                1050

Ile Ile  Gln Arg Leu Asp Val  Leu Glu Gln Asp Ala  Gln Ile Asp
    1055                1060                1065

Arg Leu  Ile Asn Gly Arg Leu  Thr Thr Leu Asn Ala  Phe Val Ala
    1070                1075                1080

Gln Gln  Leu Val Arg Ser Glu  Ser Ala Ala Leu Ser  Ala Gln Leu
    1085                1090                1095

Ala Lys  Asp Lys Val Asn Glu  Cys Val Lys Ala Gln  Ser Lys Arg
    1100                1105                1110

Ser Gly  Phe Cys Gly Gln Gly  Thr His Ile Val Ser  Phe Val Val
    1115                1120                1125
```

```
Asn Ala  Pro Asn Gly Leu Tyr  Phe Met His Val Gly  Tyr Tyr Pro
    1130                1135                1140

Ser Asn  His Ile Glu Val Val  Ser Ala Tyr Gly Leu  Cys Asp Ala
    1145                1150                1155

Ala Asn  Pro Thr Asn Cys Ile  Ala Pro Val Asn Gly  Tyr Phe Ile
    1160                1165                1170

Lys Thr  Asn Asn Thr Arg Ile  Val Asp Glu Trp Ser  Tyr Thr Gly
    1175                1180                1185

Ser Ser  Phe Tyr Ala Pro Glu  Pro Ile Thr Ser Leu  Asn Thr Lys
    1190                1195                1200

Tyr Val  Ala Pro His Val Thr  Tyr Gln Asn Ile Ser  Thr Asn Leu
    1205                1210                1215

Pro Pro  Pro Leu Leu Gly Asn  Ser Thr Gly Ile Asp  Phe Gln Asp
    1220                1225                1230

Glu Leu  Asp Glu Phe Phe Lys  Asn Val Ser Thr Ser  Ile Pro Asn
    1235                1240                1245

Phe Gly  Ser Leu Thr Gln Ile  Asn Thr Thr Leu Leu  Asp Leu Thr
    1250                1255                1260

Tyr Glu  Met Leu Ser Leu Gln  Gln Val Val Lys Ala  Leu Asn Glu
    1265                1270                1275

Ser Tyr  Ile Asp Leu Lys Glu  Leu Gly Asn Tyr Thr  Tyr Tyr Asn
    1280                1285                1290

Lys Trp  Pro Trp Tyr Ile Trp  Leu Gly Phe Ile Ala  Gly Leu Val
    1295                1300                1305

Ala Leu  Ala Leu Cys Val Phe  Phe Ile Leu Cys Cys  Thr Gly Cys
    1310                1315                1320

Gly Thr  Asn Cys Met Gly Lys  Leu Lys Cys Asn Arg  Cys Cys Asp
    1325                1330                1335

Arg Tyr  Glu Glu Tyr Asp Leu  Glu Pro His Lys Val  His Val His
    1340                1345                1350
```

<210> 29

<211> 1255

<212> PRT

<213> Coronavirus SARS uman

<400> 29

```
Met Phe Ile Phe Leu Leu Phe Leu Thr Leu Thr Ser Gly Ser Asp Leu
1               5                  10                  15

Asp Arg Cys Thr Thr Phe Asp Asp Val Gln Ala Pro Asn Tyr Thr Gln
            20                  25                  30

His Thr Ser Ser Met Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Glu Ile Phe Arg
        35                  40                  45

Ser Asp Thr Leu Tyr Leu Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Tyr Ser
    50                  55                  60

Asn Val Thr Gly Phe His Thr Ile Asn His Thr Phe Gly Asn Pro Val
65                  70                  75                  80

Ile Pro Phe Lys Asp Gly Ile Tyr Phe Ala Ala Thr Glu Lys Ser Asn
                85                  90                  95

Val Val Arg Gly Trp Val Phe Gly Ser Thr Met Asn Asn Lys Ser Gln
            100                 105                 110

Ser Val Ile Ile Ile Asn Asn Ser Thr Asn Val Val Ile Arg Ala Cys
        115                 120                 125

Asn Phe Glu Leu Cys Asp Asn Pro Phe Phe Ala Val Ser Lys Pro Met
    130                 135                 140

Gly Thr Gln Thr His Thr Met Ile Phe Asp Asn Ala Phe Asn Cys Thr
145                 150                 155                 160

Phe Glu Tyr Ile Ser Asp Ala Phe Ser Leu Asp Val Ser Glu Lys Ser
                165                 170                 175

Gly Asn Phe Lys His Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Lys Asp Gly
            180                 185                 190

Phe Leu Tyr Val Tyr Lys Gly Tyr Gln Pro Ile Asp Val Val Arg Asp
        195                 200                 205

Leu Pro Ser Gly Phe Asn Thr Leu Lys Pro Ile Phe Lys Leu Pro Leu
    210                 215                 220

Gly Ile Asn Ile Thr Asn Phe Arg Ala Ile Leu Thr Ala Phe Ser Pro
225                 230                 235                 240
```

```
Ala Gln Asp Ile Trp Gly Thr Ser Ala Ala Ala Tyr Phe Val Gly Tyr
                245                 250                 255

Leu Lys Pro Thr Thr Phe Met Leu Lys Tyr Asp Glu Asn Gly Thr Ile
            260                 265                 270

Thr Asp Ala Val Asp Cys Ser Gln Asn Pro Leu Ala Glu Leu Lys Cys
        275                 280                 285

Ser Val Lys Ser Phe Glu Ile Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn
    290                 295                 300

Phe Arg Val Val Pro Ser Gly Asp Val Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr
305                 310                 315                 320

Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Lys Phe Pro Ser
                325                 330                 335

Val Tyr Ala Trp Glu Arg Lys Lys Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr
            340                 345                 350

Ser Val Leu Tyr Asn Ser Thr Phe Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly
        355                 360                 365

Val Ser Ala Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Ser Asn Val Tyr Ala
    370                 375                 380

Asp Ser Phe Val Val Lys Gly Asp Asp Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly
385                 390                 395                 400

Gln Thr Gly Val Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe
                405                 410                 415

Met Gly Cys Val Leu Ala Trp Asn Thr Arg Asn Ile Asp Ala Thr Ser
            420                 425                 430

Thr Gly Asn Tyr Asn Tyr Lys Tyr Arg Tyr Leu Arg His Gly Lys Leu
        435                 440                 445

Arg Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Asn Val Pro Phe Ser Pro Asp Gly
    450                 455                 460

Lys Pro Cys Thr Pro Pro Ala Leu Asn Cys Tyr Trp Pro Leu Asn Asp
465                 470                 475                 480

Tyr Gly Phe Tyr Thr Thr Thr Gly Ile Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val
                485                 490                 495
```

```
Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu Asn Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly
            500                 505                 510

Pro Lys Leu Ser Thr Asp Leu Ile Lys Asn Gln Cys Val Asn Phe Asn
        515                 520                 525

Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Pro Ser Ser Lys Arg
    530                 535                 540

Phe Gln Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Val Ser Asp Phe Thr Asp
545                 550                 555                 560

Ser Val Arg Asp Pro Lys Thr Ser Glu Ile Leu Asp Ile Ser Pro Cys
                565                 570                 575

Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Ala Ser Ser
            580                 585                 590

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

Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Ala Trp Arg Ile Tyr Ser Thr
    610                 615                 620

Gly Asn Asn Val Phe Gln Thr Gln Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu
625                 630                 635                 640

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

Cys Ala Ser Tyr His Thr Val Ser Leu Leu Arg Ser Thr Ser Gln Lys
            660                 665                 670

Ser Ile Val Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Asp Ser Ser Ile Ala
        675                 680                 685

Tyr Ser Asn Asn Thr Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Ser Ile Ser Ile
    690                 695                 700

Thr Thr Glu Val Met Pro Val Ser Met Ala Lys Thr Ser Val Asp Cys
705                 710                 715                 720

Asn Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ala Asn Leu Leu Leu
                725                 730                 735

Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Ser Gly Ile
```

740 745 750

Ala Ala Glu Gln Asp Arg Asn Thr Arg Glu Val Phe Ala Gln Val Lys
755 760 765

Gln Met Tyr Lys Thr Pro Thr Leu Lys Tyr Phe Gly Gly Phe Asn Phe
770 775 780

Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Leu Lys Pro Thr Lys Arg Ser Phe Ile
785 790 795 800

Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Met
805 810 815

Lys Gln Tyr Gly Glu Cys Leu Gly Asp Ile Asn Ala Arg Asp Leu Ile
820 825 830

Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr
835 840 845

Asp Asp Met Ile Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Leu Val Ser Gly Thr Ala
850 855 860

Thr Ala Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe
865 870 875 880

Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn
885 890 895

Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Gln Ile Ala Asn Gln Phe Asn Lys Ala
900 905 910

Ile Ser Gln Ile Gln Glu Ser Leu Thr Thr Thr Ser Thr Ala Leu Gly
915 920 925

Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu
930 935 940

Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn
945 950 955 960

Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp
965 970 975

Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln
980 985 990

```
Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile  Arg Ala Ser Ala Asn  Leu Ala Ala
        995                 1000                 1005

Thr Lys  Met Ser Glu Cys Val  Leu Gly Gln Ser Lys  Arg Val Asp
    1010                1015                 1020

Phe Cys  Gly Lys Gly Tyr His  Leu Met Ser Phe Pro  Gln Ala Ala
    1025                1030                 1035

Pro His  Gly Val Val Phe Leu  His Val Thr Tyr Val  Pro Ser Gln
    1040                1045                 1050

Glu Arg  Asn Phe Thr Thr Ala  Pro Ala Ile Cys His  Glu Gly Lys
    1055                1060                 1065

Ala Tyr  Phe Pro Arg Glu Gly  Val Phe Val Phe Asn  Gly Thr Ser
    1070                1075                 1080

Trp Phe  Ile Thr Gln Arg Asn  Phe Phe Ser Pro Gln  Ile Ile Thr
    1085                1090                 1095

Thr Asp  Asn Thr Phe Val Ser  Gly Asn Cys Asp Val  Val Ile Gly
    1100                1105                 1110

Ile Ile  Asn Asn Thr Val Tyr  Asp Pro Leu Gln Pro  Glu Leu Asp
    1115                1120                 1125

Ser Phe  Lys Glu Glu Leu Asp  Lys Tyr Phe Lys Asn  His Thr Ser
    1130                1135                 1140

Pro Asp  Val Asp Leu Gly Asp  Ile Ser Gly Ile Asn  Ala Ser Val
    1145                1150                 1155

Val Asn  Ile Gln Lys Glu Ile  Asp Arg Leu Asn Glu  Val Ala Lys
    1160                1165                 1170

Asn Leu  Asn Glu Ser Leu Ile  Asp Leu Gln Glu Leu  Gly Lys Tyr
    1175                1180                 1185

Glu Gln  Tyr Ile Lys Trp Pro  Trp Tyr Val Trp Leu  Gly Phe Ile
    1190                1195                 1200

Ala Gly  Leu Ile Ala Ile Val  Met Val Thr Ile Leu  Leu Cys Cys
    1205                1210                 1215

Met Thr  Ser Cys Cys Ser Cys  Leu Lys Gly Ala Cys  Ser Cys Gly
    1220                1225                 1230

Ser Cys  Cys Lys Phe Asp Glu  Asp Asp Ser Glu Pro  Val Leu Lys
    1235                1240                 1245

Gly Val  Lys Leu His Tyr Thr
    1250                1255
```

<210> 30

<211> 1353

<212> PRT

<213> Coronavirus uman

<400> 30

```
Met Phe Leu Ile Leu Leu Ile Ser Leu Pro Thr Ala Phe Ala Val Ile
1               5                  10                  15

Gly Asp Leu Lys Cys Thr Ser Asp Asn Ile Asn Asp Lys Asp Thr Gly
            20                  25                  30

Pro Pro Pro Ile Ser Thr Asp Thr Val Asp Val Thr Asn Gly Leu Gly
        35                  40                  45

Thr Tyr Tyr Val Leu Asp Arg Val Tyr Leu Asn Thr Thr Leu Phe Leu
    50                  55                  60

Asn Gly Tyr Tyr Pro Thr Ser Gly Ser Thr Tyr Arg Asn Met Ala Leu
65                  70                  75                  80

Lys Gly Ser Val Leu Leu Ser Arg Leu Trp Phe Lys Pro Pro Phe Leu
                85                  90                  95

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

Ile Lys Asp Arg Val Met Tyr Ser Glu Phe Pro Ala Ile Thr Ile Gly
        115                 120                 125

Ser Thr Phe Val Asn Thr Ser Tyr Ser Val Val Val Gln Pro Arg Thr
    130                 135                 140

Ile Asn Ser Thr Gln Asp Gly Asp Asn Lys Leu Gln Gly Leu Leu Glu
145                 150                 155                 160

Val Ser Val Cys Gln Tyr Asn Met Cys Glu Tyr Pro Gln Thr Ile Cys
                165                 170                 175

His Pro Asn Leu Gly Asn His Arg Lys Glu Leu Trp His Leu Asp Thr
            180                 185                 190
```

```
Gly Val Val Ser Cys Leu Tyr Lys Arg Asn Phe Thr Tyr Asp Val Asn
        195                 200                 205

Ala Asp Tyr Leu Tyr Phe His Phe Tyr Gln Glu Gly Gly Thr Phe Tyr
    210                 215                 220

Ala Tyr Phe Thr Asp Thr Gly Val Val Thr Lys Phe Leu Phe Asn Val
225                 230                 235                 240

Tyr Leu Gly Met Ala Leu Ser His Tyr Tyr Val Met Pro Leu Thr Cys
                245                 250                 255

Asn Ser Lys Leu Thr Leu Glu Tyr Trp Val Thr Pro Leu Thr Ser Arg
            260                 265                 270

Gln Tyr Leu Leu Ala Phe Asn Gln Asp Gly Ile Ile Phe Asn Ala Glu
        275                 280                 285

Asp Cys Met Ser Asp Phe Met Ser Glu Ile Lys Cys Lys Thr Gln Ser
    290                 295                 300

Ile Ala Pro Pro Thr Gly Val Tyr Glu Leu Asn Gly Tyr Thr Val Gln
305                 310                 315                 320

Pro Ile Ala Asp Val Tyr Arg Arg Lys Pro Asn Leu Pro Asn Cys Asn
                325                 330                 335

Ile Glu Ala Trp Leu Asn Asp Lys Ser Val Pro Ser Pro Leu Asn Trp
            340                 345                 350

Glu Arg Lys Thr Phe Ser Asn Cys Asn Phe Asn Met Ser Ser Leu Met
        355                 360                 365

Ser Phe Ile Gln Ala Asp Ser Phe Thr Cys Asn Asn Ile Asp Ala Ala
    370                 375                 380

Lys Ile Tyr Gly Met Cys Phe Ser Ser Ile Thr Ile Asp Lys Phe Ala
385                 390                 395                 400

Ile Pro Asn Gly Arg Lys Val Asp Leu Gln Leu Gly Asn Leu Gly Tyr
                405                 410                 415

Leu Gln Ser Phe Asn Tyr Arg Ile Asp Thr Thr Ala Thr Ser Cys Gln
            420                 425                 430

Leu Tyr Tyr Asn Leu Pro Ala Ala Asn Val Ser Val Ser Arg Phe Asn
        435                 440                 445
```

```
Pro Ser Thr Trp Asn Lys Arg Phe Gly Phe Ile Glu Asp Ser Val Phe
    450                 455                 460

Lys Pro Arg Pro Ala Gly Val Leu Thr Asn His Asp Val Val Tyr Ala
465                 470                 475                 480

Gln His Cys Phe Lys Ala Pro Lys Asn Phe Cys Pro Cys Lys Leu Asn
                485                 490                 495

Gly Ser Cys Val Gly Ser Gly Pro Gly Lys Asn Asn Gly Ile Gly Thr
            500                 505                 510

Cys Pro Ala Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Cys Asp Asn Leu Cys Thr Pro
        515                 520                 525

Asp Pro Ile Thr Phe Thr Gly Thr Tyr Lys Cys Pro Gln Thr Lys Ser
    530                 535                 540

Leu Val Gly Ile Gly Glu His Cys Ser Gly Leu Ala Val Lys Ser Asp
545                 550                 555                 560

Tyr Cys Gly Gly Asn Ser Cys Thr Cys Arg Pro Gln Ala Phe Leu Gly
                565                 570                 575

Trp Ser Ala Asp Ser Cys Leu Gln Gly Asp Lys Cys Asn Ile Phe Ala
            580                 585                 590

Asn Phe Ile Leu His Asp Val Asn Ser Gly Leu Thr Cys Ser Thr Asp
        595                 600                 605

Leu Gln Lys Ala Asn Thr Asp Ile Ile Leu Gly Val Cys Val Asn Tyr
    610                 615                 620

Asp Leu Tyr Gly Ile Leu Gly Gln Gly Ile Phe Val Glu Val Asn Ala
625                 630                 635                 640

Thr Tyr Tyr Asn Ser Trp Gln Asn Leu Leu Tyr Asp Ser Asn Gly Asn
                645                 650                 655

Leu Tyr Gly Phe Arg Asp Tyr Ile Ile Asn Arg Thr Phe Met Ile Arg
            660                 665                 670

Ser Cys Tyr Ser Gly Arg Val Ser Ala Ala Phe His Ala Asn Ser Ser
        675                 680                 685

Glu Pro Ala Leu Leu Phe Arg Asn Ile Lys Cys Asn Tyr Val Phe Asn
```

```
    690                 695                 700

Asn Ser Leu Thr Arg Gln Leu Gln Pro Ile Asn Tyr Phe Asp Ser Tyr
705                 710                 715                 720

Leu Gly Cys Val Val Asn Ala Tyr Asn Ser Thr Ala Ile Ser Val Gln
                725                 730                 735

Thr Cys Asp Leu Thr Val Gly Ser Gly Tyr Cys Val Asp Tyr Ser Lys
            740                 745                 750

Asn Arg Arg Ser Arg Gly Ala Ile Thr Thr Gly Tyr Arg Phe Thr Asn
        755                 760                 765

Phe Glu Pro Phe Thr Val Asn Ser Val Asn Asp Ser Leu Glu Pro Val
    770                 775                 780

Gly Gly Leu Tyr Glu Ile Gln Ile Pro Ser Glu Phe Thr Ile Gly Asn
785                 790                 795                 800

Met Val Glu Phe Ile Gln Thr Ser Ser Pro Lys Val Thr Ile Asp Cys
                805                 810                 815

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

Glu Tyr Gly Ser Phe Cys Asp Asn Ile Asn Ala Ile Leu Thr Glu Val
        835                 840                 845

Asn Glu Leu Leu Asp Thr Thr Gln Leu Gln Val Ala Asn Ser Leu Met
    850                 855                 860

Asn Gly Val Thr Leu Ser Thr Lys Leu Lys Asp Gly Val Asn Phe Asn
865                 870                 875                 880

Val Asp Asp Ile Asn Phe Ser Pro Val Leu Gly Cys Leu Gly Ser Glu
                885                 890                 895

Cys Ser Lys Ala Ser Ser Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp
            900                 905                 910

Lys Val Lys Leu Ser Asp Val Gly Phe Val Glu Ala Tyr Asn Asn Cys
        915                 920                 925

Thr Gly Gly Ala Glu Ile Arg Asp Leu Ile Cys Val Gln Ser Tyr Lys
    930                 935                 940
```

```
Gly Ile Lys Val Leu Pro Pro Leu Leu Ser Glu Asn Gln Ile Ser Gly
945                 950                 955                 960

Tyr Thr Leu Ala Ala Thr Ser Ala Ser Leu Phe Pro Pro Trp Thr Ala
                965                 970                 975

Ala Ala Gly Val Pro Phe Tyr Leu Asn Val Gln Tyr Arg Ile Asn Gly
            980                 985                 990

Leu Gly Val Thr Met Asp Val Leu  Ser Gln Asn Gln Lys  Leu Ile Ala
        995                 1000                1005

Asn Ala  Phe Asn Asn Ala Leu  Tyr Ala Ile Gln Glu  Gly Phe Asp
    1010                1015                1020

Ala Thr  Asn Ser Ala Leu Val  Lys Ile Gln Ala Val  Val Asn Ala
    1025                1030                1035

Asn Ala  Glu Ala Leu Asn Asn  Leu Leu Gln Gln Leu  Ser Asn Arg
    1040                1045                1050

Phe Gly  Ala Ile Ser Ala Ser  Leu Gln Glu Ile Leu  Ser Arg Leu
    1055                1060                1065

Asp Ala  Leu Glu Ala Glu Ala  Gln Ile Asp Arg Leu  Ile Asn Gly
    1070                1075                1080

Arg Leu  Thr Ala Leu Asn Ala  Tyr Val Ser Gln Gln  Leu Ser Asp
    1085                1090                1095

Ser Thr  Leu Val Lys Phe Ser  Ala Ala Gln Ala Met  Glu Lys Val
    1100                1105                1110

Asn Glu  Cys Val Lys Ser Gln  Ser Ser Arg Ile Asn  Phe Cys Gly
    1115                1120                1125

Asn Gly  Asn His Ile Ile Ser  Leu Val Gln Asn Ala  Pro Tyr Gly
    1130                1135                1140

Leu Tyr  Phe Ile His Phe Ser  Tyr Val Pro Thr Lys  Tyr Val Thr
    1145                1150                1155

Ala Arg  Val Ser Pro Gly Leu  Cys Ile Ala Gly Asp  Arg Gly Ile
    1160                1165                1170

Ala Pro  Lys Ser Gly Tyr Phe  Val Asn Val Asn Asn  Thr Trp Met
    1175                1180                1185
```

```
Tyr Thr  Gly Ser Gly Tyr Tyr  Tyr Pro Glu Pro Ile  Thr Glu Asn
    1190                 1195                 1200

Asn Val  Val Val Met Ser Thr  Cys Ala Val Asn Tyr  Thr Lys Ala
    1205                 1210                 1215

Pro Tyr  Val Met Leu Asn Thr  Ser Ile Pro Asn Leu  Pro Asp Phe
    1220                 1225                 1230

Lys Glu  Glu Leu Asp Gln Trp  Phe Lys Asn Gln Thr  Ser Val Ala
    1235                 1240                 1245

Pro Asp  Leu Ser Leu Asp Tyr  Ile Asn Val Thr Phe  Leu Asp Leu
    1250                 1255                 1260

Gln Val  Glu Met Asn Arg Leu  Gln Glu Ala Ile Lys  Val Leu Asn
    1265                 1270                 1275

Gln Ser  Tyr Ile Asn Leu Lys  Asp Ile Gly Thr Tyr  Glu Tyr Tyr
    1280                 1285                 1290

Val Lys  Trp Pro Trp Tyr Val  Trp Leu Leu Ile Cys  Leu Ala Gly
    1295                 1300                 1305

Val Ala  Met Leu Val Leu Leu  Phe Phe Ile Cys Cys  Cys Thr Gly
    1310                 1315                 1320

Cys Gly  Thr Ser Cys Phe Lys  Lys Cys Gly Gly Cys  Cys Asp Asp
    1325                 1330                 1335

Tyr Thr  Gly Tyr Gln Glu Leu  Val Ile Lys Thr Ser  His Asp Asp
    1340                 1345                 1350
```

<210> 31

<211> 1351

<212> PRT

<213> Coronavirus uman

<400> 31

```
Met Phe Leu Ile Ile Phe Ile Leu Pro Thr Thr Leu Ala Val Ile Gly
1               5                  10                  15

Asp Phe Asn Cys Thr Asn Ser Phe Ile Asn Asp Tyr Asn Lys Thr Ile
            20                  25                  30

Pro Arg Ile Ser Glu Asp Val Val Asp Val Ser Leu Gly Leu Gly Thr
        35                  40                  45
```

```
Tyr Tyr Val Leu Asn Arg Val Tyr Leu Asn Thr Thr Leu Leu Phe Thr
    50                  55                  60

Gly Tyr Phe Pro Lys Ser Gly Ala Asn Phe Arg Asp Leu Ala Leu Lys
65                  70                  75                  80

Gly Ser Ile Tyr Leu Ser Thr Leu Trp Tyr Lys Pro Pro Phe Leu Ser
                85                  90                  95

Asp Phe Asn Asn Gly Ile Phe Ser Lys Val Lys Asn Thr Lys Leu Tyr
            100                 105                 110

Val Asn Asn Thr Leu Tyr Ser Glu Phe Ser Thr Ile Val Ile Gly Ser
        115                 120                 125

Val Phe Val Asn Thr Ser Tyr Thr Ile Val Val Gln Pro His Asn Gly
    130                 135                 140

Ile Leu Glu Ile Thr Ala Cys Gln Tyr Thr Met Cys Glu Tyr Pro His
145                 150                 155                 160

Thr Val Cys Lys Ser Lys Gly Ser Ile Arg Asn Glu Ser Trp His Ile
                165                 170                 175

Asp Ser Ser Glu Pro Leu Cys Leu Phe Lys Lys Asn Phe Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Val Ser Ala Asp Trp Leu Tyr Phe His Phe Tyr Gln Glu Arg Gly Val
        195                 200                 205

Phe Tyr Ala Tyr Tyr Ala Asp Val Gly Met Pro Thr Thr Phe Leu Phe
    210                 215                 220

Ser Leu Tyr Leu Gly Thr Ile Leu Ser His Tyr Tyr Val Met Pro Leu
225                 230                 235                 240

Thr Cys Asn Ala Ile Ser Ser Asn Thr Asp Asn Glu Thr Leu Glu Tyr
                245                 250                 255

Trp Val Thr Pro Leu Ser Arg Arg Gln Tyr Leu Leu Asn Phe Asp Glu
            260                 265                 270

His Gly Val Ile Thr Asn Ala Val Asp Cys Ser Ser Ser Phe Leu Ser
        275                 280                 285

Glu Ile Gln Cys Lys Thr Gln Ser Phe Ala Pro Asn Thr Gly Val Tyr
    290                 295                 300
```

```
Asp Leu Ser Gly Phe Thr Val Lys Pro Val Ala Thr Val Tyr Arg Arg
305                 310                 315                 320

Ile Pro Asn Leu Pro Asp Cys Asp Ile Asp Asn Trp Leu Asn Asn Val
                325                 330                 335

Ser Val Pro Ser Pro Leu Asn Trp Glu Arg Arg Ile Phe Ser Asn Cys
            340                 345                 350

Asn Phe Asn Leu Ser Thr Leu Leu Arg Leu Val His Val Asp Ser Phe
        355                 360                 365

Ser Cys Asn Asn Leu Asp Lys Ser Lys Ile Phe Gly Ser Cys Phe Asn
    370                 375                 380

Ser Ile Thr Val Asp Lys Phe Ala Ile Pro Asn Arg Arg Arg Asp Asp
385                 390                 395                 400

Leu Gln Leu Gly Ser Ser Gly Phe Leu Gln Ser Ser Asn Tyr Lys Ile
                405                 410                 415

Asp Ile Ser Ser Ser Ser Cys Gln Leu Tyr Tyr Ser Leu Pro Leu Val
            420                 425                 430

Asn Val Thr Ile Asn Asn Phe Asn Pro Ser Ser Trp Asn Arg Arg Tyr
        435                 440                 445

Gly Phe Gly Ser Phe Asn Leu Ser Ser Tyr Asp Val Val Tyr Ser Asp
    450                 455                 460

His Cys Phe Ser Val Asn Ser Asp Phe Cys Pro Cys Ala Asp Pro Ser
465                 470                 475                 480

Val Val Asn Ser Cys Ala Lys Ser Lys Pro Pro Ser Ala Ile Cys Pro
                485                 490                 495

Ala Gly Thr Lys Tyr Arg His Cys Asp Leu Asp Thr Thr Leu Tyr Val
            500                 505                 510

Lys Asn Trp Cys Arg Cys Ser Cys Leu Pro Asp Pro Ile Ser Thr Tyr
        515                 520                 525

Ser Pro Asn Thr Cys Pro Gln Lys Lys Val Val Val Gly Ile Gly Glu
    530                 535                 540

His Cys Pro Gly Leu Gly Ile Asn Glu Glu Lys Cys Gly Thr Gln Leu
```

```
545                 550                 555                 560

Asn His Ser Ser Cys Phe Cys Ser Pro Asp Ala Phe Leu Gly Trp Ser
                565                 570                 575

Phe Asp Ser Cys Ile Ser Asn Asn Arg Cys Asn Ile Phe Ser Asn Phe
            580                 585                 590

Ile Phe Asn Gly Ile Asn Ser Gly Thr Thr Cys Ser Asn Asp Leu Leu
        595                 600                 605

Tyr Ser Asn Thr Glu Ile Ser Thr Gly Val Cys Val Asn Tyr Asp Leu
    610                 615                 620

Tyr Gly Ile Thr Gly Gln Gly Ile Phe Lys Glu Val Ser Ala Ala Tyr
625                 630                 635                 640

Tyr Asn Asn Trp Gln Asn Leu Leu Tyr Asp Ser Asn Gly Asn Ile Ile
                645                 650                 655

Gly Phe Lys Asp Phe Leu Thr Asn Lys Thr Tyr Thr Ile Leu Pro Cys
            660                 665                 670

Tyr Ser Gly Arg Val Ser Ala Ala Phe Tyr Gln Asn Ser Ser Ser Pro
        675                 680                 685

Ala Leu Leu Tyr Arg Asn Leu Lys Cys Ser Tyr Val Leu Asn Asn Ile
    690                 695                 700

Ser Phe Ile Ser Gln Pro Phe Tyr Phe Asp Ser Tyr Leu Gly Cys Val
705                 710                 715                 720

Leu Asn Ala Val Asn Leu Thr Ser Tyr Ser Val Ser Ser Cys Asp Leu
                725                 730                 735

Arg Met Gly Ser Gly Phe Cys Ile Asp Tyr Ala Leu Pro Ser Ser Arg
            740                 745                 750

Arg Lys Arg Arg Gly Ile Ser Ser Pro Tyr Arg Phe Val Thr Phe Glu
        755                 760                 765

Pro Phe Asn Val Ser Phe Val Asn Asp Ser Val Glu Thr Val Gly Gly
    770                 775                 780

Leu Phe Glu Ile Gln Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ala Gly His Glu
785                 790                 795                 800
```

```
Glu Phe Ile Gln Thr Ser Ser Pro Lys Val Thr Ile Asp Cys Ser Ala
                805                 810                 815

Phe Val Cys Ser Asn Tyr Ala Ala Cys His Asp Leu Leu Ser Glu Tyr
            820                 825                 830

Gly Thr Phe Cys Asp Asn Ile Asn Ser Ile Leu Asn Glu Val Asn Asp
        835                 840                 845

Leu Leu Asp Ile Thr Gln Leu Gln Val Ala Asn Ala Leu Met Gln Gly
    850                 855                 860

Val Thr Leu Ser Ser Asn Leu Asn Thr Asn Leu His Ser Asp Val Asp
865                 870                 875                 880

Asn Ile Asp Phe Lys Ser Leu Leu Gly Cys Leu Gly Ser Gln Cys Gly
                885                 890                 895

Ser Ser Ser Arg Ser Leu Leu Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Lys
            900                 905                 910

Leu Ser Asp Val Gly Phe Val Glu Ala Tyr Asn Asn Cys Thr Gly Gly
        915                 920                 925

Ser Glu Ile Arg Asp Leu Leu Cys Val Gln Ser Phe Asn Gly Ile Lys
    930                 935                 940

Val Leu Pro Pro Ile Leu Ser Glu Thr Gln Ile Ser Gly Tyr Thr Thr
945                 950                 955                 960

Ala Ala Thr Val Ala Ala Met Phe Pro Pro Trp Ser Ala Ala Ala Gly
                965                 970                 975

Val Pro Phe Ser Leu Asn Val Gln Tyr Arg Ile Asn Gly Leu Gly Val
            980                 985                 990

Thr Met Asp Val Leu Asn Lys Asn  Gln Lys Leu Ile Ala  Asn Ala Phe
        995                 1000                1005

Asn Lys  Ala Leu Leu Ser Ile  Gln Asn Gly Phe Thr  Ala Thr Asn
    1010                1015                1020

Ser Ala  Leu Ala Lys Ile Gln  Ser Val Val Asn Ala  Asn Ala Gln
    1025                1030                1035

Ala Leu  Asn Ser Leu Leu Gln  Gln Leu Phe Asn Lys  Phe Gly Ala
    1040                1045                1050
```

```
Ile Ser  Ser Ser Leu Gln Glu  Ile Leu Ser Arg Leu  Asp Asn Leu
    1055                 1060                 1065

Glu Ala  Gln Val Gln Ile Asp  Arg Leu Ile Asn Gly  Arg Leu Thr
    1070                 1075                 1080

Ala Leu  Asn Ala Tyr Val Ser  Gln Gln Leu Ser Asp  Ile Thr Leu
    1085                 1090                 1095

Ile Lys  Ala Gly Ala Ser Arg  Ala Ile Glu Lys Val  Asn Glu Cys
    1100                 1105                 1110

Val Lys  Ser Gln Ser Pro Arg  Ile Asn Phe Cys Gly  Asn Gly Asn
    1115                 1120                 1125

His Ile  Leu Ser Leu Val Gln  Asn Ala Pro Tyr Gly  Leu Leu Phe
    1130                 1135                 1140

Ile His  Phe Ser Tyr Lys Pro  Thr Ser Phe Lys Thr  Val Leu Val
    1145                 1150                 1155

Ser Pro  Gly Leu Cys Leu Ser  Gly Asp Arg Gly Ile  Ala Pro Lys
    1160                 1165                 1170

Gln Gly  Tyr Phe Ile Lys Gln  Asn Asp Ser Trp Met  Phe Thr Gly
    1175                 1180                 1185

Ser Ser  Tyr Tyr Tyr Pro Glu  Pro Ile Ser Asp Lys  Asn Val Val
    1190                 1195                 1200

Phe Met  Asn Ser Cys Ser Val  Asn Phe Thr Lys Ala  Pro Phe Ile
    1205                 1210                 1215

Tyr Leu  Asn Asn Ser Ile Pro  Asn Leu Ser Asp Phe  Glu Ala Glu
    1220                 1225                 1230

Leu Ser  Leu Trp Phe Lys Asn  His Thr Ser Ile Ala  Pro Asn Leu
    1235                 1240                 1245

Thr Phe  Asn Ser His Ile Asn  Ala Thr Phe Leu Asp  Leu Tyr Tyr
    1250                 1255                 1260

Glu Met  Asn Val Ile Gln Glu  Ser Ile Lys Ser Leu  Asn Ser Ser
    1265                 1270                 1275

Phe Ile  Asn Leu Lys Glu Ile  Gly Thr Tyr Glu Met  Tyr Val Lys
    1280                 1285                 1290
```

```
Trp Pro  Trp Tyr Ile Trp Leu  Leu Ile Val Ile Leu  Phe Ile Ile
    1295                 1300                 1305

Phe Leu  Met Ile Leu Phe Phe  Ile Cys Cys Cys Thr  Gly Cys Gly
    1310                 1315                 1320

Ser Ala  Cys Phe Ser Lys Cys  His Asn Cys Cys Asp  Glu Tyr Gly
    1325                 1330                 1335

Gly His  Asn Asp Phe Val Ile  Lys Ala Ser His Asp  Asp
    1340                 1345                 1350
```

<210> 32

<211> 526

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 32

```
Met Phe Ile Phe Leu Leu Phe Leu Thr Leu Thr Ser Gly Ser Asp Leu
1               5                  10                  15

Asp Arg Ala Leu Ser Gly Ile Ala Ala Glu Gln Asp Arg Asn Thr Arg
            20                  25                  30

Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Met Tyr Lys Thr Pro Thr Leu Lys
        35                  40                  45

Tyr Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Thr Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Asp Ala Gly Phe Met Lys Gln Tyr Gly Glu Cys Leu Gly Asp
                85                  90                  95

Ile Asn Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr
            100                 105                 110

Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Asp Met Ile Ala Ala Tyr Thr Ala
        115                 120                 125

Ala Leu Val Ser Gly Thr Ala Thr Ala Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly
    130                 135                 140
```

```
Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn
145                 150                 155                 160

Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Gln Ile
                165                 170                 175

Ala Asn Gln Phe Asn Lys Ala Ile Ser Gln Ile Gln Glu Ser Leu Thr
            180                 185                 190

Thr Thr Ser Thr Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn
        195                 200                 205

Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly
    210                 215                 220

Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val
225                 230                 235                 240

Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser
                245                 250                 255

Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg
            260                 265                 270

Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly
        275                 280                 285

Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser
    290                 295                 300

Phe Pro Gln Ala Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr
305                 310                 315                 320

Val Pro Ser Gln Glu Arg Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
                325                 330                 335

Glu Gly Lys Ala Tyr Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Phe Asn Gly
            340                 345                 350

Thr Ser Trp Phe Ile Thr Gln Arg Asn Phe Phe Ser Pro Gln Ile Ile
        355                 360                 365

Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly
    370                 375                 380

Ile Ile Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
```

```
Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp
                405                 410                 415

Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile
            420                 425                 430

Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu
        435                 440                 445

Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys
    450                 455                 460

Trp Pro Trp Tyr Val Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile
465                 470                 475                 480

Val Met Val Thr Ile Leu Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys
                485                 490                 495

Leu Lys Gly Ala Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp
            500                 505                 510

Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
        515                 520                 525
```

<210> 33

<211> 588

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 33

```
Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
1               5                   10                  15

Ser Asp Cys Lys Leu Pro Leu Gly Gln Ser Leu Cys Ala Leu Pro Asp
            20                  25                  30

Thr Pro Ser Thr Leu Thr Pro Arg Ser Val Arg Ser Val Pro Gly Glu
        35                  40                  45

Met Arg Leu Ala Ser Ile Ala Phe Asn His Pro Ile Gln Val Asp Gln
    50                  55                  60

Leu Asn Ser Ser Tyr Phe Lys Leu Ser Ile Pro Thr Asn Phe Ser Phe
65                  70                  75                  80
```

```
Gly Val Thr Gln Glu Tyr Ile Gln Thr Thr Ile Gln Lys Val Thr Val
                85                  90                  95

Asp Cys Lys Gln Tyr Val Cys Asn Gly Phe Gln Lys Cys Glu Gln Leu
            100                 105                 110

Leu Arg Glu Tyr Gly Gln Phe Cys Ser Lys Ile Asn Gln Ala Leu His
        115                 120                 125

Gly Ala Asn Leu Arg Gln Asp Asp Ser Val Arg Asn Leu Phe Ala Ser
    130                 135                 140

Val Lys Ser Ser Gln Ser Ser Pro Ile Ile Pro Gly Phe Gly Gly Asp
145                 150                 155                 160

Phe Asn Leu Thr Leu Leu Glu Pro Val Ser Ile Ser Thr Gly Ser Arg
                165                 170                 175

Ser Ala Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp Lys Val Thr Ile
            180                 185                 190

Ala Asp Pro Gly Tyr Met Gln Gly Tyr Asp Asp Cys Met Gln Gln Gly
        195                 200                 205

Pro Ala Ser Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Tyr Val Ala Gly Tyr
    210                 215                 220

Lys Val Leu Pro Pro Leu Met Asp Val Asn Met Glu Ala Ala Tyr Thr
225                 230                 235                 240

Ser Ser Leu Leu Gly Ser Ile Ala Gly Val Gly Trp Thr Ala Gly Leu
                245                 250                 255

Ser Ser Phe Ala Ala Ile Pro Phe Ala Gln Ser Ile Phe Tyr Arg Leu
            260                 265                 270

Asn Gly Val Gly Ile Thr Gln Gln Val Leu Ser Glu Asn Gln Lys Leu
        275                 280                 285

Ile Ala Asn Lys Phe Asn Gln Ala Leu Gly Ala Met Gln Thr Gly Phe
    290                 295                 300

Thr Thr Thr Asn Glu Ala Phe Gln Lys Val Gln Asp Ala Val Asn Asn
305                 310                 315                 320

Asn Ala Gln Ala Leu Ser Lys Leu Ala Ser Glu Leu Ser Asn Thr Phe
                325                 330                 335
```

```
Gly Ala Ile Ser Ala Ser Ile Gly Asp Ile Ile Gln Arg Leu Asp Val
            340                 345                 350

Leu Glu Gln Asp Ala Gln Ile Asp Arg Leu Ile Asn Gly Arg Leu Thr
        355                 360                 365

Thr Leu Asn Ala Phe Val Ala Gln Gln Leu Val Arg Ser Glu Ser Ala
    370                 375                 380

Ala Leu Ser Ala Gln Leu Ala Lys Asp Lys Val Asn Glu Cys Val Lys
385                 390                 395                 400

Ala Gln Ser Lys Arg Ser Gly Phe Cys Gly Gln Gly Thr His Ile Val
                405                 410                 415

Ser Phe Val Val Asn Ala Pro Asn Gly Leu Tyr Phe Met His Val Gly
            420                 425                 430

Tyr Tyr Pro Ser Asn His Ile Glu Val Val Ser Ala Tyr Gly Leu Cys
        435                 440                 445

Asp Ala Ala Asn Pro Thr Asn Cys Ile Ala Pro Val Asn Gly Tyr Phe
    450                 455                 460

Ile Lys Thr Asn Asn Thr Arg Ile Val Asp Glu Trp Ser Tyr Thr Gly
465                 470                 475                 480

Ser Ser Phe Tyr Ala Pro Glu Pro Ile Thr Ser Leu Asn Thr Lys Tyr
                485                 490                 495

Val Ala Pro Gln Val Thr Tyr Gln Asn Ile Ser Thr Asn Leu Pro Pro
            500                 505                 510

Pro Leu Leu Gly Asn Ser Thr Gly Ile Asp Phe Gln Asp Glu Leu Asp
        515                 520                 525

Glu Phe Phe Lys Asn Val Ser Thr Ser Ile Pro Asn Phe Gly Ser Leu
    530                 535                 540

Thr Gln Ile Asn Thr Thr Leu Leu Asp Leu Thr Tyr Glu Met Leu Ser
545                 550                 555                 560

Leu Gln Gln Val Val Lys Ala Leu Asn Glu Ser Tyr Ile Asp Leu Lys
                565                 570                 575

Glu Leu Gly Asn Tyr Thr Tyr Tyr Asn Lys Trp Pro

580                 585
```

<210> 34

<211> 526

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 34

```
Met Phe Ile Phe Leu Leu Phe Leu Thr Leu Thr Ser Gly Ser Asp Leu
1               5                  10                  15

Asp Arg Ala Leu Ser Gly Ile Ala Ala Glu Gln Asp Arg Asn Thr Arg
            20                  25                  30

Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Met Tyr Lys Thr Pro Thr Leu Lys
        35                  40                  45

Tyr Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Thr Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Asp Ala Gly Phe Met Lys Gln Tyr Gly Glu Cys Leu Gly Asp
                85                  90                  95

Ile Asn Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr
            100                 105                 110

Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Asp Met Ile Ala Ala Tyr Thr Ala
        115                 120                 125

Ala Leu Val Ser Gly Thr Ala Thr Ala Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn
145                 150                 155                 160

Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Gln Ile
                165                 170                 175

Ala Asn Gln Phe Asn Lys Ala Ile Ser Gln Ile Gln Glu Ser Leu Thr
            180                 185                 190

Thr Thr Ser Thr Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn
        195                 200                 205
```

```
Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly
    210                 215                 220

Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val
225                 230                 235                 240

Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser
                245                 250                 255

Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg
            260                 265                 270

Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly
        275                 280                 285

Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser
    290                 295                 300

Phe Pro Gln Ala Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr
305                 310                 315                 320

Val Pro Ser Gln Glu Arg Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
                325                 330                 335

Glu Gly Lys Ala Tyr Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Phe Asn Gly
            340                 345                 350

Thr Ser Trp Phe Ile Thr Gln Arg Asn Phe Phe Ser Pro Gln Ile Ile
        355                 360                 365

Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly
    370                 375                 380

Ile Ile Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp
                405                 410                 415

Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile
            420                 425                 430

Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu
        435                 440                 445

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

```
    450                 455                 460

Trp Pro Trp Tyr Val Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile
465                 470                 475                 480

Val Met Val Thr Ile Leu Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys
                485                 490                 495

Leu Lys Gly Ala Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp
            500                 505                 510

Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
        515                 520                 525
```

<210> 35

<211> 1864

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 35

```
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga        60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgggtct caaggtgaac gtctctgccg       120

tattcatggc agtactgtta actctccaaa cacccgccgg tcaaattcat tggggcaatc       180

tctctaagat aggggtagta ggaataggaa gtgcaagcta caaagttatg actcgttcca       240

gccatcaatc attagtcata aaattaatgc ccaatataac tctcctcaat aactgcacga       300

gggtagagat tgcagaatac aggagactac taagaacagt tttggaacca attagggatg       360

cacttaatgc aatgacccag aacataaggc cggttcagag cgtagcttca agtaggagac       420

acaagagatt tgcgggagta gtcctggcag gtgcggccct aggtgttgcc acagctgctc       480

agataacagc cggcattgca cttcaccggt ccatgctgaa ctctcaggcc atcgacaatc       540

tgagagcgag cctggaaact actaatcagg caattgaggc aatcagacaa gcagggcagg       600

agatgatatt ggctgttcag ggtgtccaag actacatcaa taatgagctg ataccgtcta       660

tgaaccagct atcttgtgat ctaatcggtc agaagctcgg gctcaaattg cttagatact       720

atacagaaat cctgtcatta tttggcccca gcctacggga ccccatatct gcggagatat       780

ctatccaggc tttgagttat gcacttggag gagatatcaa taaggtgtta gaaaagctcg       840

gatacagtgg aggcgattta ctaggcatct tagagagcag aggaataaag gctcggataa       900

ctcacgtcga cacagagtcc tacttcatag tcctcagtat agcctatccg acgctgtccg       960

agattaaggg ggtgattgtc caccggctag agggggtctc gtacaacata ggctctcaag      1020

agtggtatac cactgtgccc aagtatgttg caacccaagg gtaccttatc tcgaattttg      1080
```

atgagtcatc atgtactttc atgccagagg ggactgtgtg cagccaaaat gccttgtacc 1140

cgatgagtcc tctgctccaa gaatgcctcc gggggtccac caagtcctgt gctcgtacac 1200

tcgtatccgg gtcttttggg aaccggttca ttttatcaca agggaaccta atagccaatt 1260

gtgcatcaat tctttgtaag tgttacacaa caggtacgat tattaatcaa gaccctgaca 1320

agatcctaac atacattgct gccgatcgct gcccggtagt cgaggtgaac ggcgtgacca 1380

tccaagtcgg gagcaggagg tatccagacg ctgtgtactt gcacagaatt gacctcggtc 1440

ctcccatatc attggagagg ttggacgtag ggacaaatct ggggaatgca attgccaaat 1500

tggaggatgc caaggaattg ttggaatcat cggaccagat attgagaagt atgaaaggtt 1560

tatcgagcac tagcatagtc tacatcctga ttgcagtgtg tcttggaggg ttgataggga 1620

tccccacttt aatatgttgc tgcagggggc gttgtaacaa aaagggagaa caagttggta 1680

tgtcaagacc aggcctaaag cctgacctta caggaacatc aaaatcctat gtaagatcgc 1740

tttgatgata ataggctgga gcctcggtgg ccaagcttct tgccccttgg gcctcccccc 1800

agcccctcct ccccttcctg cacccgtacc cccgtggtct ttgaataaag tctgagtggg 1860

cggc 1864

<210> 36

<211> 1653

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 36

atgggtctca aggtgaacgt ctctgccgta ttcatggcag tactgttaac tctccaaaca 60

cccgccggtc aaattcattg gggcaatctc tctaagatag gggtagtagg aataggaagt 120

gcaagctaca aagttatgac tcgttccagc catcaatcat tagtcataaa attaatgccc 180

aatataactc tcctcaataa ctgcacgagg gtagagattg cagaatacag gagactacta 240

agaacagttt tggaaccaat tagggatgca cttaatgcaa tgacccagaa cataaggccg 300

gttcagagcg tagcttcaag taggagacac aagagatttg cgggagtagt cctggcaggt 360

gcggccctag gtgttgccac agctgctcag ataacagccg gcattgcact tcaccggtcc 420

atgctgaact ctcaggccat cgacaatctg agagcgagcc tggaaactac taatcaggca 480

attgaggcaa tcagacaagc agggcaggag atgatattgg ctgttcaggg tgtccaagac 540

tacatcaata atgagctgat accgtctatg aaccagctat cttgtgatct aatcggtcag 600

aagctcgggc tcaaattgct tagatactat acagaaatcc tgtcattatt tggccccagc 660

ctacgggacc ccatatctgc ggagatatct atccaggctt tgagttatgc acttggagga 720

gatatcaata aggtgttaga aaagctcgga tacagtggag gcgatttact aggcatctta 780

gagagcagag gaataaaggc tcggataact cacgtcgaca cagagtccta cttcatagtc 840

ctcagtatag cctatccgac gctgtccgag attaaggggg tgattgtcca ccggctagag 900

ggggtctcgt acaacatagg ctctcaagag tggtatacca ctgtgcccaa gtatgttgca 960

acccaagggt accttatctc gaattttgat gagtcatcat gtactttcat gccagagggg 1020

actgtgtgca gccaaaatgc cttgtacccg atgagtcctc tgctccaaga atgcctccgg 1080

gggtccacca agtcctgtgc tcgtacactc gtatccgggt cttttgggaa ccggttcatt 1140

ttatcacaag ggaacctaat agccaattgt gcatcaattc tttgtaagtg ttacacaaca 1200

ggtacgatta ttaatcaaga ccctgacaag atcctaacat acattgctgc cgatcgctgc 1260

ccggtagtcg aggtgaacgg cgtgaccatc caagtcggga gcaggaggta tccagacgct 1320

gtgtacttgc acagaattga cctcggtcct cccatatcat tggagaggtt ggacgtaggg 1380

acaaatctgg ggaatgcaat tgccaaattg gaggatgcca aggaattgtt ggaatcatcg 1440

gaccagatat tgagaagtat gaaaggttta tcgagcacta gcatagtcta catcctgatt 1500

gcagtgtgtc ttggagggtt gatagggatc cccactttaa tatgttgctg caggggcgt 1560

tgtaacaaaa agggagaaca agttggtatg tcaagaccag gcctaaagcc tgaccttaca 1620

ggaacatcaa aatcctatgt aagatcgctt tga 1653

<210> 37

<211> 1925

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 37

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gggtctcaag 60

gtgaacgtct ctgccgtatt catggcagta ctgttaactc tccaaacacc cgccggtcaa 120

attcattggg gcaatctctc taagataggg gtagtaggaa taggaagtgc aagctacaaa 180

gttatgactc gttccagcca tcaatcatta gtcataaaat taatgcccaa tataactctc 240

ctcaataact gcacgagggt agagattgca gaatacagga gactactaag aacagttttg 300

gaaccaatta gggatgcact taatgcaatg acccagaaca taaggccggt tcagagcgta 360

gcttcaagta ggagacacaa gagatttgcg ggagtagtcc tggcaggtgc ggccctaggt 420

gttgccacag ctgctcagat aacagccggc attgcacttc accggtccat gctgaactct 480

caggccatcg acaatctgag agcgagcctg gaaactacta atcaggcaat tgaggcaatc 540

agacaagcag ggcaggagat gatattggct gttcagggtg tccaagacta catcaataat 600

gagctgatac cgtctatgaa ccagctatct tgtgatctaa tcggtcagaa gctcgggctc 660

aaattgctta gatactatac agaaatcctg tcattatttg gccccagcct acgggacccc 720

atatctgcgg agatatctat ccaggctttg agttatgcac ttggaggaga tatcaataag 780

gtgttagaaa agctcggata cagtggaggc gatttactag gcatcttaga gagcagagga 840

ataaaggctc ggataactca cgtcgacaca gagtcctact tcatagtcct cagtatagcc 900

tatccgacgc tgtccgagat taaggggtg attgtccacc ggctagaggg ggtctcgtac 960

aacataggct ctcaagagtg gtataccact gtgcccaagt atgttgcaac ccaagggtac 1020

cttatctcga attttgatga gtcatcatgt actttcatgc cagaggggac tgtgtgcagc 1080

caaaatgcct tgtacccgat gagtcctctg ctccaagaat gcctccgggg gtccaccaag 1140

tcctgtgctc gtacactcgt atccgggtct tttgggaacc ggttcatttt atcacaaggg 1200

aacctaatag ccaattgtgc atcaattctt tgtaagtgtt acacaacagg tacgattatt 1260

aatcaagacc ctgacaagat cctaacatac attgctgccg atcgctgccc ggtagtcgag 1320

gtgaacggcg tgaccatcca agtcgggagc aggaggtatc cagacgctgt gtacttgcac 1380

agaattgacc tcggtcctcc catatcattg gagaggttgg acgtagggac aaatctgggg 1440

aatgcaattg ccaaattgga ggatgccaag gaattgttgg aatcatcgga ccagatattg 1500

agaagtatga aaggtttatc gagcactagc atagtctaca tcctgattgc agtgtgtctt 1560

ggagggttga tagggatccc cactttaata tgttgctgca gggggcgttg taacaaaaag 1620

ggagaacaag ttggtatgtc aagaccaggc ctaaagcctg accttacagg aacatcaaaa 1680

tcctatgtaa gatcgctttg atgataatag gctggagcct cggtggccaa gcttcttgcc 1740

ccttgggcct ccccccagcc cctcctcccc ttcctgcacc cgtacccccg tggtctttga 1800

ataaagtctg agtgggcggc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

tctag 1925

<210> 38

<211> 1864

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 38

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgggtct caaggtgaac gtctctgtca 120

tattcatggc agtactgtta actcttcaaa cacccaccgg tcaaatccat tggggcaatc 180

tctctaagat aggggtggta ggggtaggaa gtgcaagcta caaagttatg actcgttcca 240

-

gccatcaatc attagtcata aagttaatgc ccaatataac tctcctcaac aattgcacga 300

gggtagggat tgcagaatac aggagactac tgagaacagt tctggaacca attagagatg 360

cacttaatgc aatgacccag aatataagac cggttcagag tgtagcttca agtaggagac 420

acaagagatt tgcgggagtt gtcctggcag gtgcggccct aggcgttgcc acagctgctc 480

aaataacagc cggtattgca cttcaccagt ccatgctgaa ctctcaagcc atcgacaatc 540

tgagagcgag cctagaaact actaatcagg caattgaggc aatcagacaa gcagggcagg 600

agatgatatt ggctgttcag ggtgtccaag actacatcaa taatgagctg ataccgtcta 660

tgaatcaact atcttgtgat ttaatcggcc agaagctagg gctcaaattg ctcagatact 720

atacagaaat cctgtcatta tttggcccca gcttacggga ccccatatct gcggagatat 780

ctatccaggc tttgagctat gcgcttggag gagatatcaa taaggtgttg gaaaagctcg 840

gatacagtgg aggtgatcta ctgggcatct tagagagcag aggaataaag gcccggataa 900

ctcacgtcga cacagagtcc tacttcattg tactcagtat agcctatccg acgctatccg 960

agattaaggg ggtgattgtc caccggctag agggggtctc gtacaacata ggctctcaag 1020

agtggtatac cactgtgccc aagtatgttg caacccaagg gtaccttatc tcgaattttg 1080

atgagtcatc atgcactttc atgccagagg ggactgtgtg cagccagaat gccttgtacc 1140

cgatgagtcc tctgctccaa gaatgcctcc gggggtccac taagtcctgt gctcgtacac 1200

tcgtatccgg gtctttcggg aaccggttca ttttatcaca ggggaaccta atagccaatt 1260

gtgcatcaat cctttgcaag tgttacacaa caggaacaat cattaatcaa gaccctgaca 1320

agatcctaac atacattgct gccgatcact gcccggtggt cgaggtgaat ggcgtgacca 1380

tccaagtcgg gagcaggagg tatccggacg ctgtgtactt gcacaggatt gacctcggtc 1440

ctcccatatc tttggagagg ttggacgtag ggacaaatct ggggaatgca attgctaagt 1500

tggaggatgc caaggaattg ttggagtcat cggaccagat attgaggagt atgaaaggtt 1560

tatcgagcac tagtatagtt tacatcctga ttgcagtgtg tcttggagga ttgataggga 1620

tccccgcttt aatatgttgc tgcaggggggc gttgtaacaa gaagggagaa caagttggta 1680

tgtcaagacc aggcctaaag cctgatctta caggaacatc aaaatcctat gtaaggtcac 1740

tctgatgata ataggctgga gcctcggtgg ccaagcttct tgcccccttgg gcctcccccc 1800

agcccctcct ccccttcctg cacccgtacc cccgtggtct ttgaataaag tctgagtggg 1860

cggc 1864

<210> 39

<211> 1653

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 39

atgggtctca aggtgaacgt ctctgtcata ttcatggcag tactgttaac tcttcaaaca 60

cccaccggtc aaatccattg gggcaatctc tctaagatag gggtggtagg ggtaggaagt 120

gcaagctaca aagttatgac tcgttccagc catcaatcat tagtcataaa gttaatgccc 180

aatataactc tcctcaacaa ttgcacgagg gtagggattg cagaatacag gagactactg 240

agaacagttc tggaaccaat tagagatgca cttaatgcaa tgacccagaa tataagaccg 300

gttcagagtg tagcttcaag taggagacac aagagatttg cgggagttgt cctggcaggt 360

gcggccctag gcgttgccac agctgctcaa ataacagccg gtattgcact tcaccagtcc 420

atgctgaact ctcaagccat cgacaatctg agagcgagcc tagaaactac taatcaggca 480

attgaggcaa tcagacaagc agggcaggag atgatattgg ctgttcaggg tgtccaagac 540

tacatcaata atgagctgat accgtctatg aatcaactat cttgtgattt aatcggccag 600

aagctagggc tcaaattgct cagatactat acagaaatcc tgtcattatt tggccccagc 660

ttacgggacc ccatatctgc ggagatatct atccaggctt tgagctatgc gcttggagga 720

gatatcaata aggtgttgga aaagctcgga tacagtggag gtgatctact gggcatctta 780

gagagcagag gaataaaggc ccggataact cacgtcgaca cagagtccta cttcattgta 840

ctcagtatag cctatccgac gctatccgag attaaggggg tgattgtcca ccggctagag 900

ggggtctcgt acaacatagg ctctcaagag tggtatacca ctgtgcccaa gtatgttgca 960

acccaagggt accttatctc gaattttgat gagtcatcat gcactttcat gccagagggg 1020

actgtgtgca gccagaatgc cttgtacccg atgagtcctc tgctccaaga atgcctccgg 1080

gggtccacta agtcctgtgc tcgtacactc gtatccgggt ctttcgggaa ccggttcatt 1140

ttatcacagg ggaacctaat agccaattgt gcatcaatcc tttgcaagtg ttacacaaca 1200

ggaacaatca ttaatcaaga ccctgacaag atcctaacat acattgctgc cgatcactgc 1260

ccggtggtcg aggtgaatgg cgtgaccatc caagtcggga gcaggaggta tccggacgct 1320

gtgtacttgc acaggattga cctcggtcct cccatatctt tggagaggtt ggacgtaggg 1380

acaaatctgg ggaatgcaat tgctaagttg gaggatgcca aggaattgtt ggagtcatcg 1440

gaccagatat tgaggagtat gaaaggttta tcgagcacta gtatagttta catcctgatt 1500

gcagtgtgtc ttggaggatt gatagggatc cccgctttaa tatgttgctg caggggcgt 1560

tgtaacaaga agggagaaca agttggtatg tcaagaccag gcctaaagcc tgatcttaca 1620

ggaacatcaa aatcctatgt aaggtcactc tga 1653

<210> 40

<211> 1925

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 40

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gggtctcaag 60

gtgaacgtct ctgtcatatt catggcagta ctgttaactc ttcaaacacc caccggtcaa 120

atccattggg gcaatctctc taagataggg gtggtagggg taggaagtgc aagctacaaa 180

gttatgactc gttccagcca tcaatcatta gtcataaagt taatgcccaa tataactctc 240

ctcaacaatt gcacgagggt agggattgca gaatacagga gactactgag aacagttctg 300

gaaccaatta gagatgcact taatgcaatg acccagaata taagaccggt tcagagtgta 360

gcttcaagta ggagacacaa gagatttgcg ggagttgtcc tggcaggtgc ggccctaggc 420

gttgccacag ctgctcaaat aacagccggt attgcacttc accagtccat gctgaactct 480

caagccatcg acaatctgag agcgagccta gaaactacta atcaggcaat tgaggcaatc 540

agacaagcag ggcaggagat gatattggct gttcagggtg tccaagacta catcaataat 600

gagctgatac cgtctatgaa tcaactatct tgtgatttaa tcggccagaa gctagggctc 660

aaattgctca gatactatac agaaatcctg tcattatttg gccccagctt acgggacccc 720

atatctgcgg agatatctat ccaggctttg agctatgcgc ttggaggaga tatcaataag 780

gtgttggaaa agctcggata cagtggaggt gatctactgg gcatcttaga gagcagagga 840

ataaaggccc ggataactca cgtcgacaca gagtcctact tcattgtact cagtatagcc 900

tatccgacgc tatccgagat taaggggtg attgtccacc ggctagaggg ggtctcgtac 960

aacataggct ctcaagagtg gtataccact gtgcccaagt atgttgcaac ccaagggtac 1020

cttatctcga attttgatga gtcatcatgc actttcatgc cagaggggac tgtgtgcagc 1080

cagaatgcct tgtacccgat gagtcctctg ctccaagaat gcctccgggg gtccactaag 1140

tcctgtgctc gtacactcgt atccgggtct ttcgggaacc ggttcatttt atcacagggg 1200

aacctaatag ccaattgtgc atcaatcctt tgcaagtgtt acacaacagg aacaatcatt 1260

aatcaagacc ctgacaagat cctaacatac attgctgccg atcactgccc ggtggtcgag 1320

gtgaatggcg tgaccatcca agtcgggagc aggaggtatc cggacgctgt gtacttgcac 1380

aggattgacc tcggtcctcc catatctttg gagaggttgg acgtagggac aaatctgggg 1440

aatgcaattg ctaagttgga ggatgccaag gaattgttgg agtcatcgga ccagatattg 1500

aggagtatga aaggtttatc gagcactagt atagtttaca tcctgattgc agtgtgtctt 1560

ggaggattga tagggatccc cgctttaata tgttgctgca gggggcgttg taacaagaag 1620

ggagaacaag ttggtatgtc aagaccaggc ctaaagcctg atcttacagg aacatcaaaa 1680

tcctatgtaa ggtcactctg atgataatag gctggagcct cggtggccaa gcttcttgcc 1740

ccttgggcct ccccccagcc cctcctcccc ttcctgcacc cgtacccccg tggtctttga 1800

ataaagtctg agtgggcggc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

tctag 1925

<210> 41

<211> 2065

<212> ADN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 41

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtcacc gcaacgagac cggataaatg 120

ccttctacaa agataaccct tatcccaagg gaagtaggat agttattaac agagaacatc 180

ttatgattga cagaccctat gttctgctgg ctgttctgtt cgtcatgttt ctgagcttga 240

tcggattgct ggcaattgca ggcattagac ttcatcgggc agccatctac accgcggaga 300

tccataaaag cctcagtacc aatctggatg tgactaactc catcgagcat caggtcaagg 360

acgtgctgac accactcttt aaaatcatcg gggatgaagt gggcctgaga acacctcaga 420

gattcactga cctagtgaaa ttcatctcgg acaagattaa attccttaat ccggataggg 480

agtacgactt cagagatctc acttggtgca tcaacccgcc agagaggatc aaactagatt 540

atgatcaata ctgtgcagat gtggctgctg aagagctcat gaatgcattg gtgaactcaa 600

ctctactgga gaccagaaca accactcagt tcctagctgt ctcaaaggga aactgctcag 660

ggcccactac aatcagaggt caattctcaa acatgtcgct gtccttgttg gacttgtact 720

taggtcgagg ttacaatgtg tcatctatag tcactatgac atcccaggga atgtatgggg 780

gaacctacct agttgaaaag cctaatctga acagcaaagg gtcagagttg tcacaactga 840

gcatgtaccg agtgtttgaa gtaggtgtga tcagaaaccc gggtttgggg gctccggtgt 900

tccatatgac aaactatttt gagcaaccag tcagtaatgg tctcggcaac tgtatggtgg 960

ctttggggga gctcaaactc gcagcccttt gtcacgggga cgattctatc ataattccct 1020

atcagggatc agggaaaggt gtcagcttcc agctcgtcaa gctgggtgtc tggaaatccc 1080

caaccgacat gcaatcctgg gtccccttat caacggatga tccagtggta gacaggcttt 1140

acctctcatc tcacagaggt gtcatcgctg acaatcaagc aaaatgggct gtcccgacaa 1200

cacgaacaga tgacaagttg cgaatggaga catgcttcca gcaggcgtgt aaaggtaaaa 1260

tccaagcact ctgcgagaat cccgagtggg taccattgaa ggataacagg attccttcat 1320

acggggtcct gtctgttgat ctgagtctga cggttgagct taaaatcaaa attgcttcgg 1380

gattcgggcc attgatcaca cacggctcag ggatggacct atacaaatcc aactgcaaca 1440

atgtgtattg gctgactatt ccgccaatga gaaatctagc cttaggcgta atcaacacat 1500

tggagtggat accgagattc aaggttagtc ccaacctctt cactgtccca attaaggaag 1560

caggcgaaga ctgccatgcc ccaacatacc tacctgcgga ggtggacggt gatgtcaaac 1620

tcagttccaa cctggtgatt ctacctggtc aagatctcca atatgttttg gcaacctacg 1680

atacctccag ggttgagcat gctgtggttt attacgttta cagcccaagc cgctcatttt 1740

cttactttta tccttttagg ttgcctataa agggggtccc aatcgaacta caagtggaat 1800

gcttcacatg ggatcaaaaa ctctggtgcc gtcacttctg tgtgcttgcg gactcagaat 1860

ccggtggact tatcactcac tctgggatgg tgggcatggg agtcagctgc acagctaccc 1920

gggaagatgg aaccaatcgc agataatgat aataggctgg agcctcggtg gccaagcttc 1980

ttgccccttg ggcctccccc cagcccctcc tcccccttcct gcacccgtac ccccgtggtc 2040

tttgaataaa gtctgagtgg gcggc 2065

<210> 42

<211> 1854

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 42

atgtcaccgc aacgagaccg gataaatgcc ttctacaaag ataacccttа tcccaaggga 60

agtaggatag ttattaacag agaacatctt atgattgaca gaccctatgt tctgctggct 120

gttctgttcg tcatgtttct gagcttgatc ggattgctgg caattgcagg cattagactt 180

catcgggcag ccatctacac cgcggagatc cataaaagcc tcagtaccaa tctggatgtg 240

actaactcca tcgagcatca ggtcaaggac gtgctgacac cactctttaa aatcatcggg 300

gatgaagtgg gcctgagaac acctcagaga ttcactgacc tagtgaaatt catctcggac 360

aagattaaat tccttaatcc ggatagggag tacgacttca gagatctcac ttggtgcatc 420

aacccgccag agaggatcaa actagattat gatcaatact gtgcagatgt ggctgctgaa 480

gagctcatga atgcattggt gaactcaact ctactggaga ccagaacaac cactcagttc 540

ctagctgtct caaagggaaa ctgctcaggg cccactacaa tcagaggtca attctcaaac 600

atgtcgctgt ccttgttgga cttgtactta ggtcgaggtt acaatgtgtc atctatagtc 660

actatgacat cccagggaat gtatggggga acctacctag ttgaaaagcc taatctgaac 720

agcaaagggt cagagttgtc acaactgagc atgtaccgag tgtttgaagt aggtgtgatc 780

agaaacccgg gtttgggggc tccggtgttc catatgacaa actattttga gcaaccagtc 840

agtaatggtc tcggcaactg tatggtggct ttgggggagc tcaaactcgc agccctttgt 900

cacggggacg attctatcat aattccctat cagggatcag ggaaaggtgt cagcttccag 960

ctcgtcaagc tgggtgtctg gaaatcccca accgacatgc aatcctgggt ccccttatca 1020

acggatgatc cagtggtaga caggctttac ctctcatctc acagaggtgt catcgctgac 1080

aatcaagcaa aatgggctgt cccgacaaca cgaacagatg acaagttgcg aatggagaca 1140

tgcttccagc aggcgtgtaa aggtaaaatc caagcactct gcgagaatcc cgagtgggta 1200

ccattgaagg ataacaggat tccttcatac ggggtcctgt ctgttgatct gagtctgacg 1260

gttgagctta aaatcaaaat tgcttcggga ttcgggccat tgatcacaca cggctcaggg 1320

atggacctat acaaatccaa ctgcaacaat gtgtattggc tgactattcc gccaatgaga 1380

aatctagcct taggcgtaat caacacattg gagtggatac cgagattcaa ggttagtccc 1440

aacctcttca ctgtcccaat taaggaagca ggcgaagact gccatgcccc aacataccta 1500

cctgcggagg tggacggtga tgtcaaactc agttccaacc tggtgattct acctggtcaa 1560

gatctccaat atgttttggc aacctacgat acctccaggg ttgagcatgc tgtggtttat 1620

tacgtttaca gcccaagccg ctcattttct tacttttatc cttttaggtt gcctataaag 1680

ggggtcccaa tcgaactaca agtggaatgc ttcacatggg atcaaaaact ctggtgccgt 1740

cacttctgtg tgcttgcgga ctcagaatcc ggtggactta tcactcactc tgggatggtg 1800

ggcatgggag tcagctgcac agctacccgg gaagatggaa ccaatcgcag ataa 1854

<210> 43

<211> 2126

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 43

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtcaccgcaa 60

cgagaccgga taaatgcctt ctacaaagat aacccttatc ccaagggaag taggatagtt 120

attaacagag aacatcttat gattgacaga ccctatgttc tgctggctgt tctgttcgtc 180

atgtttctga gcttgatcgg attgctggca attgcaggca ttagacttca tcgggcagcc 240

atctacaccg cggagatcca taaaagcctc agtaccaatc tggatgtgac taactccatc 300

gagcatcagg tcaaggacgt gctgacacca ctctttaaaa tcatcgggga tgaagtgggc 360

ctgagaacac ctcagagatt cactgaccta gtgaaattca tctcggacaa gattaaattc 420

cttaatccgg atagggagta cgacttcaga gatctcactt ggtgcatcaa cccgccagag 480

aggatcaaac tagattatga tcaatactgt gcagatgtgg ctgctgaaga gctcatgaat 540

gcattggtga actcaactct actggagacc agaacaacca ctcagttcct agctgtctca 600

aagggaaact gctcagggcc cactacaatc agaggtcaat tctcaaacat gtcgctgtcc 660

ttgttggact tgtacttagg tcgaggttac aatgtgtcat ctatagtcac tatgacatcc 720

cagggaatgt atgggggaac ctacctagtt gaaaagccta atctgaacag caaagggtca 780

gagttgtcac aactgagcat gtaccgagtg tttgaagtag gtgtgatcag aaacccgggt 840

ttgggggctc cggtgttcca tatgacaaac tattttgagc aaccagtcag taatggtctc 900

ggcaactgta tggtggcttt gggggagctc aaactcgcag ccctttgtca cggggacgat 960

tctatcataa ttccctatca gggatcaggg aaaggtgtca gcttccagct cgtcaagctg 1020

ggtgtctgga aatccccaac cgacatgcaa tcctgggtcc ccttatcaac ggatgatcca 1080

gtggtagaca ggctttacct ctcatctcac agaggtgtca tcgctgacaa tcaagcaaaa 1140

tgggctgtcc cgacaacacg aacagatgac aagttgcgaa tggagacatg cttccagcag 1200

gcgtgtaaag gtaaaatcca agcactctgc gagaatcccg agtgggtacc attgaaggat 1260

aacaggattc cttcatacgg ggtcctgtct gttgatctga gtctgacggt tgagcttaaa 1320

atcaaaattg cttcgggatt cgggccattg atcacacacg gctcagggat ggacctatac 1380

aaatccaact gcaacaatgt gtattggctg actattccgc caatgagaaa tctagcctta 1440

ggcgtaatca acacattgga gtggataccg agattcaagg ttagtcccaa cctcttcact 1500

gtcccaatta aggaagcagg cgaagactgc catgccccaa catacctacc tgcggaggtg 1560

gacggtgatg tcaaactcag ttccaacctg gtgattctac ctggtcaaga tctccaatat 1620

gttttggcaa cctacgatac ctccagggtt gagcatgctg tggtttatta cgtttacagc 1680

ccaagccgct cattttctta cttttatcct tttaggttgc ctataaaggg ggtcccaatc 1740

gaactacaag tggaatgctt cacatgggat caaaaactct ggtgccgtca cttctgtgtg 1800

cttgcggact cagaatccgg tggacttatc actcactctg ggatggtggg catgggagtc 1860

agctgcacag ctacccggga agatggaacc aatcgcagat aatgataata ggctggagcc 1920

tcggtggcca agcttcttgc cccttgggcc tccccccagc ccctcctccc cttcctgcac 1980

ccgtaccccc gtggtctttg aataaagtct gagtgggcgg caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa atctag 2126

<210> 44

<211> 2065

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 44

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtcacc acaacgagac cggataaatg 120

ccttctacaa agacaacccc catcctaagg gaagtaggat agttattaac agagaacatc 180

ttatgattga tagaccttat gttttgctgg ctgttctatt cgtcatgttt ctgagcttga 240

tcgggttgct agccattgca ggcattagac ttcatcgggc agccatctac accgcagaga 300

tccataaaag cctcagcacc aatctggatg taactaactc aatcgagcat caggttaagg 360

acgtgctgac accactcttc aagatcatcg gtgatgaagt gggcttgagg acacctcaga 420

gattcactga cctagtgaag ttcatctctg acaagattaa attccttaat ccggacaggg 480

aatacgactt cagagatctc acttggtgta tcaacccgcc agagagaatc aaattggatt 540

atgatcaata ctgtgcagat gtggctgctg aagaactcat gaatgcattg gtgaactcaa 600

ctctactgga gaccagggca accaatcagt tcctagctgt ctcaaaggga aactgctcag 660

ggcccactac aatcagaggc caattctcaa acatgtcgct gtccctgttg gacttgtatt 720

taagtcgagg ttacaatgtg tcatctatag tcactatgac atcccaggga atgtacgggg 780

gaacttacct agtggaaaag cctaatctga gcagcaaagg gtcagagttg tcacaactga 840

gcatgcaccg agtgtttgaa gtaggtgtta tcagaaatcc gggtttgggg gctccggtat 900

tccatatgac aaactatctt gagcaaccag tcagtaatga tttcagcaac tgcatggtgg 960

ctttggggga gctcaagttc gcagccctct gtcacaggga agattctatc acaattccct 1020

atcagggatc agggaaaggt gtcagcttcc agcttgtcaa gctaggtgtc tggaaatccc 1080

caaccgacat gcaatcctgg gtccccctat caacggatga tccagtgata gacaggcttt 1140

acctctcatc tcacagaggc gttatcgctg acaatcaagc aaaatgggct gtcccgacaa 1200

cacggacaga tgacaagttg cgaatggaga catgcttcca gcaggcgtgt aagggtaaaa 1260

tccaagcact ttgcgagaat cccgagtgga caccattgaa ggataacagg attccttcat 1320

acggggtctt gtctgttgat ctgagtctga cagttgagct taaaatcaaa attgtttcag 1380

gattcgggcc attgatcaca cacggttcag ggatggacct atacaaatcc aaccacaaca 1440

atatgtattg gctgactatc ccgccaatga agaacctggc cttaggtgta atcaacacat 1500

tggagtggat accgagattc aaggttagtc ccaacctctt cactgttcca attaaggaag 1560

caggcgagga ctgccatgcc ccaacatacc tacctgcgga ggtggatggt gatgtcaaac 1620

tcagttccaa tctggtgatt ctacctggtc aagatctcca atatgttctg gcaacctacg 1680

atacttccag agttgaacat gctgtagttt attacgttta cagcccaagc cgctcatttt 1740

cttactttta tccttttagg ttgcctgtaa ggggggtccc cattgaatta caagtggaat 1800

gcttcacatg ggaccaaaaa ctctggtgcc gtcacttctg tgtgcttgcg gactcagaat 1860

ctggtggaca tatcactcac tctgggatgg tgggcatggg agtcagctgc acagccactc 1920

gggaagatgg aaccagccgc agatagtgat aataggctgg agcctcggtg gccaagcttc 1980

ttgccccttg ggcctccccc cagcccctcc tcccccttcct gcacccgtac ccccgtggtc 2040

tttgaataaa gtctgagtgg gcggc 2065

<210> 45

<211> 1854

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 45

atgtcaccac aacgagaccg gataaatgcc ttctacaaag acaaccccca tcctaaggga 60

agtaggatag ttattaacag agaacatctt atgattgata gaccttatgt tttgctggct 120

gttctattcg tcatgtttct gagcttgatc gggttgctag ccattgcagg cattagactt 180

catcgggcag ccatctacac cgcagagatc cataaaagcc tcagcaccaa tctggatgta 240

actaactcaa tcgagcatca ggttaaggac gtgctgacac cactcttcaa gatcatcggt 300

gatgaagtgg gcttgaggac acctcagaga ttcactgacc tagtgaagtt catctctgac 360

aagattaaat tccttaatcc ggacagggaa tacgacttca gagatctcac ttggtgtatc 420

aacccgccag agagaatcaa attggattat gatcaatact gtgcagatgt ggctgctgaa 480

gaactcatga atgcattggt gaactcaact ctactggaga ccagggcaac caatcagttc 540

ctagctgtct caaagggaaa ctgctcaggg cccactacaa tcagaggcca attctcaaac 600

atgtcgctgt ccctgttgga cttgtattta agtcgaggtt acaatgtgtc atctatagtc 660

actatgacat cccagggaat gtacggggga acttacctag tggaaaagcc taatctgagc 720

agcaaagggt cagagttgtc acaactgagc atgcaccgag tgtttgaagt aggtgttatc 780

agaaatccgg gtttgggggc tccggtattc catatgacaa actatcttga gcaaccagtc 840

agtaatgatt tcagcaactg catggtggct ttgggggagc tcaagttcgc agccctctgt 900

cacagggaag attctatcac aattccctat cagggatcag ggaaaggtgt cagcttccag 960

cttgtcaagc taggtgtctg gaaatcccca accgacatgc aatcctgggt ccccctatca 1020

acggatgatc cagtgataga caggctttac ctctcatctc acagaggcgt tatcgctgac 1080

aatcaagcaa aatgggctgt cccgacaaca cggacagatg acaagttgcg aatggagaca 1140

tgcttccagc aggcgtgtaa gggtaaaatc caagcacttt gcgagaatcc cgagtggaca 1200

ccattgaagg ataacaggat tccttcatac ggggtcttgt ctgttgatct gagtctgaca 1260

gttgagctta aaatcaaaat tgtttcagga ttcgggccat tgatcacaca cggttcaggg 1320

atggacctat acaaatccaa ccacaacaat atgtattggc tgactatccc gccaatgaag 1380

aacctggcct taggtgtaat caacacattg gagtggatac cgagattcaa ggttagtccc 1440

aacctcttca ctgttccaat taaggaagca ggcgaggact gccatgcccc aacataccta 1500

cctgcggagg tggatggtga tgtcaaactc agttccaatc tggtgattct acctggtcaa 1560

gatctccaat atgttctggc aacctacgat acttccagag ttgaacatgc tgtagtttat 1620

tacgtttaca gcccaagccg ctcatttttct tacttttatc cttttaggtt gcctgtaagg 1680

ggggtcccca ttgaattaca agtggaatgc ttcacatggg accaaaaact ctggtgccgt 1740

cacttctgtg tgcttgcgga ctcagaatct ggtggacata tcactcactc tgggatggtg 1800

ggcatgggag tcagctgcac agccactcgg gaagatggaa ccagccgcag atag 1854

<210> 46

<211> 2126

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 46

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtcaccacaa 60

cgagaccgga taaatgcctt ctacaaagac aacccccatc ctaagggaag taggatagtt 120

attaacagag aacatcttat gattgataga ccttatgttt tgctggctgt tctattcgtc 180

atgtttctga gcttgatcgg gttgctagcc attgcaggca ttagacttca tcgggcagcc 240

atctacaccg cagagatcca taaaagcctc agcaccaatc tggatgtaac taactcaatc 300

gagcatcagg ttaaggacgt gctgacacca ctcttcaaga tcatcggtga tgaagtgggc 360

ttgaggacac ctcagagatt cactgaccta gtgaagttca tctctgacaa gattaaattc 420

cttaatccgg acagggaata cgacttcaga gatctcactt ggtgtatcaa cccgccagag 480

agaatcaaat tggattatga tcaatactgt gcagatgtgg ctgctgaaga actcatgaat 540

gcattggtga actcaactct actggagacc agggcaacca atcagttcct agctgtctca 600

aagggaaact gctcagggcc cactacaatc agaggccaat tctcaaacat gtcgctgtcc 660

ctgttggact tgtatttaag tcgaggttac aatgtgtcat ctatagtcac tatgacatcc 720

cagggaatgt acgggggaac ttacctagtg gaaaagccta atctgagcag caaagggtca 780

gagttgtcac aactgagcat gcaccgagtg tttgaagtag gtgttatcag aaatccgggt 840

ttgggggctc cggtattcca tatgacaaac tatcttgagc aaccagtcag taatgatttc 900

agcaactgca tggtggcttt gggggagctc aagttcgcag ccctctgtca cagggaagat 960

tctatcacaa ttccctatca gggatcaggg aaaggtgtca gcttccagct tgtcaagcta 1020

ggtgtctgga aatccccaac cgacatgcaa tcctgggtcc ccctatcaac ggatgatcca 1080

gtgatagaca ggctttacct ctcatctcac agaggcgtta tcgctgacaa tcaagcaaaa 1140

tgggctgtcc cgacaacacg gacagatgac aagttgcgaa tggagacatg cttccagcag 1200

gcgtgtaagg gtaaaatcca agcactttgc gagaatcccg agtggacacc attgaaggat 1260

aacaggattc cttcatacgg ggtcttgtct gttgatctga gtctgacagt tgagcttaaa 1320

atcaaaattg tttcaggatt cgggccattg atcacacacg gttcagggat ggacctatac 1380

aaatccaacc acaacaatat gtattggctg actatcccgc caatgaagaa cctggcctta 1440

ggtgtaatca acacattgga gtggataccg agattcaagg ttagtcccaa cctcttcact 1500

gttccaatta aggaagcagg cgaggactgc catgccccaa catacctacc tgcggaggtg 1560

gatggtgatg tcaaactcag ttccaatctg gtgattctac ctggtcaaga tctccaatat 1620

gttctggcaa cctacgatac ttccagagtt gaacatgctg tagtttatta cgtttacagc 1680

ccaagccgct cattttctta cttttatcct tttaggttgc ctgtaagggg ggtccccatt 1740

gaattacaag tggaatgctt cacatgggac caaaaactct ggtgccgtca cttctgtgtg 1800

cttgcggact cagaatctgg tggacatatc actcactctg ggatggtggg catgggagtc 1860

agctgcacag ccactcggga agatggaacc agccgcagat agtgataata ggctggagcc 1920

tcggtggcca agcttcttgc cccttgggcc tccccccagc ccctcctccc cttcctgcac 1980

ccgtaccccc gtggtctttg aataaagtct gagtgggcgg caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa atctag 2126

<210> 47

<211> 550

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 47

Met Gly Leu Lys Val Asn Val Ser Ala Val Phe Met Ala Val Leu Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Thr Pro Ala Gly Gln Ile His Trp Gly Asn Leu Ser Lys
20 25 30

Ile Gly Val Val Gly Ile Gly Ser Ala Ser Tyr Lys Val Met Thr Arg
35 40 45

Ser Ser His Gln Ser Leu Val Ile Lys Leu Met Pro Asn Ile Thr Leu
50 55 60

```
Leu Asn Asn Cys Thr Arg Val Glu Ile Ala Glu Tyr Arg Arg Leu Leu
65                  70                  75                  80

Arg Thr Val Leu Glu Pro Ile Arg Asp Ala Leu Asn Ala Met Thr Gln
                85                  90                  95

Asn Ile Arg Pro Val Gln Ser Val Ala Ser Ser Arg Arg His Lys Arg
            100                 105                 110

Phe Ala Gly Val Val Leu Ala Gly Ala Ala Leu Gly Val Ala Thr Ala
        115                 120                 125

Ala Gln Ile Thr Ala Gly Ile Ala Leu His Arg Ser Met Leu Asn Ser
    130                 135                 140

Gln Ala Ile Asp Asn Leu Arg Ala Ser Leu Glu Thr Thr Asn Gln Ala
145                 150                 155                 160

Ile Glu Ala Ile Arg Gln Ala Gly Gln Glu Met Ile Leu Ala Val Gln
                165                 170                 175

Gly Val Gln Asp Tyr Ile Asn Asn Glu Leu Ile Pro Ser Met Asn Gln
            180                 185                 190

Leu Ser Cys Asp Leu Ile Gly Gln Lys Leu Gly Leu Lys Leu Leu Arg
        195                 200                 205

Tyr Tyr Thr Glu Ile Leu Ser Leu Phe Gly Pro Ser Leu Arg Asp Pro
    210                 215                 220

Ile Ser Ala Glu Ile Ser Ile Gln Ala Leu Ser Tyr Ala Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Asp Ile Asn Lys Val Leu Glu Lys Leu Gly Tyr Ser Gly Gly Asp Leu
                245                 250                 255

Leu Gly Ile Leu Glu Ser Arg Gly Ile Lys Ala Arg Ile Thr His Val
            260                 265                 270

Asp Thr Glu Ser Tyr Phe Ile Val Leu Ser Ile Ala Tyr Pro Thr Leu
        275                 280                 285

Ser Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Leu Glu Gly Val Ser Tyr
    290                 295                 300

Asn Ile Gly Ser Gln Glu Trp Tyr Thr Thr Val Pro Lys Tyr Val Ala
305                 310                 315                 320
```

```
Thr Gln Gly Tyr Leu Ile Ser Asn Phe Asp Glu Ser Ser Cys Thr Phe
                325                 330                 335

Met Pro Glu Gly Thr Val Cys Ser Gln Asn Ala Leu Tyr Pro Met Ser
            340                 345                 350

Pro Leu Leu Gln Glu Cys Leu Arg Gly Ser Thr Lys Ser Cys Ala Arg
        355                 360                 365

Thr Leu Val Ser Gly Ser Phe Gly Asn Arg Phe Ile Leu Ser Gln Gly
    370                 375                 380

Asn Leu Ile Ala Asn Cys Ala Ser Ile Leu Cys Lys Cys Tyr Thr Thr
385                 390                 395                 400

Gly Thr Ile Ile Asn Gln Asp Pro Asp Lys Ile Leu Thr Tyr Ile Ala
                405                 410                 415

Ala Asp Arg Cys Pro Val Val Glu Val Asn Gly Val Thr Ile Gln Val
            420                 425                 430

Gly Ser Arg Arg Tyr Pro Asp Ala Val Tyr Leu His Arg Ile Asp Leu
        435                 440                 445

Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly
    450                 455                 460

Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Asp Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser
465                 470                 475                 480

Asp Gln Ile Leu Arg Ser Met Lys Gly Leu Ser Ser Thr Ser Ile Val
                485                 490                 495

Tyr Ile Leu Ile Ala Val Cys Leu Gly Gly Leu Ile Gly Ile Pro Thr
            500                 505                 510

Leu Ile Cys Cys Cys Arg Gly Arg Cys Asn Lys Lys Gly Glu Gln Val
        515                 520                 525

Gly Met Ser Arg Pro Gly Leu Lys Pro Asp Leu Thr Gly Thr Ser Lys
    530                 535                 540

Ser Tyr Val Arg Ser Leu
545                 550
```

<210> 48

<211> 550

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 48

```
Met Gly Leu Lys Val Asn Val Ser Val Ile Phe Met Ala Val Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Leu Gln Thr Pro Thr Gly Gln Ile His Trp Gly Asn Leu Ser Lys
            20                  25                  30

Ile Gly Val Val Gly Val Gly Ser Ala Ser Tyr Lys Val Met Thr Arg
        35                  40                  45

Ser Ser His Gln Ser Leu Val Ile Lys Leu Met Pro Asn Ile Thr Leu
    50                  55                  60

Leu Asn Asn Cys Thr Arg Val Gly Ile Ala Glu Tyr Arg Arg Leu Leu
65                  70                  75                  80

Arg Thr Val Leu Glu Pro Ile Arg Asp Ala Leu Asn Ala Met Thr Gln
                85                  90                  95

Asn Ile Arg Pro Val Gln Ser Val Ala Ser Ser Arg Arg His Lys Arg
            100                 105                 110

Phe Ala Gly Val Val Leu Ala Gly Ala Ala Leu Gly Val Ala Thr Ala
        115                 120                 125

Ala Gln Ile Thr Ala Gly Ile Ala Leu His Gln Ser Met Leu Asn Ser
    130                 135                 140

Gln Ala Ile Asp Asn Leu Arg Ala Ser Leu Glu Thr Thr Asn Gln Ala
145                 150                 155                 160

Ile Glu Ala Ile Arg Gln Ala Gly Gln Glu Met Ile Leu Ala Val Gln
                165                 170                 175

Gly Val Gln Asp Tyr Ile Asn Asn Glu Leu Ile Pro Ser Met Asn Gln
            180                 185                 190

Leu Ser Cys Asp Leu Ile Gly Gln Lys Leu Gly Leu Lys Leu Leu Arg
        195                 200                 205

Tyr Tyr Thr Glu Ile Leu Ser Leu Phe Gly Pro Ser Leu Arg Asp Pro
    210                 215                 220
```

```
Ile Ser Ala Glu Ile Ser Ile Gln Ala Leu Ser Tyr Ala Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Asp Ile Asn Lys Val Leu Glu Lys Leu Gly Tyr Ser Gly Gly Asp Leu
                245                 250                 255

Leu Gly Ile Leu Glu Ser Arg Gly Ile Lys Ala Arg Ile Thr His Val
            260                 265                 270

Asp Thr Glu Ser Tyr Phe Ile Val Leu Ser Ile Ala Tyr Pro Thr Leu
        275                 280                 285

Ser Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Leu Glu Gly Val Ser Tyr
    290                 295                 300

Asn Ile Gly Ser Gln Glu Trp Tyr Thr Thr Val Pro Lys Tyr Val Ala
305                 310                 315                 320

Thr Gln Gly Tyr Leu Ile Ser Asn Phe Asp Glu Ser Ser Cys Thr Phe
                325                 330                 335

Met Pro Glu Gly Thr Val Cys Ser Gln Asn Ala Leu Tyr Pro Met Ser
            340                 345                 350

Pro Leu Leu Gln Glu Cys Leu Arg Gly Ser Thr Lys Ser Cys Ala Arg
        355                 360                 365

Thr Leu Val Ser Gly Ser Phe Gly Asn Arg Phe Ile Leu Ser Gln Gly
    370                 375                 380

Asn Leu Ile Ala Asn Cys Ala Ser Ile Leu Cys Lys Cys Tyr Thr Thr
385                 390                 395                 400

Gly Thr Ile Ile Asn Gln Asp Pro Asp Lys Ile Leu Thr Tyr Ile Ala
                405                 410                 415

Ala Asp His Cys Pro Val Val Glu Val Asn Gly Val Thr Ile Gln Val
            420                 425                 430

Gly Ser Arg Arg Tyr Pro Asp Ala Val Tyr Leu His Arg Ile Asp Leu
        435                 440                 445

Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly
    450                 455                 460

Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Asp Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser
465                 470                 475                 480
```

```
Asp Gln Ile Leu Arg Ser Met Lys Gly Leu Ser Ser Thr Ser Ile Val
                485                 490                 495

Tyr Ile Leu Ile Ala Val Cys Leu Gly Gly Leu Ile Gly Ile Pro Ala
            500                 505                 510

Leu Ile Cys Cys Cys Arg Gly Arg Cys Asn Lys Lys Gly Glu Gln Val
        515                 520                 525

Gly Met Ser Arg Pro Gly Leu Lys Pro Asp Leu Thr Gly Thr Ser Lys
    530                 535                 540

Ser Tyr Val Arg Ser Leu
545                 550
```

<210> 49

<211> 617

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 49

```
Met Ser Pro Gln Arg Asp Arg Ile Asn Ala Phe Tyr Lys Asp Asn Pro
1               5                   10                  15

Tyr Pro Lys Gly Ser Arg Ile Val Ile Asn Arg Glu His Leu Met Ile
            20                  25                  30

Asp Arg Pro Tyr Val Leu Leu Ala Val Leu Phe Val Met Phe Leu Ser
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Leu Leu Ala Ile Ala Gly Ile Arg Leu His Arg Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Tyr Thr Ala Glu Ile His Lys Ser Leu Ser Thr Asn Leu Asp Val
65                  70                  75                  80

Thr Asn Ser Ile Glu His Gln Val Lys Asp Val Leu Thr Pro Leu Phe
                85                  90                  95

Lys Ile Ile Gly Asp Glu Val Gly Leu Arg Thr Pro Gln Arg Phe Thr
            100                 105                 110

Asp Leu Val Lys Phe Ile Ser Asp Lys Ile Lys Phe Leu Asn Pro Asp
        115                 120                 125
```

```
Arg Glu Tyr Asp Phe Arg Asp Leu Thr Trp Cys Ile Asn Pro Pro Glu
    130                 135                 140

Arg Ile Lys Leu Asp Tyr Asp Gln Tyr Cys Ala Asp Val Ala Ala Glu
145                 150                 155                 160

Glu Leu Met Asn Ala Leu Val Asn Ser Thr Leu Leu Glu Thr Arg Thr
                165                 170                 175

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

Thr Ile Arg Gly Gln Phe Ser Asn Met Ser Leu Ser Leu Leu Asp Leu
        195                 200                 205

Tyr Leu Gly Arg Gly Tyr Asn Val Ser Ser Ile Val Thr Met Thr Ser
    210                 215                 220

Gln Gly Met Tyr Gly Gly Thr Tyr Leu Val Glu Lys Pro Asn Leu Asn
225                 230                 235                 240

Ser Lys Gly Ser Glu Leu Ser Gln Leu Ser Met Tyr Arg Val Phe Glu
                245                 250                 255

Val Gly Val Ile Arg Asn Pro Gly Leu Gly Ala Pro Val Phe His Met
            260                 265                 270

Thr Asn Tyr Phe Glu Gln Pro Val Ser Asn Gly Leu Gly Asn Cys Met
        275                 280                 285

Val Ala Leu Gly Glu Leu Lys Leu Ala Ala Leu Cys His Gly Asp Asp
    290                 295                 300

Ser Ile Ile Ile Pro Tyr Gln Gly Ser Gly Lys Gly Val Ser Phe Gln
305                 310                 315                 320

Leu Val Lys Leu Gly Val Trp Lys Ser Pro Thr Asp Met Gln Ser Trp
                325                 330                 335

Val Pro Leu Ser Thr Asp Asp Pro Val Val Asp Arg Leu Tyr Leu Ser
            340                 345                 350

Ser His Arg Gly Val Ile Ala Asp Asn Gln Ala Lys Trp Ala Val Pro
        355                 360                 365

Thr Thr Arg Thr Asp Asp Lys Leu Arg Met Glu Thr Cys Phe Gln Gln
    370                 375                 380
```

```
Ala Cys Lys Gly Lys Ile Gln Ala Leu Cys Glu Asn Pro Glu Trp Val
385                 390                 395                 400

Pro Leu Lys Asp Asn Arg Ile Pro Ser Tyr Gly Val Leu Ser Val Asp
                405                 410                 415

Leu Ser Leu Thr Val Glu Leu Lys Ile Lys Ile Ala Ser Gly Phe Gly
            420                 425                 430

Pro Leu Ile Thr His Gly Ser Gly Met Asp Leu Tyr Lys Ser Asn Cys
        435                 440                 445

Asn Asn Val Tyr Trp Leu Thr Ile Pro Pro Met Arg Asn Leu Ala Leu
    450                 455                 460

Gly Val Ile Asn Thr Leu Glu Trp Ile Pro Arg Phe Lys Val Ser Pro
465                 470                 475                 480

Asn Leu Phe Thr Val Pro Ile Lys Glu Ala Gly Glu Asp Cys His Ala
                485                 490                 495

Pro Thr Tyr Leu Pro Ala Glu Val Asp Gly Asp Val Lys Leu Ser Ser
            500                 505                 510

Asn Leu Val Ile Leu Pro Gly Gln Asp Leu Gln Tyr Val Leu Ala Thr
        515                 520                 525

Tyr Asp Thr Ser Arg Val Glu His Ala Val Val Tyr Tyr Val Tyr Ser
    530                 535                 540

Pro Ser Arg Ser Phe Ser Tyr Phe Tyr Pro Phe Arg Leu Pro Ile Lys
545                 550                 555                 560

Gly Val Pro Ile Glu Leu Gln Val Glu Cys Phe Thr Trp Asp Gln Lys
                565                 570                 575

Leu Trp Cys Arg His Phe Cys Val Leu Ala Asp Ser Glu Ser Gly Gly
            580                 585                 590

Leu Ile Thr His Ser Gly Met Val Gly Met Gly Val Ser Cys Thr Ala
        595                 600                 605

Thr Arg Glu Asp Gly Thr Asn Arg Arg
    610                 615
```

<210> 50

<211> 617

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 50

```
Met Ser Pro Gln Arg Asp Arg Ile Asn Ala Phe Tyr Lys Asp Asn Pro
1               5                  10                  15

His Pro Lys Gly Ser Arg Ile Val Ile Asn Arg Glu His Leu Met Ile
            20                  25                  30

Asp Arg Pro Tyr Val Leu Leu Ala Val Leu Phe Val Met Phe Leu Ser
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Leu Leu Ala Ile Ala Gly Ile Arg Leu His Arg Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Tyr Thr Ala Glu Ile His Lys Ser Leu Ser Thr Asn Leu Asp Val
65                  70                  75                  80

Thr Asn Ser Ile Glu His Gln Val Lys Asp Val Leu Thr Pro Leu Phe
                85                  90                  95

Lys Ile Ile Gly Asp Glu Val Gly Leu Arg Thr Pro Gln Arg Phe Thr
            100                 105                 110

Asp Leu Val Lys Phe Ile Ser Asp Lys Ile Lys Phe Leu Asn Pro Asp
        115                 120                 125

Arg Glu Tyr Asp Phe Arg Asp Leu Thr Trp Cys Ile Asn Pro Pro Glu
    130                 135                 140

Arg Ile Lys Leu Asp Tyr Asp Gln Tyr Cys Ala Asp Val Ala Ala Glu
145                 150                 155                 160

Glu Leu Met Asn Ala Leu Val Asn Ser Thr Leu Leu Glu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

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

Thr Ile Arg Gly Gln Phe Ser Asn Met Ser Leu Ser Leu Leu Asp Leu
        195                 200                 205

Tyr Leu Ser Arg Gly Tyr Asn Val Ser Ser Ile Val Thr Met Thr Ser
    210                 215                 220
```

```
Gln Gly Met Tyr Gly Gly Thr Tyr Leu Val Glu Lys Pro Asn Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Lys Gly Ser Glu Leu Ser Gln Leu Ser Met His Arg Val Phe Glu
                245                 250                 255

Val Gly Val Ile Arg Asn Pro Gly Leu Gly Ala Pro Val Phe His Met
            260                 265                 270

Thr Asn Tyr Leu Glu Gln Pro Val Ser Asn Asp Phe Ser Asn Cys Met
        275                 280                 285

Val Ala Leu Gly Glu Leu Lys Phe Ala Ala Leu Cys His Arg Glu Asp
    290                 295                 300

Ser Ile Thr Ile Pro Tyr Gln Gly Ser Gly Lys Gly Val Ser Phe Gln
305                 310                 315                 320

Leu Val Lys Leu Gly Val Trp Lys Ser Pro Thr Asp Met Gln Ser Trp
                325                 330                 335

Val Pro Leu Ser Thr Asp Asp Pro Val Ile Asp Arg Leu Tyr Leu Ser
            340                 345                 350

Ser His Arg Gly Val Ile Ala Asp Asn Gln Ala Lys Trp Ala Val Pro
        355                 360                 365

Thr Thr Arg Thr Asp Asp Lys Leu Arg Met Glu Thr Cys Phe Gln Gln
    370                 375                 380

Ala Cys Lys Gly Lys Ile Gln Ala Leu Cys Glu Asn Pro Glu Trp Thr
385                 390                 395                 400

Pro Leu Lys Asp Asn Arg Ile Pro Ser Tyr Gly Val Leu Ser Val Asp
                405                 410                 415

Leu Ser Leu Thr Val Glu Leu Lys Ile Lys Ile Val Ser Gly Phe Gly
            420                 425                 430

Pro Leu Ile Thr His Gly Ser Gly Met Asp Leu Tyr Lys Ser Asn His
        435                 440                 445

Asn Asn Met Tyr Trp Leu Thr Ile Pro Pro Met Lys Asn Leu Ala Leu
    450                 455                 460

Gly Val Ile Asn Thr Leu Glu Trp Ile Pro Arg Phe Lys Val Ser Pro
```

```
465                 470                 475                 480

Asn Leu Phe Thr Val Pro Ile Lys Glu Ala Gly Glu Asp Cys His Ala
                485                 490                 495

Pro Thr Tyr Leu Pro Ala Glu Val Asp Gly Asp Val Lys Leu Ser Ser
            500                 505                 510

Asn Leu Val Ile Leu Pro Gly Gln Asp Leu Gln Tyr Val Leu Ala Thr
        515                 520                 525

Tyr Asp Thr Ser Arg Val Glu His Ala Val Val Tyr Tyr Val Tyr Ser
    530                 535                 540

Pro Ser Arg Ser Phe Ser Tyr Phe Tyr Pro Phe Arg Leu Pro Val Arg
545                 550                 555                 560

Gly Val Pro Ile Glu Leu Gln Val Glu Cys Phe Thr Trp Asp Gln Lys
                565                 570                 575

Leu Trp Cys Arg His Phe Cys Val Leu Ala Asp Ser Glu Ser Gly Gly
            580                 585                 590

His Ile Thr His Ser Gly Met Val Gly Met Gly Val Ser Cys Thr Ala
        595                 600                 605

Thr Arg Glu Asp Gly Thr Ser Arg Arg
    610                 615
```

<210> 51

<211> 1729

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 51

```
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga        60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatggcaca agtcattaat acaaacagcc       120

tgtcgctgtt gacccagaat aacctgaaca aatcccagtc cgcactgggc actgctatcg       180

agcgtttgtc ttccggtctg cgtatcaaca gcgcgaaaga cgatgcggca ggacaggcga       240

ttgctaaccg ttttaccgcg aacatcaaag gtctgactca ggcttcccgt aacgctaacg       300

acggtatctc cattgcgcag accactgaag gcgcgctgaa cgaaatcaac aacaacctgc       360

agcgtgtgcg tgaactggcg gttcagtctg cgaatggtac taactcccag tctgacctcg       420

actccatcca ggctgaaatc acccagcgcc tgaacgaaat cgaccgtgta tccggccaga       480
```

ctcagttcaa cggcgtgaaa gtcctggcgc aggacaacac cctgaccatc caggttggtg 540

ccaacgacgg tgaaactatc gatattgatt taaaagaaat cagctctaaa acactgggac 600

ttgataagct taatgtccaa gatgcctaca ccccgaaaga aactgctgta accgttgata 660

aaactaccta taaaaatggt acagatccta ttacagccca gagcaatact gatatccaaa 720

ctgcaattgg cggtggtgca acgggggtta ctggggctga tatcaaattt aaagatggtc 780

aatactattt agatgttaaa ggcggtgctt ctgctggtgt ttataaagcc acttatgatg 840

aaactacaaa gaaagttaat attgatacga ctgataaaac tccgttggca actgcggaag 900

ctacagctat tcggggaacg gccactataa cccacaacca aattgctgaa gtaacaaaag 960

agggtgttga tacgaccaca gttgcggctc aacttgctgc agcaggggtt actggcgccg 1020

ataaggacaa tactagcctt gtaaaactat cgtttgagga taaaaacggt aaggttattg 1080

atggtggcta tgcagtgaaa atgggcgacg atttctatgc cgctacatat gatgagaaaa 1140

caggtgcaat tactgctaaa accactactt atacagatgg tactggcgtt gctcaaactg 1200

gagctgtgaa atttggtggc gcaaatggta aatctgaagt tgttactgct accgatggta 1260

agacttactt agcaagcgac cttgacaaac ataacttcag aacaggcggt gagcttaaag 1320

aggttaatac agataagact gaaaacccac tgcagaaaat tgatgctgcc ttggcacagg 1380

ttgatacact tcgttctgac ctgggtgcgg ttcagaaccg tttcaactcc gctatcacca 1440

acctgggcaa taccgtaaat aacctgtctt ctgcccgtag ccgtatcgaa gattccgact 1500

acgcaaccga agtctccaac atgtctcgcg cgcagattct gcagcaggcc ggtacctccg 1560

ttctggcgca ggcgaaccag gttccgcaaa acgtcctctc tttactgcgt tgataatagg 1620

ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagccc ctcctcccct 1680

tcctgcaccc gtacccccgt ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1729

<210> 52

<211> 1518

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 52

atggcacaag tcattaatac aaacagcctg tcgctgttga cccagaataa cctgaacaaa 60

tcccagtccg cactgggcac tgctatcgag cgtttgtctt ccggtctgcg tatcaacagc 120

gcgaaagacg atgcggcagg acaggcgatt gctaaccgtt ttaccgcgaa catcaaaggt 180

ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggtatctcca ttgcgcagac cactgaaggc 240

gcgctgaacg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg aactggcggt tcagtctgcg 300

aatggtacta actcccagtc tgacctcgac tccatccagg ctgaaatcac ccagcgcctg 360

aacgaaatcg accgtgtatc cggccagact cagttcaacg gcgtgaaagt cctggcgcag 420

gacaacaccc tgaccatcca ggttggtgcc aacgacggtg aaactatcga tattgattta 480

aaagaaatca gctctaaaac actgggactt gataagctta atgtccaaga tgcctacacc 540

ccgaaagaaa ctgctgtaac cgttgataaa actacctata aaaatggtac agatcctatt 600

acagcccaga gcaatactga tatccaaact gcaattggcg gtggtgcaac gggggttact 660

ggggctgata tcaaatttaa agatggtcaa tactatttag atgttaaagg cggtgcttct 720

gctggtgttt ataaagccac ttatgatgaa actacaaaga aagttaatat tgatacgact 780

gataaaactc cgttggcaac tgcggaagct acagctattc ggggaacggc cactataacc 840

cacaaccaaa ttgctgaagt aacaaaagag ggtgttgata cgaccacagt tgcggctcaa 900

cttgctgcag caggggttac tggcgccgat aaggacaata ctagccttgt aaaactatcg 960

tttgaggata aaaacggtaa ggttattgat ggtggctatg cagtgaaaat gggcgacgat 1020

ttctatgccg ctacatatga tgagaaaaca ggtgcaatta ctgctaaaac cactacttat 1080

acagatggta ctggcgttgc tcaaactgga gctgtgaaat ttggtggcgc aaatggtaaa 1140

tctgaagttg ttactgctac cgatggtaag acttacttag caagcgacct tgacaaacat 1200

aacttcagaa caggcggtga gcttaaagag gttaatacag ataagactga aaacccactg 1260

cagaaaattg atgctgcctt ggcacaggtt gatacacttc gttctgacct gggtgcggtt 1320

cagaaccgtt tcaactccgc tatcaccaac ctgggcaata ccgtaaataa cctgtcttct 1380

gcccgtagcc gtatcgaaga ttccgactac gcaaccgaag tctccaacat gtctcgcgcg 1440

cagattctgc agcaggccgg tacctccgtt ctggcgcagg cgaaccaggt tccgcaaaac 1500

gtcctctctt tactgcgt 1518

<210> 53

<211> 1790

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 53

ggggaaauaa gagagaaaag aagaguaaga agaaauauaa gagccaccau ggcacaaguc 60

auuaauacaa acagccuguc gcuguugacc cagaauaacc ugaacaaauc ccaguccgca 120

cugggcacug cuaucgagcg uuugucuucc ggucugcgua ucaacagcgc gaaagacgau 180

gcggcaggac aggcgauugc uaaccguuuu accgcgaaca ucaaaggucu gacucaggcu 240

ucccguaacg cuaacgacgg uaucuccauu gcgcagacca cugaaggcgc gcugaacgaa 300

aucaacaaca accugcagcg ugugcgugaa cuggcgguuc agucugcgaa ugguacuaac 360

```
ucccagucug accucgacuc cauccaggcu gaaaucaccc agcgccugaa cgaaaucgac      420
cguguauccg gccagacuca guucaacggc gugaaagucc uggcgcagga caacacccug      480
accauccagg uuggugccaa cgacggugaa acuaucgaua uugauuuaaa agaaaucagc      540
ucuaaaacac ugggacuuga uaagcuuaau guccaagaug ccuacacccc gaaagaaacu      600
gcuguaaccg uugauaaaac uaccuauaaa aaugguacag auccuauuac agcccagagc      660
aauacugaua uccaaacugc aauuggcggu ggugcaacgg ggguuacugg ggcugauauc      720
aaauuuaaag auggucaaua cuauuuagau guuaaaggcg gugcuucugc ugguguuuau      780
aaagccacuu augaugaaac uacaaagaaa guuaauauug auacgacuga uaaaacuccg      840
uuggcaacug cggaagcuac agcuauucgg ggaacggcca cuauaaccca caaccaaauu      900
gcugaaguaa caaaagaggg uguugauacg accacaguug cggcucaacu ugcugcagca      960
gggguuacug gcgccgauaa ggacaauacu agccuuguaa aacuaucguu ugaggauaaa     1020
aacgguaagg uuauugaugg uggcuaugca gugaaaaugg gcgacgauuu cuaugccgcu     1080
acauaugaug agaaaacagg ugcaauuacu gcuaaaacca cuacuuauac agaugguacu     1140
ggcguugcuc aaacuggagc ugugaaauuu gguggcgcaa augguaaauc ugaaguuguu     1200
acugcuaccg augguaagac uuacuuagca agcgaccuug acaaacauaa cuucagaaca     1260
ggcggugagc uuaaagaggu uaauacagau aagacugaaa acccacugca gaaaauugau     1320
gcugccuugg cacagguuga uacacuucgu ucugaccugg gugcgguuca gaaccguuuc     1380
aacuccgcua ucaccaaccu gggcaauacc guaaauaacc ugucuucugc ccguagccgu     1440
aucgaagauu ccgacuacgc aaccgaaguc uccaacaugu cucgcgcgca gauucugcag     1500
caggccggua ccuccguucu ggcgcaggcg aaccagguuc cgcaaaacgu ccucucuuua     1560
cugcguugau aauaggcugg agccucggug gccaugcuuc uugccccuug ggccucccca     1620
cagccccucc uccccuuccu gcacccguac ccccgugguc uuugaauaaa gucugagugg     1680
gcggcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa     1740
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaucuag                1790
```

<210> 54

<211> 506

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 54

```
Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1               5                  10                  15
```

```
Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ala Leu Gly Thr Ala Ile Glu Arg Leu
            20                  25                  30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ala Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
    50                  55                  60

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ala
                85                  90                  95

Val Gln Ser Ala Asn Gly Thr Asn Ser Gln Ser Asp Leu Asp Ser Ile
            100                 105                 110

Gln Ala Glu Ile Thr Gln Arg Leu Asn Glu Ile Asp Arg Val Ser Gly
        115                 120                 125

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ala Gln Asp Asn Thr Leu
    130                 135                 140

Thr Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Asp Ile Asp Leu
145                 150                 155                 160

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

Asp Ala Tyr Thr Pro Lys Glu Thr Ala Val Thr Val Asp Lys Thr Thr
            180                 185                 190

Tyr Lys Asn Gly Thr Asp Pro Ile Thr Ala Gln Ser Asn Thr Asp Ile
        195                 200                 205

Gln Thr Ala Ile Gly Gly Gly Ala Thr Gly Val Thr Gly Ala Asp Ile
    210                 215                 220

Lys Phe Lys Asp Gly Gln Tyr Tyr Leu Asp Val Lys Gly Gly Ala Ser
225                 230                 235                 240

Ala Gly Val Tyr Lys Ala Thr Tyr Asp Glu Thr Thr Lys Lys Val Asn
                245                 250                 255

Ile Asp Thr Thr Asp Lys Thr Pro Leu Ala Thr Ala Glu Ala Thr Ala
            260                 265                 270
```

```
Ile Arg Gly Thr Ala Thr Ile Thr His Asn Gln Ile Ala Glu Val Thr
        275                 280                 285

Lys Glu Gly Val Asp Thr Thr Thr Val Ala Ala Gln Leu Ala Ala Ala
    290                 295                 300

Gly Val Thr Gly Ala Asp Lys Asp Asn Thr Ser Leu Val Lys Leu Ser
305                 310                 315                 320

Phe Glu Asp Lys Asn Gly Lys Val Ile Asp Gly Gly Tyr Ala Val Lys
                325                 330                 335

Met Gly Asp Asp Phe Tyr Ala Ala Thr Tyr Asp Glu Lys Thr Gly Ala
            340                 345                 350

Ile Thr Ala Lys Thr Thr Thr Tyr Thr Asp Gly Thr Gly Val Ala Gln
        355                 360                 365

Thr Gly Ala Val Lys Phe Gly Gly Ala Asn Gly Lys Ser Glu Val Val
    370                 375                 380

Thr Ala Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ala Ser Asp Leu Asp Lys His
385                 390                 395                 400

Asn Phe Arg Thr Gly Gly Glu Leu Lys Glu Val Asn Thr Asp Lys Thr
                405                 410                 415

Glu Asn Pro Leu Gln Lys Ile Asp Ala Ala Leu Ala Gln Val Asp Thr
            420                 425                 430

Leu Arg Ser Asp Leu Gly Ala Val Gln Asn Arg Phe Asn Ser Ala Ile
        435                 440                 445

Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Asn Asn Leu Ser Ser Ala Arg Ser Arg
    450                 455                 460

Ile Glu Asp Ser Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Arg Ala
465                 470                 475                 480

Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln
                485                 490                 495

Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
            500                 505
```

<210> 55

<211> 698

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 55

```
Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1               5                  10                  15

Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ala Leu Gly Thr Ala Ile Glu Arg Leu
            20                  25                  30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ala Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
    50                  55                  60

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ala
                85                  90                  95

Val Gln Ser Ala Asn Ser Thr Asn Ser Gln Ser Asp Leu Asp Ser Ile
            100                 105                 110

Gln Ala Glu Ile Thr Gln Arg Leu Asn Glu Ile Asp Arg Val Ser Gly
        115                 120                 125

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ala Gln Asp Asn Thr Leu
    130                 135                 140

Thr Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Asp Ile Asp Leu
145                 150                 155                 160

Lys Gln Ile Asn Ser Gln Thr Leu Gly Leu Asp Thr Leu Asn Val Gln
                165                 170                 175

Gln Lys Tyr Lys Val Ser Asp Thr Ala Ala Thr Val Thr Gly Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Thr Thr Ile Ala Leu Asp Asn Ser Thr Phe Lys Ala Ser Ala Thr
        195                 200                 205

Gly Leu Gly Gly Thr Asp Gln Lys Ile Asp Gly Asp Leu Lys Phe Asp
    210                 215                 220
```

```
Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Tyr Ala Lys Val Thr Val Thr Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

Gly Lys Asp Gly Tyr Tyr Glu Val Ser Val Asp Lys Thr Asn Gly Glu
                245                 250                 255

Val Thr Leu Ala Gly Gly Ala Thr Ser Pro Leu Thr Gly Gly Leu Pro
            260                 265                 270

Ala Thr Ala Thr Glu Asp Val Lys Asn Val Gln Val Ala Asn Ala Asp
        275                 280                 285

Leu Thr Glu Ala Lys Ala Ala Leu Thr Ala Ala Gly Val Thr Gly Thr
    290                 295                 300

Ala Ser Val Val Lys Met Ser Tyr Thr Asp Asn Asn Gly Lys Thr Ile
305                 310                 315                 320

Asp Gly Gly Leu Ala Val Lys Val Gly Asp Asp Tyr Tyr Ser Ala Thr
                325                 330                 335

Gln Asn Lys Asp Gly Ser Ile Ser Ile Asn Thr Thr Lys Tyr Thr Ala
            340                 345                 350

Asp Asp Gly Thr Ser Lys Thr Ala Leu Asn Lys Leu Gly Gly Ala Asp
        355                 360                 365

Gly Lys Thr Glu Val Val Ser Ile Gly Gly Lys Thr Tyr Ala Ala Ser
    370                 375                 380

Lys Ala Glu Gly His Asn Phe Lys Ala Gln Pro Asp Leu Ala Glu Ala
385                 390                 395                 400

Ala Ala Thr Thr Thr Glu Asn Pro Leu Gln Lys Ile Asp Ala Ala Leu
                405                 410                 415

Ala Gln Val Asp Thr Leu Arg Ser Asp Leu Gly Ala Val Gln Asn Arg
            420                 425                 430

Phe Asn Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Asn Asn Leu Thr
        435                 440                 445

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ser Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
    450                 455                 460

Asn Met Ser Arg Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
```

```
465                 470                 475                 480

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Met Ala Pro Asp Pro Asn
            500                 505                 510

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
        515                 520                 525

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
    530                 535                 540

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
545                 550                 555                 560

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
                565                 570                 575

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Lys Asn Asn Gln
            580                 585                 590

Gly Asn Gly Gln Gly His Asn Met Pro Asn Asp Pro Asn Arg Asn Val
        595                 600                 605

Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn Asn Ala Val Lys Asn Asn Asn Asn Glu
    610                 615                 620

Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Glu Gln Tyr Leu Lys Lys Ile Lys Asn
625                 630                 635                 640

Ser Ile Ser Thr Glu Trp Ser Pro Cys Ser Val Thr Cys Gly Asn Gly
                645                 650                 655

Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro Gly Ser Ala Asn Lys Pro Lys Asp Glu
            660                 665                 670

Leu Asp Tyr Glu Asn Asp Ile Glu Lys Lys Ile Cys Lys Met Glu Lys
        675                 680                 685

Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn Ser
    690                 695
```

<210> 56

<211> 692

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 56

```
Met Met Ala Pro Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala
1               5                  10                  15

Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala
            20                  25                  30

Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala
        35                  40                  45

Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala
    50                  55                  60

Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala
65                  70                  75                  80

Asn Pro Asn Lys Asn Asn Gln Gly Asn Gly Gln Gly His Asn Met Pro
                85                  90                  95

Asn Asp Pro Asn Arg Asn Val Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn Asn Ala
            100                 105                 110

Val Lys Asn Asn Asn Asn Glu Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Glu Gln
        115                 120                 125

Tyr Leu Lys Lys Ile Lys Asn Ser Ile Ser Thr Glu Trp Ser Pro Cys
    130                 135                 140

Ser Val Thr Cys Gly Asn Gly Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro Gly Ser
145                 150                 155                 160

Ala Asn Lys Pro Lys Asp Glu Leu Asp Tyr Glu Asn Asp Ile Glu Lys
                165                 170                 175

Lys Ile Cys Lys Met Glu Lys Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn
            180                 185                 190

Ser Arg Pro Val Thr Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ala Leu Gly Thr
    210                 215                 220

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp
```

225 230 235 240

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ala Asn Ile Lys
245 250 255

Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala
260 265 270

Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg
275 280 285

Val Arg Glu Leu Ala Val Gln Ser Ala Asn Ser Thr Asn Ser Gln Ser
290 295 300

Asp Leu Asp Ser Ile Gln Ala Glu Ile Thr Gln Arg Leu Asn Glu Ile
305 310 315 320

Asp Arg Val Ser Gly Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ala
325 330 335

Gln Asp Asn Thr Leu Thr Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr
340 345 350

Ile Asp Ile Asp Leu Lys Gln Ile Asn Ser Gln Thr Leu Gly Leu Asp
355 360 365

Thr Leu Asn Val Gln Gln Lys Tyr Lys Val Ser Asp Thr Ala Ala Thr
370 375 380

Val Thr Gly Tyr Ala Asp Thr Thr Ile Ala Leu Asp Asn Ser Thr Phe
385 390 395 400

Lys Ala Ser Ala Thr Gly Leu Gly Gly Thr Asp Gln Lys Ile Asp Gly
405 410 415

Asp Leu Lys Phe Asp Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Tyr Ala Lys Val Thr
420 425 430

Val Thr Gly Gly Thr Gly Lys Asp Gly Tyr Tyr Glu Val Ser Val Asp
435 440 445

Lys Thr Asn Gly Glu Val Thr Leu Ala Gly Gly Ala Thr Ser Pro Leu
450 455 460

Thr Gly Gly Leu Pro Ala Thr Ala Thr Glu Asp Val Lys Asn Val Gln
465 470 475 480

```
Val Ala Asn Ala Asp Leu Thr Glu Ala Lys Ala Ala Leu Thr Ala Ala
                485                 490                 495

Gly Val Thr Gly Thr Ala Ser Val Val Lys Met Ser Tyr Thr Asp Asn
            500                 505                 510

Asn Gly Lys Thr Ile Asp Gly Gly Leu Ala Val Lys Val Gly Asp Asp
        515                 520                 525

Tyr Tyr Ser Ala Thr Gln Asn Lys Asp Gly Ser Ile Ser Ile Asn Thr
    530                 535                 540

Thr Lys Tyr Thr Ala Asp Asp Gly Thr Ser Lys Thr Ala Leu Asn Lys
545                 550                 555                 560

Leu Gly Gly Ala Asp Gly Lys Thr Glu Val Val Ser Ile Gly Gly Lys
                565                 570                 575

Thr Tyr Ala Ala Ser Lys Ala Glu Gly His Asn Phe Lys Ala Gln Pro
            580                 585                 590

Asp Leu Ala Glu Ala Ala Ala Thr Thr Thr Glu Asn Pro Leu Gln Lys
        595                 600                 605

Ile Asp Ala Ala Leu Ala Gln Val Asp Thr Leu Arg Ser Asp Leu Gly
    610                 615                 620

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

Val Asn Asn Leu Thr Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ser Asp Tyr
                645                 650                 655

Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Arg Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala
            660                 665                 670

Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu
        675                 680                 685

Ser Leu Leu Arg
    690
```

<210> 57

<211> 1620

<212> ARN

<213> Metapneumovirus uman

<400> 57

augagcugga agguggugau uaucuucagc cugcugauua caccucaaca cggccugaag (

gagagcuacc uggaagagag cugcuccacc aucaccgagg gcuaccugag cgugcugcgg 120

accggcuggu acaccaacgu guucacccug gaggugggcg acguggagaa ccugaccugc 180

agcgacggcc cuagccugau caagaccgag cuggaccuga ccaagagcgc ucugagagag 240

cugaagaccg uguccgccga ccagcuggcc agagaggaac agaucgagaa cccucggcag 300

agcagauucg ugcugggcgc caucgcucug ggagucgccg cugccgcugc agugacagcu 360

ggaguggcca uugcuaagac caucagacug gaaagcgagg ugacagccau caacaaugcc 420

cugaagaaga ccaacgaggc cgugagcacc cugggcaaug gagugagagu gcuggccaca 480

gccgugcggg agcugaagga cuucgugagc aagaaccuga ccagagccau caacaagaac 540

aagugcgaca ucgaugaccu gaagauggcc gugagcuucu cccaguucaa cagacgguuc 600

cugaacgugg ugagacaguu cuccgacaac gcuggaauca caccugccau uagccuggac 660

cugaugaccg acgccgagcu ggcuagagcc gugcccaaca ugcccaccag cgcuggccag 720

aucaagcuga ugcuggagaa cagagccaug gugcggagaa agggcuucgg cauccugauu 780

gggguguaug gaagcuccgu gaucuacaug gugcagcugc ccaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggaucgugaa ggccgcuccu agcugcuccg agaagaaagg aaacuaugcc 900

ugucugcuga gagaggacca gggcugguac ugccagaacg ccggaagcac aguguacuau 960

cccaacgaga aggacugcga gaccagaggc gaccacgugu ucugcgacac cgcugccgga 1020

aucaacgugg ccgagcagag caaggagugc aacaucaaca ucagcacaac caacuacccc 1080

ugcaagguga gcaccggacg gcaccccauc agcauggugg cucugagccc ucugggcgcu 1140

cugguggccu gcuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaaucgggu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggaug cuccuacauc accaaccagg acgccgacac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaccagcu gagcaaggug gagggcgagc agcacgugau caagggcaga 1320

cccgugagcu ccagcuucga ccccaucaag uucccugagg accaguucaa cguggcccug 1380

gaccaggugu uugagaacau cgagaacagc caggcccugg uggaccagag caacagaauc 1440

cuguccagcg cugagaaggg caacaccggc uucaucauug ugaucauucu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu ggugagcauc uucaucauua ucaagaagac caagaaaccc 1560

accggagccc cuccugagcu gagcggcgug accaacaaug gcuucauucc ccacaacuga 1620

<210> 58

<211> 1620

<212> ARN

<213> Metapneumovirus uman

<400> 58

augucuugga aagugaugau caucauuucg uuacucauaa caccccagca cgggcuaaag 60

gagaguuauu uggaagaauc auguaguacu auaacugagg gauaccucag uguuuuaaga 120

acaggcuggu acacuaaugu cuucacauua gaaguuggug auguugaaaa ucuuacaugu 180

acugauggac cuagcuuaau caaaacagaa cuugaucuaa caaaaagugc uuuaagggaa 240

cucaaaacag ucucugcuga ucaguuggcg agagaggagc aaauugaaaa ucccagacaa 300

ucaagauuug ucuuaggugc gauagcucuc ggaguugcua cagcagcagc agucacagca 360

ggcauugcaa uagccaaaac cauaaggcuu gagagugagg ugaaugcaau uaaaggugcu 420

cucaaacaaa cuaaugaagc aguauccaca uuagggaaug gugugcgggu ccuagccacu 480

gcagugagag agcuaaaaga auuugugagc aaaaaccuga cuagugcaau caacaggaac 540

aaaugugaca uugcugaucu gaagauggcu gucagcuuca gucaauucaa cagaagauuu 600

cuaaauguug ugcggcaguu uucagacaau gcagggauaa caccagcaau aucauuggac 660

cugaugacug augcugaguu ggccagagcu guaucauaca ugccaacauc ugcagggcag 720

auaaaacuga uguuggagaa ccgcgcaaug guaaggagaa aaggauuugg aauccugaua 780

ggggucuacg gaagcucugu gauuuacaug guucaauugc cgaucuuugg ugucauagau 840

acaccuuguu ggaucaucaa ggcagcuccc ucuugcucag aaaaaaacgg gaauuaugcu 900

ugccuccuaa gagaggauca aggugguau uguaaaaaug caggaucuac uguuuacuac 960

ccaaaugaaa aagacugcga aacaagaggu gaucauguuu uuugugacac agcagcaggg 1020

aucaauguug cugagcaauc aagagaaugc aacaucaaca uaucuacuac caacuaccca 1080

ugcaaaguca gcacaggaag acacccuaua agcaugguug cacuaucacc ucucggugcu 1140

uugguggcuu gcuauaaagg gguaagcugc ucgauuggca gcaauugggu uggaaucauc 1200

aaacaauuac ccaaaggcug cucauacaua accaaccagg augcagacac uguaacaauu 1260

gacaauaccg uguaucaacu aagcaaaguu gaaggugaac agcauguaau aaaagggaga 1320

ccaguuucaa gcaguuuuga uccaaucaag uuuccugagg aucaguucaa uguugcgcuu 1380

gaucaagucu ucgaaagcau ugagaacagu caggcacuag uggaccaguc aaacaaaauu 1440

cuaaacagug cagaaaaagg aaacacuggu uucauuaucg uaguaauuuu gguugcuguu 1500

cuuggucuaa ccaugauuuc agugagcauc aucaucauaa ucaagaaaac aaggaagccc 1560

acaggagcac cuccagagcu gaaugguguc accaacggcg guuucauacc acauaguuag 1620

<210> 59

<211> 1620

<212> ARN

<213> Metapneumovirus uman

<400> 59

augucuugga aagugaugau uaucauuucg uuacucauaa caccucagca uggacuaaaa 60

gaaaguuauu uagaagaauc auguaguacu auaacugaag gauaucucag uguuuuaaga 120

acagguuggu acaccaaugu cuuuacauua gaaguuggug auguugaaaa ucuuacaugu 180

acugauggac cuagcuuaau caaaacagaa cuugaccuaa ccaaaagugc uuuaagagaa 240

cucaaaacag uuucugcuga ucaguuagcg agagaagaac aaauugaaaa ucccagacaa 300

ucaagguuug uccuaggugc aauagcucuu ggaguugcca cagcagcagc agucacagca 360

ggcauugcaa uagccaaaac uauaaggcuu gagagugaag ugaaugcaau caaaggugcu 420

cucaaaacaa ccaaugaggc aguaucaaca cuaggaaaug gagugcgggu ccuagccacu 480

gcaguaagag agcugaaaga auuugugagc aaaaaccuga cuagugcgau caacaagaac 540

aagugugaca uugcugauuu gaagauggcu gucagcuuca gucaguucaa cagaagauuc 600

cuaaauguug ugcggcaguu uucagacaau gcagggauaa caccagcaau aucauuggac 660

cugaugaaug augcugagcu ggccagagcu guaucauaca ugccaacauc ugcaggacag 720

auaaaacuaa uguuagagaa ccgugcaaug gugaggagaa aaggauuugg aaucuugaua 780

ggggucuacg gaagcucugu gauuuacaug guccagcugc cgaucuuugg ugucauaaau 840

acaccuuguu ggauaaucaa ggcagcuccc ucuuguucag aaaaagaugg aaauuaugcu 900

ugccuccuaa gagaggauca agggugguau uguaaaaaug caggauccac uguuuacuac 960

ccaaaugaaa aagacugcga aacaagaggu gaucauguuu uuugugacac agcagcaggg 1020

aucaauguug cugagcaauc aagagaaugc aacaucaaca uaucuaccac caacuaccca 1080

ugcaaaguca gcacaggaag acacccuauc agcaugguug cacuaucacc ucucggugcu 1140

uugguagcuu gcuacaaagg gguuagcugc ucgacuggca guaaucaggu uggaauaauc 1200

aaacaacuac cuaaaggcug cucauacaua acuaaccagg acgcagacac uguaacaauu 1260

gacaacacug uguaucaacu aagcaaaguu gagggugaac agcauguaau aaaagggaga 1320

ccaguuucaa gcaguuuuga uccaaucagg uuuccugagg aucaguucaa uguugcgcuu 1380

gaucaagucu uugaaagcau ugaaaacagu caagcacuag uggaccaguc aaacaaaauu 1440

cugaacagug cagaaaaagg aaacacuggu uucauuauug uaauaauuuu gauugcuguu 1500

cuuggguuaa ccaugauuuc agugagcauc aucaucauaa ucaaaaaaac aaggaagccc 1560

acaggggcac cuccggagcu gaaugguguu accaacggcg guuucauacc gcauaguuag 1620

<210> 60

<211> 1725

<212> ARN

<213> Virus sinciţial respirator uman

<400> 60

auggaguugc caauccucaa aacaaaugca auuaccacaa uccuugcugc agucacacuc 60

uguuucgcuu ccagucaaaa caucacugaa gaauuuuauc aaucaacaug cagugcaguu 120

agcaaaggcu aucuuagugc ucuaagaacu gguugguaua cuaguguuau aacuauagaa 180

uuaaguaaua ucaaggaaaa uaaguguaau ggaacagaug cuaagguaaa auugauaaaa 240

caagaauuag auaaauauaa aaaugcugua acagaauugc aguugcucau gcaaagcaca 300

ccagcagcca acaaucgagc cagaagagaa cuaccaaggu uuaugaauua uacacucaau 360

aauaccaaaa auaccaaugu aacauuaagc aagaaaagga aaagaagauu ucuuggcuuu 420

uuguuaggug uuggaucugc aaucgccagu ggcauugcug uaucuaaggu ccugcaccua 480

gaaggggaag ugaacaaaau caaaagugcu cuacuaucca caaacaaggc uguagucagc 540

uuaucaaaug gaguuagugu cuuaaccagc aaaguguuag accucaaaaa cuauauagau 600

aaacaguugu uaccuauugu gaacaagcaa agcugcagca uaucaaacau ugaaacugug 660

auagaguucc aacaaaagaa caacagacua cuagagauua ccagggaauu uaguguuaau 720

gcagguguaa cuacaccugu aagcacuuau auguuaacua auagugaauu auuaucauua 780

aucaaugaua ugccuauaac aaaugaucag aaaaaguuaa uguccaacaa uguucaaaua 840

guuagacagc aaaguuacuc uaucaugucc auaauaaagg aggaagucuu agcauaugua 900

guacaauuac cacuauaugg uguaauagau acacccuguu ggaaacugca cacauccccu 960

cuauguacaa ccaacacaaa ggaagggucc aacaucugcu uaacaagaac cgacagagga 1020

ugguauugug acaaugcagg aucaguaucu uucuucccac aagcugaaac auguaaaguu 1080

caaucgaauc ggguauuuug ugacacaaug aacaguuuaa cauuaccaag ugaaguaaau 1140

cucugcaaca uugacauauu caaccccaaa uaugauugca aaauuaugac uucaaaaaca 1200

gauguaagca gcuccguuau cacaucucua ggagccauug ugucaugcua uggcaaaacu 1260

aaauguacag cauccaauaa aaaucguggg aucauaaaga cauuuucuaa cgggugugau 1320

uauguaucaa auaagggggu ggauacugug ucuguaggua auacauuaua uuauguaaau 1380

aagcaagaag gcaaaagucu cuauguaaaa ggugaaccaa uaauaaauuu cuaugaccca 1440

uuaguguucc ccucugauga auuugaugca ucaauaucuc aagucaauga gaagauuaac 1500

cagagccuag cauuuauucg uaaauccgau gaauuauuac auaauguaaa ugcugguaaa 1560

uccaccacaa auaucaugau aacuacuaua auuauaguga uuauaguaau auuguuauca 1620

uuaauugcag uuggacugcu ccuauacugc aaggccagaa gcacaccagu cacacuaagu 1680

aaggaucaac ugagugguau aaauaauauu gcauuuagua acuga 1725

<210> 61

<211> 1617

<212> ARN

<213> Virus paragripal uman

<400> 61

augccaauuu caauacuguu aauuauuaca accaugauca uggcaucaca cugccaaaua 60

gacaucacaa aacuacagca uguaggugua uuggucaaca gucccaaagg gaugaagaua 120

ucacaaaacu ucgaaacaag auaucuaauc cugagucuca uaccaaaaau agaagauucu 180

aacucuugug gugaccaaca gaucaagcaa uacaagaggu uauuggauag acugaucauu 240

ccuuuauaug auggacuaag auuacagaag gaugugauag ugacuaauca agaauccaau 300

gaaaacacug aucccagaac agaacgauuc uuuggagggg uaauuggaac uauugcucua 360

ggaguagcaa ccucagcaca aauuacagca gcaguugcuc ugguugaagc caagcaggca 420

agaucagaca uugaaaaacu caaggaagca aucagggaca caaauaaagc agugcaguca 480

guucagagcu cuguaggaaa uuugauagua gcaauuaaau caguccagga uuaugucaac 540

aaagaaaucg ugccaucgau ugcgagacua gguugugaag cagcaggacu ucaguuaggg 600

auugcauuaa cacagcauua cucagaauua acaaauauau uuggugauaa cauaggaucg 660

uuacaagaaa aaggaauaaa auuacaaggu auagcaucau uauaccguac aaauaucaca 720

gaaauauuca caacaucaac aguugacaaa uaugauauuu augaucuauu auuuacagaa 780

ucaauaaagg ugagaguuau agauguugau uugaaugauu acucaauaac ccuccaaguc 840

agacucccuu uauugaccag acugcugaac acucaaaucu acaaaguaga uuccauauca 900

uacaauaucc aaaauagaga augguauauc ccucuuccca gccauaucau gacgaaaggg 960

gcauuucuag guggagcaga ugucaaagaa ugcauagaag cauucagcag uuauauaugc 1020

ccuucugauc caggauuugu acuaaaccau gaaauggaga gcugucuauc aggaaacaua 1080

ucccaauguc caagaaccac agucacauca gacauaguuc cuagguaugc auuugucaau 1140

ggaggagugg uugcgaauug uauaacaacu acauguacau gcaaugguau cgguaauaga 1200

aucaaccaac caccugauca aggagucaaa auuauaacac auaaagaaug uaauacaaua 1260

gguaucaacg gaaugcuauu caacacaaac aaagaaggaa cucuugcauu cuacacacca 1320

gacgacauaa cauuaaacaa uucuguugca cuugauccga uugacauauc aaucgagcuc 1380

aacaaggcca aaucagaucu ugaggaauca aaagaaugga uaagaagguc aaaucaaaag 1440

cuagauucua uuggaaguug gcaucaaucu agcacuacaa ucauaguuau uuugauaaug 1500

augauuauau uguuuauaau uaauauaaca auaauuacaa uugcaauuaa guauuacaga 1560

auucaaaaga gaaaucgagu ggaucaaaau gauaagccgu auguauuaac aaacaag 1617

<210> 62

<211> 1716

<212> ARN

<213> Virus paragripal uman 3

<400> 62

auggaauacu ggaagcacac caaccacgga aaggaugcug guaaugagcu ggagacaucc 60

acagccacuc auggcaacaa gcucaccaac aagauaacau auauauugug gacgauaacc 120

cugguguuau uaucaauagu cuucaucaua gugcuaacua auuccaucaa aagugaaaag 180

gcccgcgaau cauugcuaca agacauaaau aaugaguuua uggaaguuac agaaaagauc 240

caaguggcau cggauaauac uaaugaucua auacagucag gagugaauac aaggcuucuu 300

acaauucaga gucaugucca gaauuauaua ccaauaucau ugacacaaca aauaucggau 360

cuuaggaaau ucauuaguga aauuacaauu agaaaugaua aucaagaagu gccaccacaa 420

agaauaacac augauguggg uauaaaaccu uuaaauccag augauuucug gagaugcacg 480

ucuggucuuc caucuuugau gaaaacucca aaaauaagau uaaugccggg accaggauua 540

uuagcuaugc caacgacugu ugauggcugu gucagaaccc cguccuuagu gauaaaugau 600

cugauuuaug cuuacaccuc aaaucuaauu acucgagguu gccaggauau agggaaauca 660

uaucaaguau uacagauagg gauaauaacu guaaacucag acuugguacc ugacuuaaau 720

ccuaggaucu cucauaccuu caacauaaau gacaauagaa agucauguuc ucuagcacuc 780

cuaaauacag auguauauca acuguguuca accccaaaag uugaugaaag aucagauuau 840

gcaucaucag gcauagaaga uauuguacuu gauauuguca auuaugaugg cucaaucucg 900

acaacaagau uuaagaauaa uaauauaagu uuugaucaac cauaugcggc auuauaccca 960

ucuguuggac cagggauaua cuacaaaggc aaaauaauau uucucgggua uggaggucuu 1020

gaacauccaa uaaaugagaa ugcaaucugc aacacaacug gguguccugg gaaaacacag 1080

agagacugua aucaagcauc ucauagucca ugguuuucag auagaaggau ggucaacucu 1140

auaauuguug uugacaaggg cuugaacuca guuccaaaau ugaagguaug gacgauaucu 1200

augagacaaa auuacugggg gucagaagga agauuacuuc uacuagguaa caagaucuac 1260

auauacacaa gaucuacaag uuggcacagc aaguuacaau uaggaauaau ugacauuacu 1320

gacuacagug auauaaggau aaaauggaca uggcauaaug ugcuaucaag accaggaaac 1380

aaugaauguc cauggggaca uucauguccg gauggaugua uaacgggagu auauaccgau 1440

gcauauccac ucaaucccac aggaagcauu guaucaucug ucauauugga cucacaaaaa 1500

ucgagaguca acccagucau aacuuacuca acagcaaccg aaaggguaaa cgagcuggcu 1560

auccgaaaca aaacacucuc agcuggguac acaacaacaa gcugcauuac acacuauaac 1620

aaaggguauu guuuucauau aguagaaaua aaucauaaaa gcuuaaacac auuucaaccc 1680

auguuguuca aaacagagau uccaaaaagc ugcagu 1716

<210> 63

<211> 1716

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 63

auggaauacu ggaagcacac caaccacggc aaggacgccg gcaacgagcu ggaaaccagc 60

acagccacac acggcaacaa gcugaccaac aagaucaccu acauccugug gaccaucacc 120

cuggugcugc ugagcaucgu guucaucauc gugcugacca auagcaucaa gagcgagaag 180

gccagagaga gccugcugca ggacaucaac aacgaguuca uggaagugac cgagaagauc 240

cagguggcca gcgacaacac caacgaccug auccagagcg gcgugaacac ccggcugcug 300

accauccaga gccacgugca gaacuacauc cccaucagcc ugacccagca gaucagcgac 360

cugcggaagu ucaucagcga gaucaccauc cggaacgaca accaggaagu gccccccag 420

agaaucaccc acgacguggg caucaagccc cugaaccccg acgauuucug gcgguguaca 480

agcggccugc ccagccugau gaagaccccc aagauccggc ugaugccugg cccuggacug 540

cuggccaugc cuaccacagu ggauggcugu gugcggaccc ccagccucgu gaucaacgau 600

cugaucuacg ccuacaccag caaccugauc acccggggcu gccaggauau cggcaagagc 660

uaccaggugc ugcagaucgg caucaucacc gugaacuccg accuggugcc cgaccugaac 720

ccucggauca gccacaccuu caacaucaac gacaacagaa agagcugcag ccuggcucug 780

cugaacaccg acguguacca gcugugcagc acccccaagg uggacgagag aagcgacuac 840

gccagcagcg gcaucgagga uaucgugcug gacaucguga acuacgacgg cagcaucagc 900

accacccggu ucaagaacaa caacaucagc uucgaccagc ccuacgccgc ccuguacccu 960

ucuguggggcc cuggcaucua cuacaagggc aagaucaucu uccugggcua cggcggccug 1020

gaacacccca ucaacgagaa cgccaucugc aacaccaccg gcugcccugg caagacccag 1080

agagacugca aucaggccag ccacagcccc ugguucagcg accgcagaau ggucaacucu 1140

aucaucgugg uggacaaggg ccugaacagc gugcccaagc ugaaagugug gacaaucagc 1200

augcgccaga acuacugggg cagcgagggc agacuucugc ugcugggaaa caagaucuac 1260

aucuacaccc gguccaccag cuggcacagc aaacugcagc ugggaaucau cgacaucacc 1320

gacuacagcg acauccggau caaguggacc uggcacaacg ugcugagcag acccggcaac 1380

aaugagugcc cuuggggcca cagcugcccc gauggaugua ucaccggcgu guacaccgac 1440

gccuaccccc ugaauccuac cggcuccauc guguccagcg ugauccugga cagccagaaa 1500

agcagaguga accccgugau cacauacagc accgccaccg agagagugaa cgaacuggcc 1560

aucagaaaca agacccugag cgccggcuac accaccacaa gcugcaucac acacuacaac 1620

aagggcuacu gcuuccacau cguggaaauc aaccacaagu cccugaacac cuuccagccc 1680

augcuguuca agaccgagau ccccaagagc ugcucc 1716

<210> 64

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 64

augcccauca gcauccugcu gaucaucacc acaaugauca uggccagcca cugccagauc 60

gacaucacca agcugcagca cgugggcgug cucgugaaca gccccaaggg caugaagauc 120

agccagaacu ucgagacacg cuaccugauc cugagccuga uccccaagau cgaggacagc 180

aacagcugcg gcgaccagca gaucaagcag uacaagcggc ugcuggacag acugaucauc 240

ccccuguacg acggccugcg gcugcagaaa gacgugaucg ugaccaacca ggaaagcaac 300

gagaacaccg acccccggac cgagagauuc uucggcggcg ugaucggcac aaucgcccug 360

ggaguggcca caagcgccca gauuacagcc gcuguggccc ugguggaagc caagcaggcc 420

agaagcgaca ucgagaagcu gaaagaggcc auccgggaca ccaacaaggc cgugcagagc 480

gugcagucca gcgugggcaa ucugaucgug gccaucaagu ccgugcagga cuacgugaac 540

aaagaaaucg ugcccucuau cgcccggcug ggcugugaag cugccggacu gcagcugggc 600

auugcccuga cacagcacua cagcgagcug accaacaucu ucggcgacaa caucggcagc 660

cugcaggaaa agggcauuaa gcugcaggga aucgccagcc uguaccgcac caacaucacc 720

gagaucuuca ccaccagcac cguggauaag uacgacaucu acgaccugcu guucaccgag 780

agcaucaaag ugcgcgugau cgacguggac cugaacgacu acagcaucac ccugcaagug 840

cggcugcccc ugcugaccag acugcugaac acccagaucu acaaggugga cagcaucucc 900

uacaacaucc agaaccgcga gugguacauc ccucugccca gccacauuau gaccaagggc 960

gccuuucugg gcggagccga cgugaaagag ugcaucgagg ccuucagcag cuacaucugc 1020

cccagcgacc cuggcuucgu gcugaaccac gagauggaaa gcugccugag cggcaacauc 1080

agccagugcc ccagaaccac cgugaccucc gacaucgugc ccagauacgc cuucgugaau 1140

ggcggcgugg uggccaacug caucaccacc accuguaccu gcaacggcau cggcaaccgg 1200

aucaaccagc cucccgauca gggcgugaag auuaucaccc acaaagagug uaacaccauc 1260

ggcaucaacg gcaugcuguu caauaccaac aaagagggca cccuggccuu cuacaccccc 1320

gacgauauca cccugaacaa cuccguggcu cuggacccca ucgacaucuc caucgagcug 1380

aacaaggcca agagcgaccu ggaagagucc aaagagugga uccggcggag caaccagaag 1440

cuggacucua ucggcagcug gcaccagagc agcaccacca ucaucgugau ccugauuaug 1500

augauuaucc uguucaucau caacauuacc aucaucacua ucgccauuaa guacuaccgg 1560

auccagaaac ggaaccgggu ggaccagaau gacaagcccu acgugcugac aaacaag 1617

<210> 65

<211> 4062

<212> ARN

<213> Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu

<400> 65

augauacacu caguguuucu acugauguuc uuguuaacac cuacagaaag uuacguugau 60

guagggccag auucuguuaa gucugcuugu auugagguug auauacaaca gaccuucuuu 120

gauaaaacuu ggccuaggcc aauugauguu ucuaaggcug acgguauuau auacccucaa 180

ggccguacau auucuaacau aacuaucacu uaucaagguc uuuuucccua ucagggagac 240

cauggugaua uguauguuua cucugcagga caugcuacag gcacaacucc acaaaaguug 300

uuuguagcua acuauucuca ggacgucaaa caguuugcua auggguuugu cguccguaua 360

ggagcagcug ccaauuccac uggcacuguu auuauuagcc caucuaccag cgcuacuaua 420

cgaaaaauuu acccugcuuu uaugcugggu ucuucaguug guaauuucuc agaugguaaa 480

augggccgcu ucuucaauca uacucuaguu cuuuugcccg auggaugugg cacuuuacuu 540

agagcuuuuu auuguauucu agagccucgc ucuggaaauc auuguccugc uggcaauucc 600

uauacuucuu uugccacuua ucacacuccu gcaacagauu guucugaugg caauuacaau 660

cguaaugcca gucugaacuc uuuuaaggag uauuuuaauu uacguaacug caccuuuaug 720

uacacuuaua acauuaccga agaugagauu uuagaguggu uuggcauuac acaaacugcu 780

caagguguuc accucuucuc aucucgguau guugauuugu acggcggcaa uauguuucaa 840

uuugccaccu ugccuguuua ugauacuauu aaguauuauu cuaucauucc ucacaguauu 900

cguucuaucc aaagugauag aaaagcuugg gcugccuucu acguauauaa acuucaaccg 960

uuaacuuucc uguuggauuu uucuguugau gguuauauac gcagagcuau agacuguggu 1020

uuuaaugauu ugucacaacu ccacugcuca uaugaauccu ucgauguuga aucuggaguu 1080

uauucaguuu cgucuuucga agcaaaaccu ucuggcucag uuguggaaca ggcugaaggu 1140

guugaaugug auuuuucacc ucuucugucu ggcacaccuc cucagguuua uaauuucaag 1200

cguuugguuu uuaccaauug caauuauaau cuuaccaaau ugcuuucacu uuuuucugug 1260

aaugauuuua cuuguaguca aauaucucca gcagcaauug cuagcaacug uuauucuuca 1320

cugauuuugg auuauuuuuc auacccacuu aguaugaaau ccgaucucag uguuaguucu 1380

gcugguccaa uaucccaguu uaauuauaaa caguccuuuu cuaaucccac auguuugauc 1440

uuagcgacug uuccucauaa ccuuacuacu auuacuaagc cucuuaagua cagcuauauu 1500

aacaagugcu cucgucuucu uucugaugau cguacugaag uaccucaguu agugaacgcu 1560

aaucaauacu cacccugugu auccauuguc ccauccacug ugugggaaga cggugauuau 1620

uauaggaaac aacuaucucc acuugaaggu gguggcuggc uuguugcuag uggcucaacu 1680

guugccauga cugagcaauu acagaugggc uuugguauua caguucaaua ugguacagac 1740

accaauagug uuugccccaa gcuugaauuu gcuaaugaca caaaaauugc cucucaauua 1800

ggcaauugcg uggaauauuc ccucuauggu guuucgggcc gugguguuuu ucagaauugc 1860

acagcuguag guguucgaca gcagcgcuuu guuuaugaug cguaccagaa uuuaguuggc 1920

uauuauucug augauggcaa cuacuacugu cugcgugcuu guguuagugu uccuguuucu 1980

gucaucuaug auaaagaaac uaaaacccac gcuacucuau uugguagugu ugcaugugaa 2040

cacauuucuu cuaccauguc ucaauacucc cguucuacgc gaucaaugcu uaaacggcga 2100

gauucuacau auggcccccu ucagacaccu guugguugug uccuaggacu uguuaauucc 2160

ucuuuguucg uagaggacug caaguugccu cucggucaau cucucugugc ucuuccugac 2220

acaccuagua cucucacacc ucgcagugug cgcucugugc caggugaaau gcgcuuggca 2280

uccauugcuu uuaaucaucc cauucagguu gaucaacuua auaguaguua uuuuaaauua 2340

aguauaccca cuaauuuuuc cuuuggugug acucaggagu acauucagac aaccauucag 2400

aaaguuacug uugauuguaa acaguacguu ugcaaugguu uccagaagug ugagcaauua 2460

cugcgcgagu auggccaguu uuguuccaaa auaaaccagg cucuccaugg ugccaauuua 2520

cgccaggaug auucuguacg uaauuuguuu gcgagcguga aaagcucuca aucaucuccu 2580

aucauaccag guuuuggagg ugacuuuaau uugacacuuc uagaaccugu uucuauaucu 2640

acuggcaguc guagugcacg uagugcuauu gaggauuugc uauuugacaa agucacuaua 2700

gcugauccug guuauaugca agguuacgau gauuguaugc agcaaggucc agcaucagcu 2760

cgugaucuua uuugugcuca auauguggcu gguuauaaag uauuaccucc ucuuauggau 2820

guuaauaugg aagccgcgua uacuucaucu uugcuuggca gcauagcagg uguuggcugg 2880

acugcuggcu uauccuccuu ugcugcuauu ccauuugcac agaguauyuu uuauagguua 2940

aacgguguug gcauuacuca acagguucuu ucagagaacc aaaagcuuau ugccaauaag 3000

uuuaaucagg cucugggagc uaugcaaaca ggcuucacua caacuaauga agcuuuucgg 3060

aagguucagg augcugugaa caacaaugca caggcucuau ccaaauuagc uagcgagcua 3120

ucuaauacuu uuggugcuau uuccgccucu auuggagaca ucauacaacg ucuugauguu 3180

cucgaacagg acgcccaaau agacagacuu auuaauggcc guuugacaac acuaaaugcu 3240

uuuguugcac agcagcuugu ucguuccgaa ucagcugcuc uuuccgcuca auuggcuaaa 3300

gauaaaguca augagugugu caaggcacaa uccaagcguu cuggauuuug cggucaaggc 3360

acacauauag uguccuuugu uguaaaugcc ccuaauggcc uuuacuuuau gcauguuggu 3420

uauuacccua gcaaccacau ugagguuguu ucugcuuaug gucuuugcga ugcagcuaac 3480

ccuacuaauu guauagcccc uguuaauggc uacuuuauua aaacuaauaa cacuaggauu 3540

guugaugagu ggucauauac uggcucgucc uucuaugcac cugagcccau caccucucuu 3600

aauacuaagu auguugcacc acaggugaca uaccaaaaca uuucuacuaa ccucccuccu 3660

ccucuucucg gcaauuccac cgggauugac uuccaagaug aguuggauga guuuuucaaa 3720

aauguuagca ccaguauacc uaauuuuggu ucucuaacac agauuaauac uacauuacuc 3780

gaucuuaccu acgagauguu gucucuucaa caaguuguua aagcccuuaa ugagucuuac 3840

auagaccuua aagagcuugg caauuauacu uauuacaaca aauggccgug guacauuugg 3900

cuugguuuca uugcugggcu uguugccuua gcucuaugcg ucuucuucau acugugcugc 3960

acugguugug gcacaaacug uaugggaaaa cuuaagugua aucguuguug ugauagauac 4020

gaggaauacg accucgagcc gcauaagguu cauguucacu aa 4062

<210> 66

<211> 4062

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 66

augauacacu caguguuucu acugauguuc uuguuaacac cuacagaaag uuacguugau 60

guagggccag auucuguuaa gucugcuugu auugagguug auauacaaca gacuuucuuu 120

gauaaaacuu ggccuaggcc aauugauguu ucuaaggcug acgguauuau auacccucaa 180

ggccguacau auucuaacau aacuaucacu uaucaagguc uuuuucccua ucagggagac 240

cauggugaua uguauguuua cucugcagga caugcuacag gcacaacucc acaaaaguug 300

uuuguagcua acuauucuca ggacgucaaa caguuugcua auggguuugu cguccguaua 360

ggagcagcug ccaauuccac uggcacuguu auuauuagcc caucuaccag cgcuacuaua 420

cgaaaaauuu acccugcuuu uaugcugggu ucuucaguug guaauuucuc agaugguaaa 480

augggccgcu ucuucaauca uacucuaguu cuuuugcccg auggaugugg cacuuuacuu 540

agagcuuuuu auuguauucu ggagccucgc ucuggaaauc auuguccugc uggcaauucc 600

uauacuucuu uugccacuua ucacacuccu gcaacagauu guucugaugg caauuacaau 660

cguaaugcca gucugaacuc uuuuaaggag uauuuuaauu uacguaacug caccuuuaug 720

uacacuuaua acauuaccga agaugagauu uuagaguggu uuggcauuac acaaacugcu 780

caagguguuc accucuucuc aucucgguau guugauuugu acggcggcaa uauguuucaa 840

uuugccaccu ugccuguuua ugauacuauu aaguauuauu cuaucauucc ucacaguauu 900

cguucuaucc aaagugauag aaaagcuugg gcugccuucu acguauauaa acuucaaccg 960

uuaacuuucc uguuggauuu uucuguugau gguuauauac gcagagcuau agacuguggu 1020

uuuaaugauu ugucacaacu ccacugcuca uaugaauccu ucgauguuga aucuggaguu 1080

uauucaguuu cgucuuucga agcaaaaccu ucuggcucag uuguggaaca ggcugaaggu 1140

guugaaugug auuuuucacc ucuucugucu ggcacaccuc cucagguuua uaauuucaag 1200

cguuugguuu uuaccaauug caauuauaau cuuaccaaau ugcuuucacu uuuuucugug 1260

aaugauuuua cuuguaguca aauaucucca gcagcaauug cuagcaacug uuauucuuca 1320

cugauuuugg auuacuuuuc auacccacuu aguaugaaau ccgaucucag uguuaguucu 1380

gcugguccaa uaucccaguu uaauuauaaa caguccuuuu cuaaucccac auguuugauu 1440

uuagcgacug uuccucauaa ccuuacuacu auuacuaagc cucuuaagua cagcuauauu 1500

aacaagugcu cucgucuucu uucugaugau cguacugaag uaccucaguu agugaacgcu 1560

aaucaauacu cacccugugu auccauuguc ccauccacug ugugggaaga cggugauuau 1620

uauaggaaac aacuaucucc acuugaaggu gguggcuggc uuguugcuag uggcucaacu 1680

guugccauga cugagcaauu acagaugggc uuugguauua caguucaaua ugguacagac 1740

accaauagug uuugccccaa gcuugaauuu gcuaaugaca caaaaauugc cucucaauua 1800

ggcaauugcg uggaauauuc ccucuauggu guuucgggcc gugguguuuu ucagaauugc 1860

acagcuguag guguucgaca gcagcgcuuu guuuaugaug cguaccagaa uuuaguuggc 1920

uauuauucug augauggcaa cuacuacugu uugcgugcuu guguuagugu uccuguuucu 1980

gucaucuaug auaaagaaac uaaaacccac gcuacucuau uugguagugu ugcaugugaa 2040

cacauuucuu cuaccauguc ucaauacucc cguucuacgc gaucaaugcu uaaacggcga 2100

gauucuacau auggcccccu ucagacaccu guugguugug uccuaggacu uguuaauucc 2160

ucuuuguucg uagaggacug caaguugccu cuuggucaau cucucugugc ucuuccugac 2220

acaccuagua cucucacacc ucgcagugug cgcucuguuc caggugaaau gcgcuuggca 2280

uccauugcuu uuaaucaucc uauucagguu gaucaacuua auaguaguua uuuuaaauua 2340

aguauaccca cuaauuuuuc cuuuggugug acucaggagu acauucagac aaccauucag 2400

aaaguuacug uugauuguaa acaguacguu ugcaaugguu uccagaagug ugagcaauua 2460

cugcgcgagu auggccaguu uuguuccaaa auaaaccagg cucuccaugg ugccaauuua 2520

cgccaggaug auucuguacg uaauuuguuu gcgagcguga aaagcucuca aucaucuccu 2580

aucauaccag guuuuggagg ugacuuuaau uugacacuuc uggaaccugu uucuauaucu 2640

acuggcaguc guagugcacg uagugcuauu gaggauuugc uauuugacaa agucacuaua 2700

gcugauccug guuauaugca agguuacgau gauugcaugc agcaaggucc agcaucagcu 2760

cgugaucuua uuugugcuca auauguggcu gguuacaaag uauuaccucc ucuuauggau 2820

guuaauaugg aagccgcgua uacuucaucu uugcuuggca gcauagcagg uguuggcugg 2880

acugcuggcu uauccuccuu ugcugcuauu ccauuugcac agaguaucuu uuauagguua 2940

aacgguguug gcauuacuca acagguucuu ucagagaacc aaaagcuuau ugccaauaag 3000

uuuaaucagg cucugggagc uaugcaaaca ggcuucacua caacuaauga agcuuuucag 3060

aagguucagg augcugugaa caacaaugca caggcucuau ccaaauuagc uagcgagcua 3120

ucuaauacuu uuggugcuau uuccgccucu auuggagaca ucauacaacg ucuugauguu 3180

cucgaacagg acgcccaaau agacagacuu auuaauggcc guuugacaac acuaaaugcu 3240

uuuguugcac agcagcuugu ucguuccgaa ucagcugcuc uuuccgcuca auuggcuaaa 3300

gauaaaguca augagugugu caaggcacaa uccaagcguu cuggauuuug cggucaaggc 3360

acacauauag uguccuuugu uguaaaugcc ccuaauggcc uuuacuucau gcauguuggu 3420

uauuacccua gcaaccacau ugagguuguu ucugcuuaug gucuuugcga ugcagcuaac 3480

ccuacuaauu guauagcccc uguuaauggc uacuuuauua aaacuaauaa cacuaggauu 3540

guugaugagu ggucauauac uggcucgucc uucuaugcac cugagcccau uaccucccuu 3600

aauacuaagu auguugcacc acaggugaca uaccaaaaca uuucuacuaa ccucccuccu 3660

ccucuucucg gcaauuccac cgggauugac uuccaagaug aguuggauga guuuuucaaa 3720

aauguuagca ccaguauacc uaauuuuggu ucccuaacac agauuaauac uacauuacuc 3780

gaucuuaccu acgagauguu gucucuucaa caaguuguua aagcccuuaa ugagucuuac 3840

auagaccuua aagagcuugg caauuauacu uauuacaaca aauggccgug guacauuugg 3900

cuugguuuca uugcugggcu uguugccuua gcucuaugcg ucuucuucau acugugcugc 3960

acugguugug gcacaaacug uaugggaaaa cuuaagugua aucguuguug ugauagauac 4020

gaggaauacg accucgagcc gcauaagguu cauguucacu aa 4062

<210> 67

<211> 1845

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 67

augauccacu ccguguuccu ccucauguuc cuguugaccc ccacugaguc agacugcaag 60

cucccgcugg gacagucccu gugugcgcug ccugacacuc cuagcacucu gaccccacgc 120

uccgugcggu cggugccugg cgaaaugcgg cuggccucca ucgccuucaa ucacccaauc 180

caaguggauc agcugaauag cucguauuuc aagcugucca uccccacgaa cuucucguuc 240

ggggucaccc aggaguacau ccagaccaca auucagaagg ucaccgucga uugcaagcaa 300

uacgugugca acggcuucca gaagugcgag cagcugcuga gagaauacgg gcaguuuugc 360

agcaagauca accaggcgcu gcauggagcu aacuugcgcc aggacgacuc cgugcgcaac 420

cucuuugccu cugugaaguc aucccagucc uccccaauca ucccgggauu cggaggggac 480

uucaaccuga cccuccugga gcccgugucg aucagcaccg guagcagauc ggcgcgcuca 540

gccauugaag aucuucuguu cgacaagguc accaucgccg auccgggcua caugcaggga 600

uacgacgacu guaugcagca gggaccagcc uccgcgaggg accucaucug cgcgcaauac 660

guggccgggu acaaagugcu gccuccucug auggauguga acauggaggc cgcuuauacu 720

ucgucccugc ucggcucuau cgccggcgug ggguggaccg ccggccuguc cuccuucgcc 780

gcuauccccu uugcacaauc cauuuucuac cggcucaacg gcgugggcau uacucaacaa 840

guccugucgg agaaccagaa guugaucgca aacaaguuca aucaggcccu gggggccaug 900

cagacuggau ucacuacgac uaacgaagcg uuccagaagg uccaggacgc ugugaacaac 960

aacgcccagg cgcucucaaa gcuggccucc gaacucagca acaccuucgg agccaucagc 1020

gcaucgaucg gugacauaau ucagcggcug gacgugcugg agcaggacgc ccagaucgac 1080

cgccucauca acggacggcu gaccaccuug aaugccuucg uggcacaaca gcugguccgg 1140

agcgaaucag cggcacuuuc cgcccaacuc gccaaggaca aagucaacga augcgugaag 1200

gcccagucca agagguccgg uuucugcggu caaggaaccc auauuguguc cuucgucgug 1260

aacgcgccca acggucugua cuuuaugcac gucggcuacu acccgagcaa ucauaucgaa 1320

gugguguccg ccuacggccu gugcgaugcc gcuaacccca cuaacuguau ugccccugug 1380

aacggauauu uuauuaagac caacaacacc cgcauugugg acgaaugguc auacaccggu 1440

ucguccuucu acgcgcccga gcccaucacu ucacugaaca ccaaauacgu ggcuccgcaa 1500

gugaccuacc agaacaucuc caccaauuug ccgccgccgc ugcucggaaa cagcaccgga 1560

auugauuucc aagaugaacu ggacgaauuc uucaagaacg uguccacuuc cauucccaac 1620

uucggaagcc ugacacagau caacaccacc cuucucgacc ugaccuacga gaugcugagc 1680

cuucaacaag uggucaaggc ccugaacgag agcuacaucg accugaagga gcugggcaac 1740

uauaccuacu acaacaagug gccggacaag auugaggaga uucugucgaa aaucuaccac 1800

auugaaaacg agaucgccag aaucaagaag cuuaucggcg aagcc 1845

<210> 68

<211> 4071

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 68

auggaaaccc cugcccagcu gcuguuccug cugcugcugu ggcugccuga uaccaccggc 60

agcuaugugg acgugggccc cgauagcgug aaguccgccu guaucgaagu ggacauccag 120

cagaccuuuu ucgacaagac cuggcccaga cccaucgacg uguccaaggc cgacggcauc 180

aucuauccac aaggccggac cuacagcaac aucaccauua ccuaccaggg ccuguuccca 240

uaucaaggcg accacggcga uauguacgug uacucugccg gccacgccac cggcaccaca 300

ccccagaaac uguucguggc caacuacagc caggacguga agcaguucgc caacggcuuc 360

gucgugcgga uuggcgccgc ugccaauagc accggcacag ugaucaucag ccccagcacc 420

agcgccacca uccggaagau cuaccccgcc uucaugcugg gcagcuccgu gggcaauuuc 480

agcgacggca agaugggccg guucuucaac cacacccugg ugcugcugcc cgauggcugu 540

ggcacacugc ugagagccuu cuacugcauc cuggaaccca gaagcggcaa ccacugcccu 600

gccggcaaua gcuacaccag cuucgccacc uaccacacac ccgccaccga uugcuccgac 660

ggcaacuaca accggaacgc cagccugaac agcuucaaag aguacuucaa ccugcggaac 720

ugcaccuuca uguacaccua caauaucacc gaggacgaga uccuggaaug guucggcauc 780

acccagaccg cccagggcgu gcaccuguuc agcagcagau acguggaccu guacggcggc 840

aacauguucc aguuugccac ccugcccgug uacgacacca ucaaguacua cagcaucauc 900

ccccacagca uccgguccau ccagagcgac agaaaagccu gggccgccuu cuacguguac 960

aagcugcagc cccugaccuu ccugcuggac uucagcgugg acggcuacau cagacgggcc 1020

aucgacugcg gcuucaacga ccugagccag cugcacugcu ccuacgagag cuucgacgug 1080

gaaagcggcg uguacagcgu guccagcuuc gaggccaagc cuagcggcag cgugguggaa 1140

caggcugagg gcguggaaug cgacuucagc ccucugcuga gcggcacccc uccccaggug 1200

uacaacuuca agcggcuggu guucaccaac ugcaauuaca accugaccaa gcugcugagc 1260

cuguucuccg ugaacgacuu caccuguagc cagaucagcc cugccgccau ugccagcaac 1320

ugcuacagca gccugauccu ggacuacuuc agcuaccccc ugagcaugaa guccgaucug 1380

agcguguccu ccgccggacc caucagccag uucaacuaca agcagagcuu cagcaacccu 1440

accugccuga uucuggccac cgugccccac aaucugacca ccaucaccaa gccccugaag 1500

uacagcuaca ucaacaagug cagcagacug cuguccgacg accggaccga agugccccag 1560

cucgugaacg ccaaccagua cagccccugc guguccaucg ugcccagcac cguggggag 1620

gacggcgacu acuacagaaa gcagcugagc ccccuggaag gcggcggaug gcugguggcu 1680

ucuggaagca caguggccau gaccgagcag cugcagaugg gcuuuggcau caccgugcag 1740

uacggcaccg acaccaacag cgugugcccc aagcuggaau ucgccaauga caccaagauc 1800

gccagccagc ugggaaacug cguggaauac ucccuguaug gcguguccgg acggggcgug 1860

uuccagaauu gcacagcagu gggagugcgg cagcagagau ucguguacga ugccuaccag 1920

aaccucgugg gcuacuacag cgacgacggc aauuacuacu gccugcgggc cugugugucc 1980

gugcccgugu ccgugaucua cgacaaagag acaaagaccc acgccacacu guucggcucc 2040

guggccugcg agcacaucag cuccaccaug agccaguacu cccgcuccac ccgguccaug 2100

cugaagcgga gagauagcac cuacggcccc cugcagacac cugugggaug ugugcugggc 2160

cucgugaaca gcucccuguu uguggaagau ugcaagcugc cccugggcca gagccugugu 2220

gcccugccag auaccccuag cacccugacc ccuagaagcg ugcgcucugu gcccggcgaa 2280

augcggcugg ccucuaucgc cuucaaucac cccauccagg uggaccagcu gaacuccagc 2340

uacuucaagc ugagcauccc caccaacuuc agcuucggcg ugacccagga guacauccag 2400

accacaaucc agaaagugac cguggacugc aagcaguacg ugugcaacgg cuuucagaag 2460

ugcgaacagc ugcugcgcga guacggccag uucugcagca agaucaacca ggcccugcac 2520

ggcgccaacc ugagacagga ugacagcgug cggaaccugu ucgccagcgu gaaaagcagc 2580

caguccagcc ccaucauccc uggcuucggc ggcgacuuua accugacccu gcuggaaccu 2640

guguccauca gcaccggcuc cagaagcgcc agauccgcca ucgaggaccu gcuguucgac 2700

aaagugacca uugccgaccc cggcuacaug cagggcuacg acgauugcau gcagcagggc 2760

ccagccagcg ccagggaucu gaucugugcc caguaugugg ccggcuacaa ggugcugccc 2820

ccccugaugg acgugaacau ggaagccgcc uacaccucca gccugcuggg cucuauugcu 2880

ggcgugggau ggacagccgg ccugucuagc uuugccgcca ucccuuucgc ccagagcauc 2940

uucuaccggc ugaacggcgu gggcaucaca caacaggugc ugagcgagaa ccagaagcug 3000

aucgccaaca aguuuaacca ggcacugggc gccaugcaga ccggcuucac caccaccaac 3060

gaggccuuca gaaaggugca ggacgccgug aacaacaacg cccaggcucu gagcaagcug 3120

gccuccgagc ugagcaauac cuucggcgcc aucagcgccu ccaucggcga caucauccag 3180

cggcuggacg ugcuggaaca ggacgcccag aucgaccggc ugaucaacgg cagacugacc 3240

acccugaacg ccuucguggc acagcagcuc gugcggagcg aaucugccgc ucugucugcu 3300

cagcuggcca aggacaaagu gaacgagugc gugaaggccc aguccaagcg gagcggcuuu 3360

uguggccagg gcacccacau cguguccuuc gucgugaaug cccccaacgg ccuguacuuu 3420

augcacgugg gcuauuaccc cagcaaccac aucgaggugg uguccgccua uggccugugc 3480

gacgccgcca auccuaccaa cuguaucgcc cccgugaacg gcuacuucau caagaccaac 3540

aacacccgga ucguggacga gugguccuac acaggcagca gcuucuacgc ccccgagccc 3600

aucaccuccc ugaacaccaa auacguggcc ccccaaguga cauaccagaa caucuccacc 3660

aaccugcccc cuccacugcu gggaaauucc accggcaucg acuuccagga cgagcuggac 3720

gaguucuuca agaacguguc caccuccauc cccaacuucg gcagccugac ccagaucaac 3780

accacucugc uggaccugac cuacgagaug cugucccugc aacaggucgu gaaagcccug 3840

aacgagagcu acaucgaccu gaaagagcug gggaacuaca ccuacuacaa caaguggccu 3900

ugguacauuu ggcugggcuu uaucgccggc cugguggccc uggcccugug cguguucuuc 3960

auccugugcu gcaccggcug cggcaccaau ugcaugggca agcugaaaug caaccggugc 4020

ugcgacagau acgaggaaua cgaccuggaa ccucacaaag ugcaugugca c 4071

<210> 69

<211> 1864

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 69

ucaagcuuuu ggacccucgu acagaagcua auacgacuca cuauagggaa auaagagaga 60

aaagaagagu aagaagaaau auaagagcca ccaugggucu caaggugaac gucucugccg 120

uauucauggc aguacuguua acucuccaaa cacccgccgg ucaaauucau uggggcaauc 180

ucucuaagau agggguagua ggaauaggaa gugcaagcua caaaguuaug acucguucca 240

gccaucaauc auuagucaua aaauuaaugc ccaauauaac ucuccucaau aacugcacga 300

ggguagagau ugcagaauac aggagacuac uaagaacagu uuuggaacca auuagggaug 360

cacuuaaugc aaugacccag aacauaaggc cgguucagag cguagcuuca aguaggagac 420

acaagagauu ugcgggagua guccuggcag gugcggcccu agguguugcc acagcugcuc 480

agauaacagc cggcauugca cuucaccggu ccaugcugaa cucucaggcc aucgacaauc 540

ugagagcgag ccuggaaacu acuaaucagg caauugaggc aaucagacaa gcagggcagg 600

agaugauauu ggcuguucag gguguccaag acuacaucaa uaaugagcug auaccgucua 660

ugaaccagcu aucuugugau cuaaucgguc agaagcucgg gcucaaauug cuuagauacu 720

auacagaaau ccugucauua uuuggcccca gccuacggga ccccauaucu gcggagauau 780

cuauccaggc uuugaguuau gcacuuggag gagauaucaa uaagguguua gaaaagcucg 840

gauacagugg aggcgauuua cuaggcaucu uagagagcag aggaauaaag gcucggauaa 900

cucacgucga cacagagucc uacuucauag uccucaguau agccuauccg acgcuguccg 960

agauuaaggg ggugauuguc caccggcuag agggggucuc guacaacaua ggcucucaag 1020

agugguauac cacugugccc aaguauguug caacccaagg guaccuuauc ucgaauuuug 1080

augagucauc auguacuuuc augccagagg ggacugugug cagccaaaau gccuuguacc 1140

cgaugagucc ucugcuccaa gaaugccucc ggggguccac caaguccugu gcucguacac 1200

ucguauccgg gucuuuuggg aaccgguuca uuuuaucaca agggaaccua auagccaauu 1260

gugcaucaau ucuuuguaag uguuacacaa cagguacgau uauuaaucaa gacccugaca 1320

agauccuaac auacauugcu gccgaucgcu gcccgguagu cgaggugaac ggcgugacca 1380

uccaagucgg gagcaggagg uauccagacg cuguguacuu gcacagaauu gaccucgguc 1440

cucccauauc auuggagagg uuggacguag ggacaaaucu ggggaaugca auugccaaau 1500

uggaggaugc caaggaauug uuggaaucau cggaccagau auugagaagu augaaagguu 1560

uaucgagcac uagcauaguc uacauccuga uugcagugug ucuuggaggg uugauaggga 1620

uccccacuuu aauauguugc ugcaggggge guuguaacaa aaagggagaa caaguuggua 1680

-

ugucaagacc aggccuaaag ccugaccuua caggaacauc aaaauccuau guaagaucgc 1740

uuugaugaua auaggcugga gccucggugg ccaagcuucu ugccccuugg gccucccccc 1800

agccccuccu ccccuuccug cacccguacc cccguggucu uugaauaaag ucugaguggg 1860

cggc 1864

<210> 70

<211> 1653

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 70

augggucuca aggugaacgu cucugccgua uucauggcag uacuguuaac ucuccaaaca 60

cccgccgguc aaauucauug gggcaaucuc ucuaagauag ggguaguagg aauaggaagu 120

gcaagcuaca aaguuaugac ucguuccagc caucaaucau uagucauaaa auuaaugccc 180

aauauaacuc uccucaauaa cugcacgagg guagagauug cagaauacag gagacuacua 240

agaacaguuu uggaaccaau uagggaugca cuuaaugcaa ugacccagaa cauaaggccg 300

guucagagcg uagcuucaag uaggagacac aagagauuug cgggaguagu ccuggcaggu 360

gcggcccuag guguugccac agcugcucag auaacagccg gcauugcacu ucaccggucc 420

augcugaacu cucaggccau cgacaaucug agagcgagcc uggaaacuac uaaucaggca 480

auugaggcaa ucagacaagc agggcaggag augauauugg cuguucaggg uguccaagac 540

uacaucaaua augagcugau accgucuaug aaccagcuau cuugugaucu aaucggucag 600

aagcucgggc ucaaauugcu uagauacuau acagaaaucc ugucauuauu uggccccagc 660

cuacgggacc ccauaucugc ggagauaucu auccaggcuu ugaguuaugc acuuggagga 720

gauaucaaua agguguuaga aaagcucgga uacaguggag gcgauuuacu aggcaucuua 780

gagagcagag gaauaaaggc ucggauaacu cacgucgaca cagaguccua cuucauaguc 840

cucaguauag ccuauccgac gcuguccgag auuaaggggg ugauugucca ccggcuagag 900

ggggucucgu acaacauagg cucucaagag ugguauacca cugugcccaa guauguugca 960

acccaagggu accuuaucuc gaauuuugau gagucaucau guacuuucau gccagagggg 1020

acugugugca gccaaaaugc cuuguacccg augaguccuc ugcuccaaga augccuccgg 1080

ggguccacca aguccugugc ucguacacuc guauccgggu cuuuugggaa ccgguucauu 1140

uuaucacaag ggaaccuaau agccaauugu gcaucaauuc uuuguaagug uuacacaaca 1200

gguacgauua uuaaucaaga cccugacaag auccuaacau acauugcugc cgaucgcugc 1260

ccgguagucg aggugaacgg cgugaccauc caagucggga gcaggaggua uccagacgcu 1320

guguacuugc acagaauuga ccucgguccu cccauaucau uggagagguu ggacguaggg 1380

acaaaucugg ggaaugcaau ugccaaauug gaggaugcca aggaauuguu ggaaucaucg 1440

gaccagauau ugagaaguau gaaagguuua ucgagcacua gcauagucua cauccugauu 1500

gcaguguguc uuggaggguu gauagggauc cccacuuuaa uauguugcug caggggggcgu 1560

uguaacaaaa agggagaaca aguugguaug ucaagaccag gccuaaagcc ugaccuuaca 1620

ggaacaucaa aauccuaugu aagaucgcuu uga 1653

<210> 71

<211> 1925

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 71

ggggaaauaa gagagaaaag aagaguaaga agaaauauaa gagccaccau gggucucaag 60

gugaacgucu cugccguauu cauggcagua cuguuaacuc uccaaacacc cgccggucaa 120

auucauuggg gcaaucucuc uaagauaggg guaguaggaa uaggaagugc aagcuacaaa 180

guuaugacuc guuccagcca ucaaucauua gucauaaaau uaaugcccaa uauaacucuc 240

cucaauaacu gcacgagggu agagauugca gaauacagga gacuacuaag aacaguuuug 300

gaaccaauua gggaugcacu uaaugcaaug acccagaaca uaaggccggu ucagagcgua 360

gcuucaagua ggagacacaa gagauuugcg ggaguagucc uggcaggugc ggcccuaggu 420

guugccacag cugcucagau aacagccggc auugcacuuc accgguccau gcugaacucu 480

caggccaucg acaaucugag agcgagccug gaaacuacua aucaggcaau ugaggcaauc 540

agacaagcag ggcaggagau gauauuggcu guucagggug uccaagacua caucaauaau 600

gagcugauac cgucuaugaa ccagcuaucu ugugaucuaa ucggucagaa gcucgggcuc 660

aaauugcuua gauacuauac agaaauccug ucauuauuug gccccagccu acgggacccc 720

auaucugcgg agauaucuau ccaggcuuug aguuaugcac uuggaggaga uaucaauaag 780

guguuagaaa agcucggaua caguggaggc gauuuacuag gcaucuuaga gagcagagga 840

auaaaggcuc ggauaacuca cgucgacaca gaguccuacu ucauaguccu caguauagcc 900

uauccgacgc uguccgagau uaaggggugg auuguccacc ggcuagaggg ggucucguac 960

aacauaggcu cucaagagug guauaccacu gugcccaagu auguugcaac ccaaggguac 1020

cuuaucucga auuuugauga gucaucaugu acuuucaugc cagaggggac ugugugcagc 1080

caaaaugccu uguacccgau gaguccucug cuccaagaau gccuccgggg guccaccaag 1140

uccugugcuc guacacucgu auccgggucu uuugggaacc gguucauuuu aucacaaggg 1200

aaccuaauag ccaauugugc aucaauucuu uguaaguguu acacaacagg uacgauuauu 1260

aaucaagacc cugacaagau ccuaacauac auugcugccg aucgcugccc gguagucgag 1320

gugaacggcg ugaccaucca agucgggagc aggagguauc cagacgcugu guacuugcac 1380

agaauugacc ucgguccucc cauaucauug gagagguugg acguagggac aaaucugggg 1440

aaugcaauug ccaaauugga ggaugccaag gaauuguugg aaucaucgga ccagauauug 1500

agaaguauga aagguuuauc gagcacuagc auagucuaca uccugauugc agugugucuu 1560

ggaggguuga uagggauccc cacuuuaaua uguugcugca gggggcguug uaacaaaaag 1620

ggagaacaag uugguauguc aagaccaggc cuaaagccug accuuacagg aacaucaaaa 1680

uccuauguaa gaucgcuuug augauaauag gcuggagccu cgguggccaa gcuucuugcc 1740

ccuugggccu ccccccagcc ccuccucccc uuccugcacc cguacccccg uggucuuuga 1800

auaaagucug agugggcggc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

ucuag 1925

<210> 72

<211> 1864

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 72

ucaagcuuuu ggacccucgu acagaagcua auacgacuca cuauagggaa auaagagaga 60

aaagaagagu aagaagaaau auaagagcca ccaugggucu caaggugaac gucucuguca 120

uauucauggc aguacuguua acucuucaaa cacccaccgg ucaaauccau uggggcaauc 180

ucucuaagau agggguggua gggguaggaa gugcaagcua caaaguuaug acucguucca 240

gccaucaauc auuagucaua aaguuaaugc ccaauauaac ucuccucaac aauugcacga 300

ggguagggau ugcagaauac aggagacuac ugagaacagu ucuggaacca auuagagaug 360

cacuuaaugc aaugacccag aauauaagac cgguucagag uguagcuuca aguaggagac 420

acaagagauu ugcgggaguu guccuggcag gugcggcccu aggcguugcc acagcugcuc 480

aaauaacagc cgguauugca cuucaccagu ccaugcugaa cucucaagcc aucgacaauc 540

ugagagcgag ccuagaaacu acuaaucagg caauugaggc aaucagacaa gcagggcagg 600

agaugauauu ggcuguucag gguguccaag acuacaucaa uaaugagcug auaccgucua 660

ugaaucaacu aucuugugau uuaaucggcc agaagcuagg gcucaaauug cucagauacu 720

auacagaaau ccugucauua uuuggcccca gcuuacggga ccccauaucu gcggagauau 780

cuauccaggc uuugagcuau gcgcuuggag gagauaucaa uaagguguug gaaaagcucg 840

gauacagugg aggugaucua cugggcaucu uagagagcag aggaauaaag gcccggauaa 900

cucacgucga cacagagucc uacuucauug uacucaguau agccuauccg acgcuauccg 960

agauuaaggg ggugauuguc caccggcuag agggggucuc guacaacaua ggcucucaag 1020

agugguauac cacugugccc aaguauguug caacccaagg guaccuuauc ucgaauuuug 1080

augagucauc augcacuuuc augccagagg ggacugugug cagccagaau gccuuguacc 1140

cgaugagucc ucugcuccaa gaaugccucc ggggguccac uaaguccugu gcucguacac 1200

ucguauccgg gucuuucggg aaccgguuca uuuuaucaca ggggaaccua auagccaauu 1260

gugcaucaau ccuuugcaag uguuacacaa caggaacaau cauuaaucaa gacccugaca 1320

agauccuaac auacauugcu gccgaucacu gcccgguggu cgaggugaau ggcgugacca 1380

uccaagucgg gagcaggagg uauccggacg cuguguacuu gcacaggauu gaccucgguc 1440

cucccauauc uuuggagagg uuggacguag ggacaaaucu ggggaaugca auugcuaagu 1500

uggaggaugc caaggaauug uuggagucau cggaccagau auugaggagu augaaagguu 1560

uaucgagcac uaguauaguu uacauccuga uugcagugug ucuuggagga uugauaggga 1620

uccccgcuuu aauauguugc ugcagggggc guuguaacaa gaagggagaa caaguuggua 1680

ugucaagacc aggccuaaag ccugaucuua caggaacauc aaaauccuau guaaggucac 1740

ucugaugaua auaggcugga gccucggugg ccaagcuucu ugccccuugg gccucccccc 1800

agccccuccu ccccuuccug cacccguacc cccguggucu uugaauaaag ucugaguggg 1860

cggc 1864

<210> 73

<211> 1653

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 73

augggucuca aggugaacgu cucugucaua uucauggcag uacuguuaac ucuucaaaca 60

cccaccgguc aaauccauug gggcaaucuc ucuaagauag gggugguagg gguaggaagu 120

gcaagcuaca aaguuaugac ucguuccagc caucaaucau uagucauaaa guuaaugccc 180

aauauaacuc uccucaacaa uugcacgagg guagggauug cagaauacag gagacuacug 240

agaacaguuc uggaaccaau uagagaugca cuuaaugcaa ugacccagaa uauaagaccg 300

guucagagug uagcuucaag uaggagacac aagagauuug cgggaguugu ccuggcaggu 360

gcggcccuag gcguugccac agcugcucaa auaacagccg guauugcacu ucaccagucc 420

augcugaacu cucaagccau cgacaaucug agagcgagcc uagaaacuac uaaucaggca 480

auugaggcaa ucagacaagc agggcaggag augauauugg cuguucaggg uguccaagac 540

uacaucaaua augagcugau accgucuaug aaucaacuau cuugugauuu aaucggccag 600

aagcuagggc ucaaauugcu cagauacuau acagaaaucc ugucauuauu uggccccagc 660

uuacgggacc ccauaucugc ggagauaucu auccaggcuu ugagcuaugc gcuuggagga 720

gauaucaaua agguguugga aaagcucgga uacaguggag gugaucuacu gggcaucuua 780

gagagcagag gaauaaaggc ccggauaacu cacgucgaca cagaguccua cuucauugua 840

cucaguauag ccuauccgac gcuauccgag auuaaggggg ugauugucca ccggcuagag 900

ggggucucgu acaacauagg cucucaagag ugguauacca cugugcccaa guauguugca 960

acccaagggu accuuaucuc gaauuuugau gagucaucau gcacuuucau gccagagggg 1020

acugugugca gccagaaugc cuuguacccg augaguccuc ugcuccaaga augccuccgg 1080

ggguccacua aguccugugc ucguacacuc guauccgggu cuuucgggaa ccgguucauu 1140

uuaucacagg ggaaccuaau agccaauugu gcaucaaucc uuugcaagug uuacacaaca 1200

ggaacaauca uuaaucaaga cccugacaag auccuaacau acauugcugc cgaucacugc 1260

ccgguggucg aggugaaugg cgugaccauc caagucggga gcaggaggua uccggacgcu 1320

guguacuugc acaggauuga ccucgguccu cccauaucuu uggagagguu ggacguaggg 1380

acaaaucugg ggaaugcaau ugcuaaguug gaggaugcca aggaauuguu ggagucaucg 1440

gaccagauau ugaggaguau gaaagguuua ucgagcacua guauaguuua cauccugauu 1500

gcaguguguc uuggaggauu gauagggauc cccgcuuuaa uauguugcug caggggggcgu 1560

uguaacaaga agggagaaca aguugguaug ucaagaccag gccuaaagcc ugaucuuaca 1620

ggaacaucaa aauccuaugu aaggucacuc uga 1653

<210> 74

<211> 1925

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 74

ggggaaauaa gagagaaaag aagaguaaga agaaauauaa gagccaccau gggucucaag 60

gugaacgucu cugucauauu cauggcagua cuguuaacuc uucaaacacc caccggucaa 120

auccauuggg gcaaucucuc uaagauaggg gugguagggg uaggaagugc aagcuacaaa 180

guuaugacuc guuccagcca ucaaucauua gucauaaagu uaaugcccaa uauaacucuc 240

cucaacaauu gcacgagggu agggauugca gaauacagga gacuacugag aacaguucug 300

gaaccaauua gagaugcacu uaaugcaaug acccagaaua uaagaccggu ucagagugua 360

gcuucaagua ggagacacaa gagauuugcg ggaguugucc uggcaggugc ggcccuaggc 420

guugccacag cugcucaaau aacagccggu auugcacuuc accaguccau gcugaacucu 480

caagccaucg acaaucugag agcgagccua gaaacuacua aucaggcaau ugaggcaauc 540

agacaagcag ggcaggagau gauauuggcu guucagggug uccaagacua caucaauaau 600

gagcugauac cgucuaugaa ucaacuaucu ugugauuuaa ucggccagaa gcuagggcuc 660

aaauugcuca gauacuauac agaaauccug ucauuauuug gccccagcuu acgggacccc 720

auaucugcgg agauaucuau ccaggcuuug agcuaugcgc uuggaggaga uaucaauaag 780

guguuggaaa agcucggaua caguggaggu gaucuacugg gcaucuuaga gagcagagga 840

auaaaggccc ggauaacuca cgucgacaca gaguccuacu ucauuguacu caguauagcc 900

uauccgacgc uauccgagau uaaggggugg auuguccacc ggcuagaggg ggucucguac 960

aacauaggcu cucaagagug guauaccacu gugcccaagu auguugcaac ccaaggguac 1020

cuuaucucga auuuugauga gucaucaugc acuuucaugc cagaggggac ugugugcagc 1080

cagaaugccu uguacccgau gaguccucug cuccaagaau gccuccgggg guccacuaag 1140

uccugugcuc guacacucgu auccgggucu uucgggaacc gguucauuuu aucacagggg 1200

aaccuaauag ccaauugugc aucaauccuu ugcaaguguu acacaacagg aacaaucauu 1260

aaucaagacc cugacaagau ccuaacauac auugcugccg aucacugccc gguggucgag 1320

gugaauggcg ugaccaucca agucgggagc aggagguauc cggacgcugu guacuugcac 1380

aggauugacc ucgguccucc cauaucuuug gagagguugg acguagggac aaaucugggg 1440

aaugcaauug cuaaguugga ggaugccaag gaauuguugg agucaucgga ccagauauug 1500

aggaguauga aagguuuauc gagcacuagu auaguuuaca uccugauugc agugugucuu 1560

ggaggauuga uagggauccc cgcuuuaaua uguugcugca gggggcguug uaacaagaag 1620

ggagaacaag uugguauguc aagaccaggc cuaaagccug aucuuacagg aacaucaaaa 1680

uccuauguaa ggucacucug augauaauag gcuggagccu cgguggccaa gcuucuugcc 1740

ccuugggccu ccccccagcc ccuccucccc uuccugcacc cguacccccg uggucuuuga 1800

auaaagucug agugggcggc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

ucuag 1925

<210> 75

<211> 2065

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 75

ucaagcuuuu ggacccucgu acagaagcua auacgacuca cuauagggaa auaagagaga 60

aaagaagagu aagaagaaau auaagagcca ccaugucacc gcaacgagac cggauaaaug 120

ccuucuacaa agauaacccu uaucccaagg gaaguaggau aguuauuaac agagaacauc 180

uuaugauuga cagacccuau guucugcugg cuguucuguu cgucauguuu cugagcuuga 240

ucggauugcu ggcaauugca ggcauuagac uucaucgggc agccaucuac accgcggaga 300

uccauaaaag ccucaguacc aaucuggaug ugacuaacuc caucgagcau caggucaagg 360

acgugcugac accacucuuu aaaaucaucg gggaugaagu gggccugaga acaccucaga 420

gauucacuga ccuagugaaa uucaucucgg acaagauuaa auuccuuaau ccggauaggg 480

aguacgacuu cagagaucuc acuuggugca ucaacccgcc agagaggauc aaacuagauu 540

augaucaaua cugugcagau guggcugcug aagagcucau gaaugcauug gugaacucaa 600

cucuacugga gaccagaaca accacucagu uccuagcugu cucaaaggga aacugcucag 660

ggcccacuac aaucagaggu caauucucaa acaugucgcu guccuuguug gacuuguacu 720

uaggucgagg uuacaaugug ucaucuauag ucacuaugac aucccaggga auguaugggg 780

gaaccuaccu aguugaaaag ccuaaucuga acagcaaagg gucagaguug ucacaacuga 840

gcauguaccg aguguuugaa guagguguga ucagaaaccc ggguuugggg gcuccggugu 900

uccauaugac aaacuauuuu gagcaaccag ucaguaaugg ucucggcaac uguauggugg 960

cuuuggggga gcucaaacuc gcagcccuuu gucacgggga cgauucuauc auaauucccu 1020

aucagggauc agggaaaggu gucagcuucc agcucgucaa gcuggguguc uggaaauccc 1080

caaccgacau gcaauccugg gucccccuau caacggauga uccaguggua gacaggcuuu 1140

accucucauc ucacagaggu gucaucgcug acaaucaagc aaaaugggcu gucccgacaa 1200

cacgaacaga ugacaaguug cgaauggaga caugcuucca gcaggcgugu aaagguaaaa 1260

uccaagcacu cugcgagaau cccgaguggg uaccauugaa ggauaacagg auuccuucau 1320

acgggguccu gucuguugau cugagucuga cgguugagcu uaaaaucaaa auugcuucgg 1380

gauucgggcc auugaucaca cacggcucag ggauggaccu auacaaaucc aacugcaaca 1440

auguguauug gcugacuauu ccgccaauga gaaaucuagc cuuaggcgua aucaacacau 1500

uggaguggau accgagauuc aagguuaguc ccaaccucuu cacuguccca auuaaggaag 1560

caggcgaaga cugccaugcc ccaacauacc uaccugcgga gguggacggu gaugucaaac 1620

ucaguuccaa ccuggugauu cuaccugguc aagaucucca auauguuuug gcaaccuacg 1680

auaccuccag gguugagcau gcuguggguu auuacguuua cagcccaagc cgcucauuuu 1740

cuuacuuuua uccuuuuagg uugccuauaa aggggguccc aaucgaacua caaguggaau 1800

gcuucacaug ggaucaaaaa cucuggugcc gucacuucug ugugcuugcg gacucagaau 1860

ccgguggacu uaucacucac ucugggaugg ugggcauggg agucagcugc acagcuaccc 1920

gggaagaugg aaccaaucgc agauaaugau aauaggcugg agccucggug gccaagcuuc 1980

uugccccuug ggccucccca cagccccucc uccccuuccu gcacccguac ccccgugguc 2040

uuugaauaaa gucugagugg gcggc 2065

<210> 76

<211> 1854

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 76

augucaccgc aacgagaccg gauaaaugcc uucuacaaag auaacccuua ucccaaggga 60

aguaggauag uuauuaacag agaacaucuu augauugaca gacccuaugu ucugcuggcu 120

guucuguucg ucauguuucu gagcuugauc ggauugcugg caauugcagg cauuagacuu 180

caucgggcag ccaucuacac cgcggagauc cauaaaagcc ucaguaccaa ucuggaugug 240

acuaacucca ucgagcauca ggucaaggac gugcugacac cacucuuuaa aaucaucggg 300

gaugaagugg gccugagaac accucagaga uucacugacc uagugaaauu caucucggac 360

aagauuaaau uccuuaaucc ggauagggag uacgacuuca gagaucucac uuggugcauc 420

aacccgccag agaggaucaa acuagauuau gaucaauacu gugcagaugu ggcugcugaa 480

gagcucauga augcauuggu gaacucaacu cuacuggaga ccagaacaac cacucaguuc 540

cuagcugucu caaagggaaa cugcucaggg cccacuacaa ucagagguca auucucaaac 600

augucgcugu ccuuguugga cuuguacuua ggucgagguu acaauguguc aucuauaguc 660

acuaugacau cccagggaau guaugggga accuaccuag uugaaaagcc uaaucugaac 720

agcaaagggu cagaguuguc acaacugagc auguaccgag uguuugaagu aggugugauc 780

agaaacccgg guuuggggc uccgguguuc cauaugacaa acuauuuuga gcaaccaguc 840

aguaaugguc ucggcaacug uaugguggcu uuggggggagc ucaaacucgc agcccuuugu 900

cacggggacg auucuaucau aauucccuau cagggaucag ggaaaggugu cagcuuccag 960

cucgucaagc ugggugucug gaaaucccca accgacaugc aauccugggu ccccuuauca 1020

acggaugauc caguggguaga caggcuuuac cucucaucuc acagaggugu caucgcugac 1080

aaucaagcaa aaugggcugu cccgacaaca cgaacagaug acaaguugcg aauggagaca 1140

ugcuuccagc aggcguguaa agguaaaauc caagcacucu gcgagaaucc cgaguggggua 1200

ccauugaagg auaacaggau uccuucauac gggguccugu cuguugaucu gagucugacg 1260

guugagcuua aaaucaaaau ugcuucggga uucgggccau ugaucacaca cggcucaggg 1320

auggaccuau acaaauccaa cugcaacaau guguauuggc ugacuauucc gccaaugaga 1380

aaucuagccu uaggcguaau caacacauug gaguggauac cgagauucaa gguuagucccc 1440

aaccucuuca cugucccaau uaaggaagca ggcgaagacu gccaugcccc aacauaccua 1500

ccugcggagg uggacgguga ugucaaacuc aguuccaacc uggugauucu accuggucaa 1560

gaucuccaau auguuuuggc aaccuacgau accuccaggg uugagcaugc uguggguuau 1620

uacguuuaca gcccaagccg cucauuuucu uacuuuuauc cuuuuagguu gccuauaaag 1680

ggggucccaa ucgaacuaca aguggaaugc uucacauggg aucaaaaacu cuggugccgu 1740

cacuucugug ugcuugcgga cucagaaucc gguggacuua ucacucacuc ugggauggug 1800

ggcaugggag ucagcugcac agcuacccgg gaagauggaa ccaaucgcag auaa 1854

<210> 77

<211> 2126

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 77

ggggaaauaa gagagaaaag aagaguaaga agaaauauaa gagccaccau gucaccgcaa 60

cgagaccgga uaaaugccuu cuacaaagau aacccuuauc ccaagggaag uaggauaguu 120

auuaacagag aacaucuuau gauugacaga cccuauguuc ugcuggcugu ucuguucguc 180

auguuucuga gcuugaucgg auugcuggca auugcaggca uuagacuuca ucgggcagcc 240

aucuacaccg cggagaucca uaaaagccuc aguaccaauc uggaugugac uaacuccauc 300

gagcaucagg ucaaggacgu gcugacacca cucuuuaaaa ucaucgggga ugaagugggc 360

cugagaacac cucagagauu cacugaccua gugaaauuca ucucggacaa gauuaaauuc 420

cuuaauccgg auagggagua cgacuucaga gaucucacuu ggugcaucaa cccgccagag 480

aggaucaaac uagauuauga ucaauacugu gcagaugugg cugcugaaga gcucaugaau 540

gcauugguga acucaacucu acuggagacc agaacaacca cucaguuccu agcugucuca 600

aagggaaacu gcucagggcc cacuacaauc agaggucaau ucucaaacau gucgcugucc 660

uuguuggacu uguacuuagg ucgagguuac aaugugucau cuauagucac uaugacaucc 720

cagggaaugu auggggggaac cuaccuaguu gaaaagccua aucugaacag caaaggguca 780

gaguugucac aacugagcau guaccgagug uuugaaguag gugugaucag aaacccgggu 840

uuggggggcuc cgguguucca uaugacaaac uauuuugagc aaccagucag uaaugguc uc 900

ggcaacugua ugguggcuuu gggggagcuc aaacucgcag cccuuuguca cggggacgau 960

ucuaucauaa uucccuauca gggaucaggg aaagguguca gcuuccagcu cgucaagcug 1020

ggugucugga aaucccccaac cgacaugcaa uccugggucc ccuuaucaac ggaugaucca 1080

gugguagaca ggcuuuaccu cucaucucac agagguguca ucgcugacaa ucaagcaaaa 1140

ugggcugucc cgacaacacg aacagaugac aaguugcgaa uggagacaug cuuccagcag 1200

gcguguaaag guaaaaucca agcacucugc gagaaucccg agueggguacc auugaaggau 1260

aacaggauuc cuucauacgg gguccugucu guugaucuga gucugacggu ugagcuuaaa 1320

aucaaaauug cuucgggauu cgggccauug aucacacacg gcucagggau ggaccuauac 1380

aaauccaacu gcaacaaugu guauuggcug acuauuccgc caaugagaaa ucuagccuua 1440

ggcguaauca acacauugga guggauaccg agauucaagg uuagucccaa ccucuucacu 1500

gucccaauua aggaagcagg cgaagacugc caugccccaa cauaccuacc ugcggaggug 1560

gacggugaug ucaaacucag uuccaaccug gugauucuac cuggucaaga ucuccaauau 1620

guuuuggcaa ccuacgauac cuccaggguu gagcaugcug ugguuuauua cguuuacagc 1680

ccaagccgcu cauuuucuua cuuuuauccu uuuagguugc cuauaaaggg ggucccaauc 1740

gaacuacaag uggaaugcuu cacaugggau caaaaacucu ggugccguca cuucugugug 1800

cuugcggacu cagaauccgg uggacuuauc acucacucug ggaugguggg caugggaguc 1860

agcugcacag cuacccggga agauggaacc aaucgcagau aaugauaaua ggcuggagcc 1920

ucgguggcca agcuucuugc cccuugggcc ucccccccagc cccuccuccc cuuccugcac 1980

ccguaccccc guggucuuug aauaaagucu gaguggggcgg caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aucuag 2126

<210> 78

<211> 2065

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 78

ucaagcuuuu ggacccucgu acagaagcua auacgacuca cuauagggaa auaagagaga 60

aaagaagagu aagaagaaau auaagagcca ccaugucacc acaacgagac cggauaaaug 120

ccuucuacaa agacaacccc cauccuaagg gaaguaggau aguuauuaac agagaacauc 180

uuaugauuga uagaccuuau guuuugcugg cuguucuauu cgucauguuu cugagcuuga 240

ucggguugcu agccauugca ggcauuagac uucaucgggc agccaucuac accgcagaga 300

uccauaaaag ccucagcacc aaucuggaug uaacuaacuc aaucgagcau cagguuaagg 360

acgugcugac accacucuuc aagaucaucg gugaugaagu gggcuugagg acaccucaga 420

gauucacuga ccuagugaag uucaucucug acaagauuaa auuccuuaau ccggacaggg 480

aauacgacuu cagagaucuc acuuggugua ucaacccgcc agagagaauc aaauuggauu 540

augaucaaua cugugcagau guggcugcug aagaacucau gaaugcauug gugaacucaa 600

cucuacugga gaccagggca accaaucagu uccuagcugu cucaaaggga aacugcucag 660

ggcccacuac aaucagaggc caauucucaa acaugucgcu gucccuguug gacuuguauu 720

uaagucgagg uuacaaugug ucaucuauag ucacuaugac aucccaggga auguacgggg 780

gaacuuaccu aguggaaaag ccuaaucuga gcagcaaagg gucagaguug ucacaacuga 840

gcaugcaccg aguguuugaa guagguguua ucagaaaucc ggguuugggg gcuccgguau 900

uccauaugac aaacuaucuu gagcaaccag ucaguaauga uuucagcaac ugcauggugg 960

cuuuggggga gcucaaguuc gcagcccucu gucacaggga agauucuauc acaauucccu 1020

aucagggauc agggaaaggu gucagcuucc agcuugucaa gcuagguguc uggaaauccc 1080

caaccgacau gcaauccugg gucccccuau caacggauga uccagugaua gacaggcuuu 1140

accucucauc ucacagaggc guuaucgcug acaaucaagc aaaaugggcu gucccgacaa 1200

cacggacaga ugacaaguug cgaauggaga caugcuucca gcaggcgugu aaggguaaaa 1260

uccaagcacu uugcgagaau cccgagugga caccauugaa ggauaacagg auuccuucau 1320

acggggucuu gucuguugau cugagucuga caguugagcu uaaaaucaaa auuguuucag 1380

gauucgggcc auugaucaca cacgguucag ggauggaccu auacaaaucc aaccacaaca 1440

auauguauug gcugacuauc ccgccaauga agaaccuggc cuuaggugua aucaacacau 1500

uggaguggau accgagauuc aagguuaguc ccaaccucuu cacuguucca auuaaggaag 1560

caggcgagga cugccaugcc ccaacauacc uaccugcgga gguggauggu gaugucaaac 1620

ucaguuccaa ucuggugauu cuaccugguc aagaucucca auauguucug gcaaccuacg 1680

auacuuccag aguugaacau gcuguaguuu auuacguuua cagcccaagc cgcucauuuu 1740

cuuacuuuua uccuuuuagg uugccuguaa gggggguccc cauugaauua caaguggaau 1800

gcuucacaug ggaccaaaaa cucuggugcc gucacuucug ugugcuugcg gacucagaau 1860

cugguggaca uaucacucac ucugggaugg ugggcauggg agucagcugc acagccacuc 1920

gggaagaugg aaccagccgc agauagugau aauaggcugg agccucggug gccaagcuuc 1980

uugccccuug ggccuccccc cagccccucc uccccuuccu gcacccguac ccccgugguc 2040

uuugaauaaa gucugagugg gcggc 2065

<210> 79

<211> 1854

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 79

augucaccac aacgagaccg gauaaaugcc uucuacaaag acaaccccca uccuaaggga 60

aguaggauag uuauuaacag agaacaucuu augauugaua gaccuuaugu uuugcuggcu 120

guucuauucg ucauguuucu gagcuugauc ggguugcuag ccauugcagg cauuagacuu 180

caucgggcag ccaucuacac cgcagagauc cauaaaagcc ucagcaccaa ucuggaugua 240

acuaacucaa ucgagcauca gguuaaggac gugcugacac cacucuucaa gaucaucggu 300

gaugaagugg gcuugaggac accucagaga uucacugacc uagugaaguu caucucugac 360

aagauuaaau uccuuaaucc ggacagggaa uacgacuuca gagaucucac uugguguauc 420

aacccgccag agagaaucaa auuggauuau gaucaauacu gugcagaugu ggcugcugaa 480

gaacucauga augcauuggu gaacucaacu cuacuggaga ccagggcaac caaucaguuc 540

cuagcugucu caaagggaaa cugcucaggg cccacuacaa ucagaggcca auucucaaac 600

augucgcugu cccuguugga cuuguauuua agucgagguu acaaauguguc aucuauaguc 660

acuaugacau cccagggaau guacgggggga acuuaccuag uggaaaagcc uaaucugagc 720

agcaaagggu cagaguuguc acaacugagc augcaccgag uguuugaagu agguguuauc 780

agaaauccgg guuuggggggc uccgguauuc cauaugacaa acuaucuuga gcaaccaguc 840

aguaaugauu ucagcaacug caugguggcu uuggggggagc ucaaguucgc agcccucugu 900

cacagggaag auucuaucac aauucccuau cagggaucag ggaaaggugu cagcuuccag 960

cuugucaagc uaggugucug gaaaucccca accgacaugc aauccugggu cccccuauca 1020

acggaugauc cagugauaga caggcuuuac cucucaucuc acagaggcgu uaucgcugac 1080

aaucaagcaa aaugggcugu cccgacaaca cggacagaug acaaguugcg aauggagaca 1140

ugcuuccagc aggcguguaa ggguaaaauc caagcacuuu gcgagaaucc cgaguggaca 1200

ccauugaagg auaacaggau uccuucauac ggggucuugu cuguugaucu gagucugaca 1260

guugagcuua aaaucaaaau uguuucagga uucgggccau ugaucacaca cgguucaggg 1320

auggaccuau acaaauccaa ccacaacaau auguauuggc ugacuauccc gccaaugaag 1380

aaccuggccu uagguguaau caacacauug gaguggauac cgagauucaa gguuagucCC 1440

aaccucuuca cuguuccaau uaaggaagca ggcgaggacu gccaugcccc aacauaccua 1500

ccugcggagg uggaugguga ugucaaacuc aguuccaauc uggugauucu accuggucaa 1560

gaucuccaau auguucuggc aaccuacgau acuuccagag uugaacaugc uguaguuuau 1620

uacguuuaca gcccaagccg cucauuuucu uacuuuuauc cuuuuagguu gccuguaagg 1680

gggguccCca uugaauuaca aguggaaugc uucacauggg accaaaaacu cuggugccgu 1740

cacuucugug ugcuugcgga cucagaaucu gguggacaua ucacucacuc ugggauggug 1800

ggcaugggag ucagcugcac agccacucgg gaagauggaa ccagccgcag auag 1854

<210> 80

<211> 2126

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 80

ggggaaauaa gagagaaaag aagaguaaga agaaauauaa gagccaccau gucaccacaa 60

cgagaccgga uaaaugccuu cuacaaagac aacccccauc cuaagggaag uaggauaguu 120

auuaacagag aacaucuuau gauugauaga ccuuauguuu ugcuggcugu ucuauucguc 180

auguuucuga gcuugaucgg guugcuagcc auugcaggca uuagacuuca ucgggcagcc 240

aucuacaccg cagagaucca uaaaagccuc agcaccaauc uggauguaac uaacucaauc 300

gagcaucagg uuaaggacgu gcugacacca cucuucaaga ucaucgguga ugaagugggc 360

uugaggacac cucagagauu cacugaccua gugaaguuca ucucugacaa gauuaaauuc 420

cuuaauccgg acagggaaua cgacuucaga gaucucacuu gguguaucaa cccgccagag 480

agaaucaaau uggauuauga ucaauacugu gcagaugugg cugcugaaga acucaugaau 540

gcauugguga acucaacucu acuggagacc agggcaacca aucaguuccu agcugucuca 600

aagggaaacu gcucagggcc cacuacaauc agaggccaau ucucaaacau gucgcugucc 660

cuguuggacu uguauuuaag ucgagguuac aaugugucau cuauagucac uaugacaucc 720

cagggaaugu acgggggaac uuaccuagug gaaaagccua aucugagcag caaaggguca 780

gaguugucac aacugagcau gcaccgagug uuugaaguag guguuaucag aaauccgggu 840

uugggggcuc cgguauucca uaugacaaac uaucuugagc aaccagucag uaaugauuuc 900

agcaacugca ugguggcuuu gggggagcuc aaguucgcag cccucuguca cagggaagau 960

ucuaucacaa uucccuauca gggaucaggg aaagguguca gcuuccagcu ugucaagcua 1020

ggugucugga aaucccccaac cgacaugcaa uccugggucc cccuaucaac ggaugaucca 1080

gugauagaca ggcuuuaccu cucaucucac agaggcguua ucgcugacaa ucaagcaaaa 1140

ugggcugucc cgacaacacg gacagaugac aaguugcgaa uggagacaug cuuccagcag 1200

gcguguaagg guaaaaucca agcacuuugc gagaaucccg aguggacacc auugaaggau 1260

aacaggauuc cuucauacgg ggucuugucu guugaucuga gucugacagu ugagcuuaaa 1320

aucaaaauug uuucaggauu cgggccauug aucacacacg guucagggau ggaccuauac 1380

aaauccaacc acaacaauau guauuggcug acuaucccgc caaugaagaa ccuggccuua 1440

gguguaauca acacauugga guggauaccg agauucaagg uuagucccaa ccucuucacu 1500

guuccaauua aggaagcagg cgaggacugc caugccccaa cauaccuacc ugcggaggug 1560

gauggugaug ucaaacucag uuccaaucug gugauucuac cuggucaaga ucuccaauau 1620

guucuggcaa ccuacgauac uuccagaguu gaacaugcug uaguuuauua cguuuacagc 1680

ccaagccgcu cauuuucuua cuuuuauccu uuuagguugc cuguaagggg ggucccccauu 1740

gaauuacaag uggaaugcuu cacaugggac caaaaacucu ggugccguca cuucugugug 1800

cuugcggacu cagaaucugg uggacauauc acucacucug ggaugguggg caugggaguc 1860

agcugcacag ccacucggga agauggaacc agccgcagau agugauaaua ggcuggagcc 1920

ucgguggcca agcuucuugc cccuugggcc ucccccccagc cccuccuccc cuuccugcac 1980

ccguaccccc guggucuuug aauaaagucu gagugggcgg caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aucuag 2126

<210> 81

<211> 1729

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 81

ucaagcuuuu ggacccucgu acagaagcua auacgacuca cuauagggaa auaagagaga 60

aaagaagagu aagaagaaau auaagagcca ccauggcaca agucauuaau acaaacagcc 120

ugucgcuguu gacccagaau aaccugaaca aaucccaguc cgcacugggc acugcuaucg 180

agcguuuguc uuccggucug cguaucaaca gcgcgaaaga cgaugcggca ggacaggcga 240

uugcuaaccg uuuuaccgcg aacaucaaag gucugacuca ggcuucccgu aacgcuaacg 300

acgguaucuc cauugcgcag accacugaag gcgcgcugaa cgaaaucaac aacaaccugc 360

agcgugugcg ugaacuggcg guucagucug cgaaugguac uaacucccag ucugaccucg 420

acuccaucca ggcugaaauc acccagcgcc ugaacgaaau cgaccgugua uccggccaga 480

cucaguucaa cggcgugaaa guccuggcgc aggacaacac ccugaccauc cagguuggug 540

ccaacgacgg ugaaacuauc gauauugauu uaaaagaaau cagcucuaaa acacugggac 600

uugauaagcu uaauguccaa gaugccuaca ccccgaaaga aacugcugua accguugaua 660

aaacuaccua uaaaaauggu acagauccua uuacagccca gagcaauacu gauauccaaa 720

cugcaauugg cgguggugca acggggguua cuggggcuga uaucaaauuu aaagaugguc 780

aauacuauuu agauguuaaa ggcggugcuu cugcuggugu uuauaaagcc acuuaugaug 840

aaacuacaaa gaaaguuaau auugauacga cugauaaaac uccguuggca acugcggaag 900

cuacagcuau ucggggaacg gccacuauaa cccacaacca aauugcugaa guaacaaaag 960

aggguguuga uacgaccaca guugcggcuc aacuugcugc agcagggguu acuggcgccg 1020

auaaggacaa uacuagccuu guaaaacuau cguuugagga uaaaaacggu aagguuauug 1080

augguggcua ugcagugaaa augggcgacg auuucuaugc cgcuacauau gaugagaaaa 1140

caggugcaau uacugcuaaa accacuacuu auacagaugg uacuggcguu gcucaaacug 1200

gagcugugaa auuugguggc gcaaauggua aaucugaagu uguuacugcu accgauggua 1260

agacuuacuu agcaagcgac cuugacaaac auaacuucag aacaggcggu gagcuuaaag 1320

agguuaauac agauaagacu gaaaacccac ugcagaaaau ugaugcugcc uuggcacagg 1380

uugauacacu ucguucugac cugggugcgg uucagaaccg uuucaacucc gcuaucacca 1440

accugggcaa uaccguaaau aaccugucuu cugcccguag ccguaucgaa gauuccgacu 1500

acgcaaccga agucuccaac augucucgcg cgcagauucu gcagcaggcc gguaccuccg 1560

uucuggcgca ggcgaaccag guuccgcaaa acguccucuc uuuacugcgu ugauaauagg 1620

cuggagccuc gguggccaug cuucuugccc cuugggccuc cccccagccc cuccuccccu 1680

uccugcaccc guacccccgu ggucuuugaa uaaagucuga gugggcggc 1729

<210> 82

<211> 1518

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 82

auggcacaag ucauuaauac aaacagccug ucgcuguuga cccagaauaa ccugaacaaa 60

ucccaguccg cacugggcac ugcuaucgag cguuugucuu ccggucugcg uaucaacagc 120

gcgaaagacg augcggcagg acaggcgauu gcuaaccguu uuaccgcgaa caucaaaggu 180

cugacucagg cuucccguaa cgcuaacgac gguaucucca uugcgcagac cacugaaggc 240

gcgcugaacg aaaucaacaa caaccugcag cgugugcgug aacuggcggu ucagucugcg 300

aaugguacua acucccaguc ugaccucgac uccauccagg cugaaaucac ccagcgccug 360

aacgaaaucg accguguauc cggccagacu caguucaacg gcgugaaagu ccuggcgcag 420

gacaacaccc ugaccaucca gguuggugcc aacgacggug aaacuaucga uauugauuua 480

aaagaaauca gcucuaaaac acugggacuu gauaagcuua auguccaaga ugccuacacc 540

ccgaaagaaa cugcuguaac cguugauaaa acuaccuaua aaaaugguac agauccuauu 600

acagcccaga gcaauacuga uauccaaacu gcaauuggcg guggugcaac ggggguuacu 660

ggggcugaua ucaaauuuaa agauggucaa uacuauuuag auguuaaagg cggugcuucu 720

gcugguguuu auaaagccac uuaugaugaa acuacaaaga aaguuaauau ugauacgacu 780

gauaaaacuc cguuggcaac ugcggaagcu acagcuauuc ggggaacggc cacuauaacc 840

cacaaccaaa uugcugaagu aacaaaagag gguguugaua cgaccacagu ugcggcucaa 900

cuugcugcag caggggguac uggcgccgau aaggacaaua cuagccuugu aaaacuaucg 960

uuugaggaua aaaacgguaa gguuauugau gguggcuaug cagugaaaau gggcgacgau 1020

uucuaugccg cuacauauga ugagaaaaca ggugcaauua cugcuaaaac cacuacuuau 1080

acagauggua cuggcguugc ucaaacugga gcugugaaau uugguggcgc aaaugguaaa 1140

ucugaaguug uuacugcuac cgaugguaag acuuacuuag caagcgaccu ugacaaacau 1200

aacuucagaa caggcgguga gcuuaaagag guuaauacag auaagacuga aaacccacug 1260

cagaaaauug augcugccuu ggcacagguu gauacacuuc guucugaccu gggugcgguu 1320

cagaaccguu ucaacuccgc uaucaccaac cugggcaaua ccguaaauaa ccugucuucu 1380

gcccguagcc guaucgaaga uuccgacuac gcaaccgaag ucuccaacau gucucgcgcg 1440

cagauucugc agcaggccgg uaccuccguu cuggcgcagg cgaaccaggu uccgcaaaac 1500

guccucucuu uacugcgu 1518

<210> 83

<211> 1790

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 83

ggggaaauaa gagagaaaag aagaguaaga agaaauauaa gagccaccau ggcacaaguc 60

auuaauacaa acagccuguc gcuguugacc cagaauaacc ugaacaaauc ccaguccgca 120

cugggcacug cuaucgagcg uuugucuucc ggucugcgua ucaacagcgc gaaagacgau 180

gcggcaggac aggcgauugc uaaccguuuu accgcgaaca ucaaaggucu gacucaggcu 240

ucccguaacg cuaacgacgg uaucuccauu gcgcagacca cugaaggcgc gcugaacgaa 300

aucaacaaca accugcagcg ugugcgugaa cuggcgguuc agucugcgaa ugguacuaac 360

ucccagucug accucgacuc cauccaggcu gaaaucaccc agcgccugaa cgaaaucgac 420

cguguauccg gccagacuca guucaacggc gugaaagucc uggcgcagga caacacccug 480

accauccagg uuggugccaa cgacggugaa acuaucgaua uugauuuaaa agaaaucagc 540

ucuaaaacac ugggacuuga uaagcuuaau guccaagaug ccuacacccc gaaagaaacu 600

gcuguaaccg uugauaaaac uaccuauaaa aaugguacag auccuauuac agcccagagc 660

aauacugaua uccaaacugc aauuggcggu ggugcaacgg ggguuacugg ggcugauauc 720

aaauuuaaag auggucaaua cuauuuagau guuaaaggcg gugcuucugc ugguguuuau 780

aaagccacuu augaugaaac uacaaagaaa guuaauauug auacgacuga uaaaacuccg 840

uuggcaacug cggaagcuac agcuauucgg ggaacggcca cuauaaccca caaccaaauu 900

gcugaaguaa caaaagaggg uguugauacg accacaguug cggcucaacu ugcugcagca 960

gggguuacug gcgccgauaa ggacaauacu agccuuguaa aacuaucguu ugaggauaaa 1020

-

aacgguaagg uuauugaugg uggcuaugca gugaaaaugg gcgacgauuu cuaugccgcu 1080

acauaugaug agaaaacagg ugcaauuacu gcuaaaacca cuacuuauac agaugguacu 1140

ggcguugcuc aaacuggagc ugugaaauuu gguggcgcaa augguaaauc ugaaguuguu 1200

acugcuaccg augguaagac uuacuuagca agcgaccuug acaaacauaa cuucagaaca 1260

ggcggugagc uuaaagaggu uaauacagau aagacugaaa acccacugca gaaaauugau 1320

gcugccuugg cacagguuga uacacuucgu ucugaccugg gugcgguuca gaaccguuuc 1380

aacuccgcua ucaccaaccu gggcaauacc guaaauaacc ugucuucugc ccguagccgu 1440

aucgaagauu ccgacuacgc aaccgaaguc uccaacaugu cucgcgcgca gauucugcag 1500

caggccggua ccuccguucu ggcgcaggcg aaccagguuc cgcaaaacgu ccucucuuua 1560

cugcguugau aauaggcugg agccucggug gccaugcuuc uugccccuug ggccucccca 1620

cagccccucc uccccuuccu gcacccguac ccccgugguc uuugaauaaa gucugagugg 1680

gcggcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaucuag 1790

<210> 84

<211> 13

<212> PRT

<213> Salmonella typhimurium

<400> 84

Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Gln Ser Ala Asn
1 5 10

<210> 85

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 85

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
50 55 60

```
Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Cys Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Phe
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Leu Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Cys Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320
```

```
Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 86

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 86

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Cys Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Pro Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
225                 230                 235                 240
```

```
Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Cys Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu His Gln Trp His Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

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

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
500 505 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
515 520 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
530 535

<210> 87

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 87

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
50 55 60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65 70 75 80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
85 90 95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
100 105 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
115 120 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145 150 155 160

```
Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Pro Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
```

405 410 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
420 425 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
435 440 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
450 455 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
485 490 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
500 505 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
515 520 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
530 535

<210> 88

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 88

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
50 55 60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65 70 75 80

```
Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Pro Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
```

```
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asn Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 89

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 89

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Leu Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Pro Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
```

245 250 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
260 265 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
275 280 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
290 295 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305 310 315 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
325 330 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
340 345 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
355 360 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
370 375 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385 390 395 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
405 410 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
420 425 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
435 440 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
450 455 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
485 490 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
500 505 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
515 520 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
530 535

<210> 90

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 90

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Leu Lys Asn Leu Thr Arg Ala
```

```
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Pro Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415
```

```
Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asn Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 91

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 91

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                   10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Pro Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
```

```
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335
```

```
Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 92

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 92

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
```

```
1               5                   10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Pro Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255
```

```
Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asn Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 93

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 93

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175
```

```
Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430
```

```
Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 94

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 94

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                   10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Leu Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95
```

```
Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350
```

```
Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 95

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 95

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                   10                  15
```

```
His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Leu Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270
```

```
Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 96

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 96

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Trp Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190
```

```
Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445
```

```
Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 97

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 97

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                   10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Leu Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110
```

```
Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Leu Lys Asn Leu Trp Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365
```

```
Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 98

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 98

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                   10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30
```

```
Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Pro Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285
```

```
Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn

530                 535
```

<210> 99

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 99

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Pro Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205
```

```
Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
```

```
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 100

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 100

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                   10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125
```

```
Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Pro Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
```

```
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 101

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 101

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                   10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45
```

```
Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Pro Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
```

```
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 102

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 102

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
```

```
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Pro Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460
```

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
485 490 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
500 505 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
515 520 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
530 535

<210> 103

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 103

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
50 55 60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65 70 75 80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
85 90 95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
100 105 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
115 120 125

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

```
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380
```

```
Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asn Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 104

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 104

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                   10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
```

```
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220

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

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300
```

```
Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Gln Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 105

<211> 539

<212> PRT

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polipeptidă Sintetică

<400> 105

```
Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1               5                  10                  15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
        35                  40                  45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
                85                  90                  95

Asn Pro Gly Ser Gly Ser Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
        115                 120                 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys Lys Thr
    130                 135                 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
                165                 170                 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
            180                 185                 190

Phe Ser Gln Trp Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
        195                 200                 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
    210                 215                 220
```

```
Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Pro Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
225                 230                 235                 240

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
            260                 265                 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
        275                 280                 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
    290                 295                 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305                 310                 315                 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
                325                 330                 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
            340                 345                 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
        355                 360                 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
    370                 375                 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385                 390                 395                 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
                405                 410                 415

Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
            420                 425                 430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
        435                 440                 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Gln Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
    450                 455                 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465                 470                 475                 480
```

```
Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
                485                 490                 495

Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
            500                 505                 510

Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
        515                 520                 525

Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Asn
    530                 535
```

<210> 106

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 106

```
atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa      60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga     120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc     180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa     240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc     300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca     360

ggcgtggcca tctgcaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc     420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccttt     480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccct gaacaagaac     540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt     600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac     660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag     720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgtgt     780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac     840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc     900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac     960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga    1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc    1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc    1140
```

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcaa cgtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 107

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 107

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tctgcaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgtgt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagc accagtggca tgtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 108

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 108

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctgc tcaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tccctgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 109

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 109

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctgc tcaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tccctgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgaga accagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 110

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 110

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctgc tcaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgctt aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tccctgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 111

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 111

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctgc tcaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgctt aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tccctgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

-

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgaga accagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 112

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 112

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg cctgtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctgc tcaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 113

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 113

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg cctgtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctgc tcaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgaga accagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 114

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 114

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctgc tcaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 115

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 115

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acctcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 116

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 116

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgctt aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 117

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 117

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctgt ggcgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 118

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 118

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acctcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctgc tcaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgctt aagaacctgt ggcgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 119

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 119

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg cctgtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 120

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 120

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tccctgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 121

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 121

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcccta tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 122

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 122

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg cctagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 123

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 123

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttccc acctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 124

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 124

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgaga accagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 125

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 125

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagttcaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctcagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 126

<211> 1617

<212> ADN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 126

atgagctgga aggtggtcat catcttcagc ctgctgatca cacctcagca cggcctgaaa 60

gagagctacc tggaagagtc ctgcagcacc atcacagagg gctacctgtc tgtgctgaga 120

accggctggt acaccaacgt gttcacactg gaagtgggcg acgtcgagaa tctgacatgc 180

tctgatggcc ctagcctgat caagaccgag ctggatctga ccaagagcgc cctgagagaa 240

ctcaagaccg tgtctgccga tcagctggcc agagaggaac agatcgagaa tcctggcagc 300

ggcagctttg tgctgggagc cattgctctt ggagtggctg ctgctgcagc tgttacagca 360

ggcgtggcca tcgctaagac catcagactg gaaagcgaag tgaccgccat caacaacgcc 420

ctgaagaaga caaacgaggc cgtcagcaca ctcggcaatg gcgttagagt gctggccaca 480

gccgtgcgcg agctgaagga cttcgtgtcc aagaacctga cacgggccat taacaagaac 540

aagtgcgaca tcgacgacct gaagatggcc gtgtccttta gccagtggaa ccggcggttt 600

ctgaacgtcg tgcggcagtt tagcgacaac gccggaatca caccagccat cagcctggac 660

ctgatgacag atgctgagct ggctagagcc gtgcctaaca tgcctacatc tgccggccag 720

atcaagctga tgctcgagaa tagagccatg gtccgacgga aaggcttcgg cattctgatt 780

ggcgtgtacg gcagcagcgt gatctatatg gtgcagctgc ctatcttcgg cgtgatcgac 840

acaccctgct ggattgtgaa ggccgctcct agctgtagcg agaagaaggg caattacgcc 900

tgcctgctga gagaggacca aggctggtat tgtcagaacg ccggcagcac cgtgtactac 960

cctaacgaga aggactgcga gacaagaggc gaccacgtgt tctgtgatac cgccgctgga 1020

atcaatgtgg ccgagcagag caaagagtgc aacatcaaca tcagcaccac caactatccc 1080

tgcaaggtgt ccaccggcag gcaccctatt tctatggtgg ctctgtctcc tctgggagcc 1140

ctggtggctt gttataaggg cgtgtcctgt agcatcggca gcaacagagt gggcatcatc 1200

aagcagctga acaagggctg cagctacatc accaaccagg acgccgatac cgtgaccatc 1260

gacaacaccg tgtatcagct gagcaaggtg gaaggcgaac agcacgtgat caagggcaga 1320

cctgtgtcca gcagcttcga ccctatcaag ttccctgagg atcagttcca ggtggccctg 1380

gaccaggtgt tcgagaacat cgagaattcc caggctctgg tggaccagtc caacagaatc 1440

ctgtctagcg ccgagaaggg aaacaccggc ttcatcatcg tgatcatcct gatcgccgtg 1500

ctgggcagct ccatgatcct ggtgtccatc ttcatcatta tcaagaagac caagaagccc 1560

accggcgctc ctccagaact gagcggagtg accaacaatg gcttcatccc tcacaac 1617

<210> 127

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 127

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaaguggggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucugcaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccuuu 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggcccu gaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugugu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucaa cguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 128

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 128

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaaguggggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucugcaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugugu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagc accaguggca uguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 129

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 129

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaaguggggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucugc ucaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucccugaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 130

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 130

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaaguggggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucugc ucaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucccugaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugaga accaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 131

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 131

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucugc ucaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugcuu aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucccugaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 132

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 132

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucugc ucaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugcuu aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucccugaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugaga accaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 133

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 133

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug ccuguggggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucugc ucaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 134

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 134

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug ccugugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucugc ucaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugaga accaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 135

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 135

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucugc ucaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 136

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 136

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg accucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 137

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 137

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugcuu aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 138

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 138

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaaguggggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccugu ggcgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 139

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 139

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaaguggggcg accucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucugc ucaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugcuu aagaaccugu ggcgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 140

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 140

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug ccuguggggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 141

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 141

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucccugaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 142

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 142

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcccua ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 143

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvenţă Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 143

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug ccuagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 144

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 144

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuuccc accuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 145

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 145

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugaga accaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 146

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 146

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaagugggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguucaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccucagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

<210> 147

<211> 1617

<212> ARN

<213> Secvență Artificială

<220>

<223> Polinucleotidă Sintetică

<400> 147

augagcugga agguggucau caucuucagc cugcugauca caccucagca cggccugaaa 60

gagagcuacc uggaagaguc cugcagcacc aucacagagg gcuaccuguc ugugcugaga 120

accggcuggu acaccaacgu guucacacug gaaguggggcg acgucgagaa ucugacaugc 180

ucugauggcc cuagccugau caagaccgag cuggaucuga ccaagagcgc ccugagagaa 240

cucaagaccg ugucugccga ucagcuggcc agagaggaac agaucgagaa uccuggcagc 300

ggcagcuuug ugcugggagc cauugcucuu ggaguggcug cugcugcagc uguuacagca 360

ggcguggcca ucgcuaagac caucagacug gaaagcgaag ugaccgccau caacaacgcc 420

cugaagaaga caaacgaggc cgucagcaca cucggcaaug gcguuagagu gcuggccaca 480

gccgugcgcg agcugaagga cuucgugucc aagaaccuga cacgggccau uaacaagaac 540

aagugcgaca ucgacgaccu gaagauggcc guguccuuua gccaguggaa ccggcgguuu 600

cugaacgucg ugcggcaguu uagcgacaac gccggaauca caccagccau cagccuggac 660

cugaugacag augcugagcu ggcuagagcc gugccuaaca ugccuacauc ugccggccag 720

aucaagcuga ugcucgagaa uagagccaug guccgacgga aaggcuucgg cauucugauu 780

ggcguguacg gcagcagcgu gaucuauaug gugcagcugc cuaucuucgg cgugaucgac 840

acacccugcu ggauugugaa ggccgcuccu agcuguagcg agaagaaggg caauuacgcc 900

ugccugcuga gagaggacca aggcugguau ugucagaacg ccggcagcac cguguacuac 960

ccuaacgaga aggacugcga gacaagaggc gaccacgugu ucugugauac cgccgcugga 1020

aucaaugugg ccgagcagag caaagagugc aacaucaaca ucagcaccac caacuauccc 1080

ugcaaggugu ccaccggcag gcacccuauu ucuauggugg cucugucucc ucugggagcc 1140

cugguggcuu guuauaaggg cguguccugu agcaucggca gcaacagagu gggcaucauc 1200

aagcagcuga acaagggcug cagcuacauc accaaccagg acgccgauac cgugaccauc 1260

gacaacaccg uguaucagcu gagcaaggug gaaggcgaac agcacgugau caagggcaga 1320

ccugugucca gcagcuucga cccuaucaag uucccugagg aucaguucca gguggcccug 1380

gaccaggugu ucgagaacau cgagaauucc caggcucugg uggaccaguc caacagaauc 1440

cugucuagcg ccgagaaggg aaacaccggc uucaucaucg ugaucauccu gaucgccgug 1500

cugggcagcu ccaugauccu gguguccauc uucaucauua ucaagaagac caagaagccc 1560

accggcgcuc cuccagaacu gagcggagug accaacaaug gcuucauccc ucacaac 1617

(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- SHIM BYOUNG-SHIK ET AL: "Intranasal immunization with plasmid DNA encoding spike protein of SARS-coronavirus/polyethylenimine nanoparticles elicits antigen-specific humoral and cellular immune responses", BMC IMMUNOLOGY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 11, no. 1, 31 December 2010 (2010-12-31), page 65, XP021086526, ISSN: 1471-2172, DOI: 10.1186/1471-2172-11-65
- WO-A1-2012/031043
- WO-A1-2013/090648
- DU L ET AL: "Recombinant adeno-associated virus expressing the receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus S protein elicits neutralizing antibodies: Implication for developing SARS vaccines", VIROLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL,

vol. 353, no. 1, 15 September 2006 (2006-09-15), pages 6-16, XP024896372, ISSN: 0042-6822, DOI: 10.1016/J.VIROL.2006.03.049 [retrieved on 2006-09-15]

- WO-A1-2013/185069
- FREDERIC MARTINON ET AL: "Induction of virus-specific cytotoxic T lymphoytes in vivo by liposome-entrapped mRNA", EUR. J. IMMUNOL, vol. 23, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 1719-1722, XP055337978,
- WO-A1-2014/089486
- WO-A1-2014/144196
- WO-A1-2015/095340
- WO-A2-2005/027963
- WO-A2-2012/006369

(57) Revendicări:

1. Vaccin ARN mesager (ARNm) împotriva betacoronavirusului (BetaCoV) cuprinzând cel puțin o polinucleotidă ARNm având un cadru de citire deschis care codifică cel puțin o polipeptidă antigenică BetaCoV;

în care acea cel puțin o polipeptidă antigenică BetaCoV este (a) o proteină spike (S) sau un fragment imunogen al acesteia, sau (b) o subunitate S1 sau o subunitate S2 a proteinei S sau un fragment imunogen al acesteia;

în care vaccinul BetaCoV este formulat într-o nanoparticulă lipidică, în care nanoparticula lipidică cuprinde 40-60% lipide cationice, 5-15% lipide necationice, 1-2% lipide PEG și 30-50% colesterol.

2. Vaccin conform revendicării 1, în care cadrul de citire deschis codifică o proteină S.

3. Vaccin conform revendicării 1, în care cadrul de citire deschis codifică o subunitate S1 sau o subunitate S2 a proteinei S.

4. Vaccin conform oricăreia dintre revendicările 1-3, în care BetaCoV este MERS-CoV, SARS-CoV, HCoVOC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 sau HCoV-HKUl.

5 . Vaccin conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care acea cel puțin o polinucleotidă ARNm cuprinde o regiune netranslatată (UTR) 5', o UTR 3', un capac 5' și o coadă poli(A).

6. Vaccin conform revendicării 5, în care capacul 5' este un capac terminal 5' 7mG(5')ppp(5')NlmpNp.

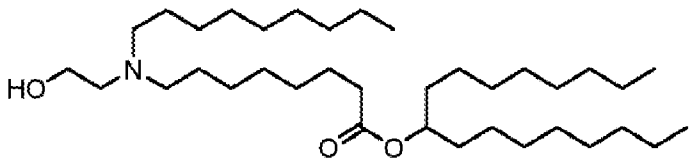
7. Vaccin conform oricăreia dintre revendicările 1-6, în care acea cel puțin o polinucleotidă ARNm cuprinde cel puțin o modificare chimică; opțional în care acea cel puțin o modificare chimică este o modificare N1-metilpseudouridină sau o modificare N1-etilpseudouridină.

8. Vaccin conform revendicării 7, în care cel puțin 80% din uracilul din cadrul de citire deschis prezintă o modificare chimică.

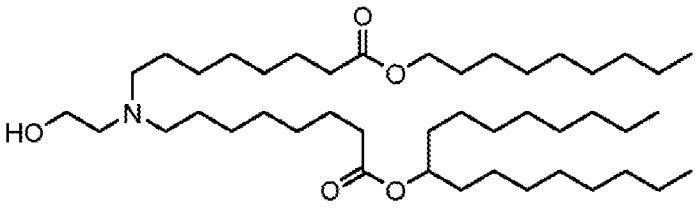
9. Vaccin conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care lipida cationică este o lipidă cationică ionizabilă și lipida necationică este o lipidă neutră.

10. Vaccin conform revendicării 9, în care lipida neutră este selectată dintre DSPC, DPPC, POPC, DOPE și SM.

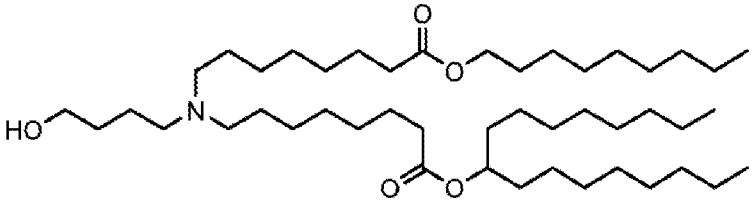
11. Vaccin conform oricăreia dintre revendicările 1-10, în care nanoparticula lipidică cuprinde un compus dintre Compusul 3, 18, 20, 25, 26, 29, 30, 60, 108-112 sau 122:



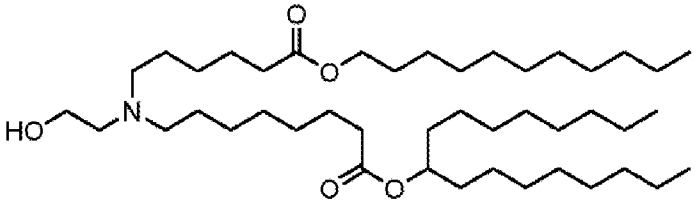
(Compus 3),



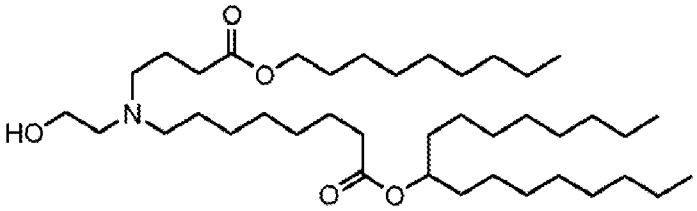
(Compus 18),



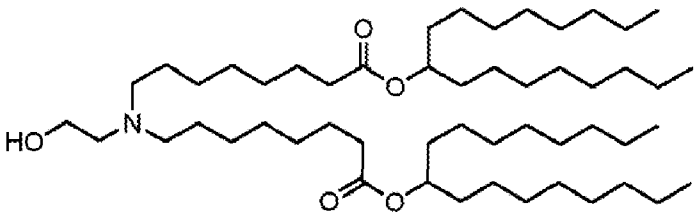
(Compus 20),



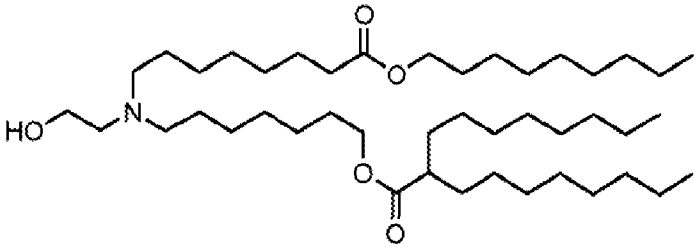
(Compus 25),



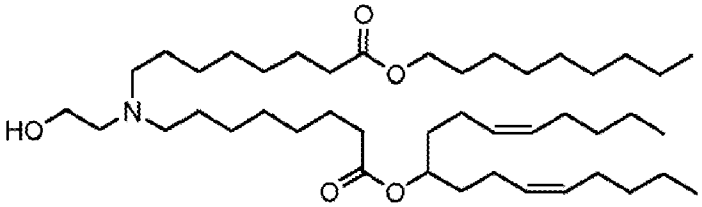
(Compus 26),



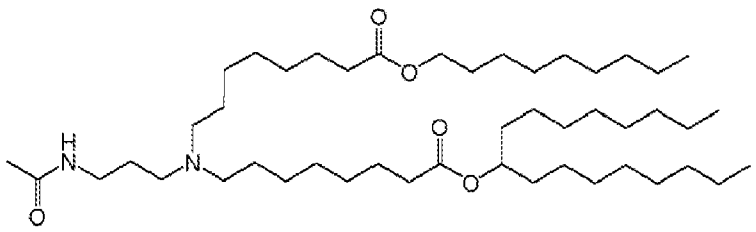
(Compus 29),



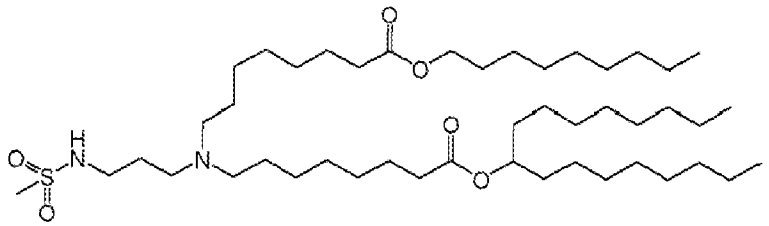
(Compus 30),



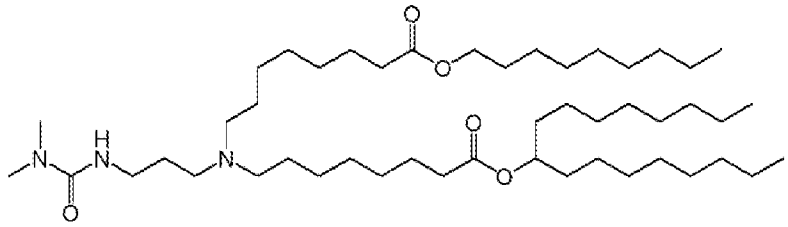
(Compus 60),



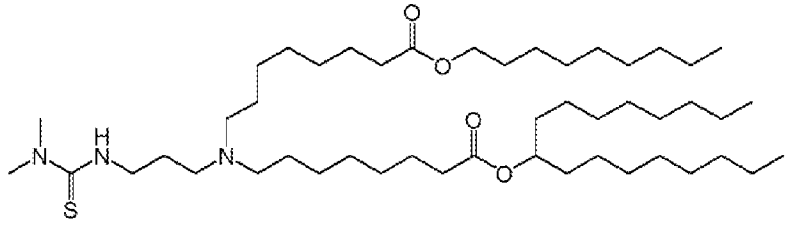
(Compus 108),



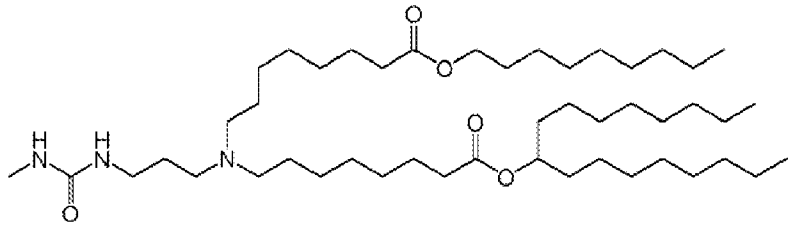
(Compus 109),



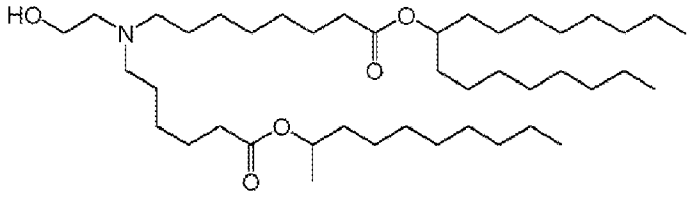
(Compus 110),



(Compus 111),



(Compus 112), sau



(Compus 122).

12. Vaccin conform oricăreia dintre revendicările 1-11 pentru utilizare într-o metodă de prevenire și/sau tratare a unei boli BetaCoV la un subiect.

13. Vaccin pentru utilizarea conform revendicării 12, în care vaccinul este administrat la subiect prin injecție intradermică sau intramusculară.

Fig. 1

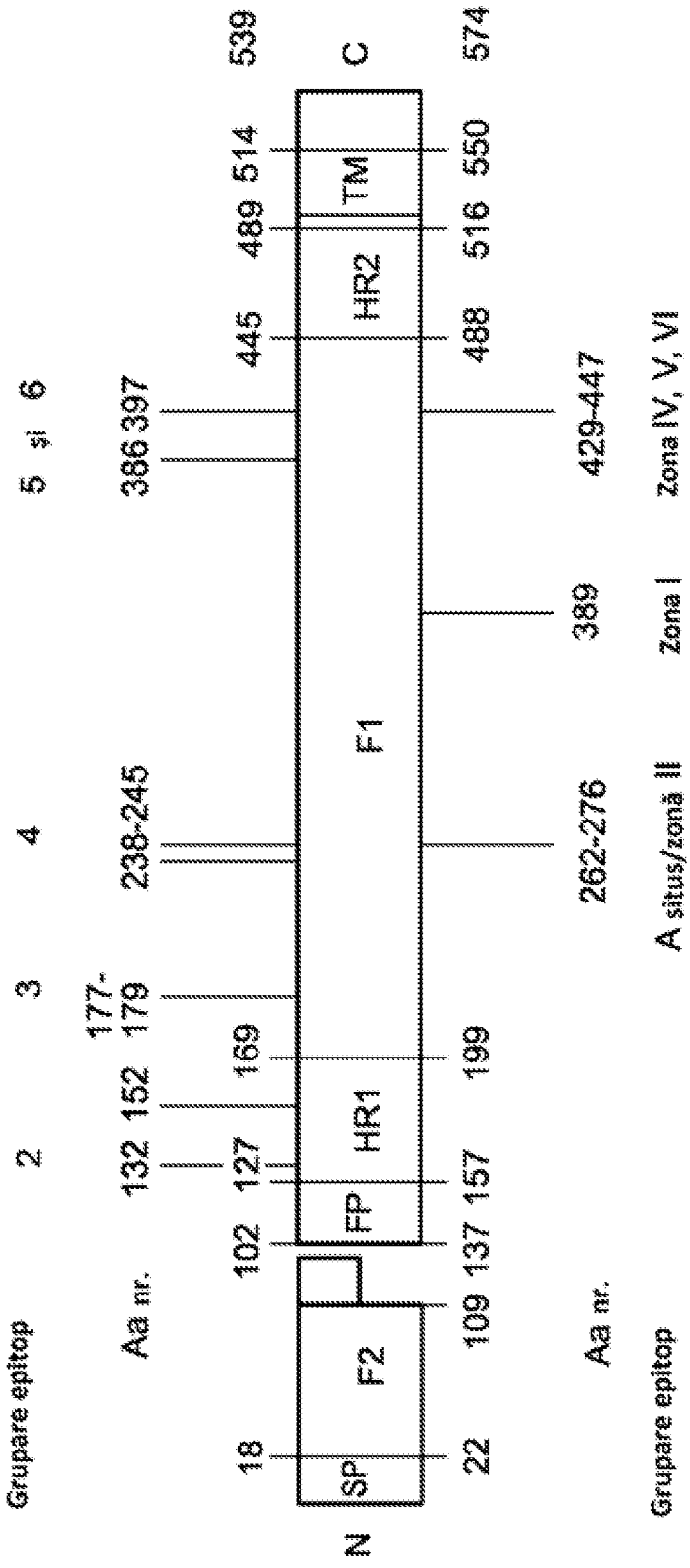

hMPV
Grupare epitop
2
5 și 6
Aa nr.
132
152
177-179
386 397
127
169
238-245
102
199
157
137
109
18
22
N
SP
F2
FP
HR1
F1
HR2
TM
C
445
489
514
539
488
516
550
574
389
429-447
262-276
A situs/zonă II
Zona I
Zona IV, V, VI
Aa nr.
Grupare epitop
RSV

Fig. 2A

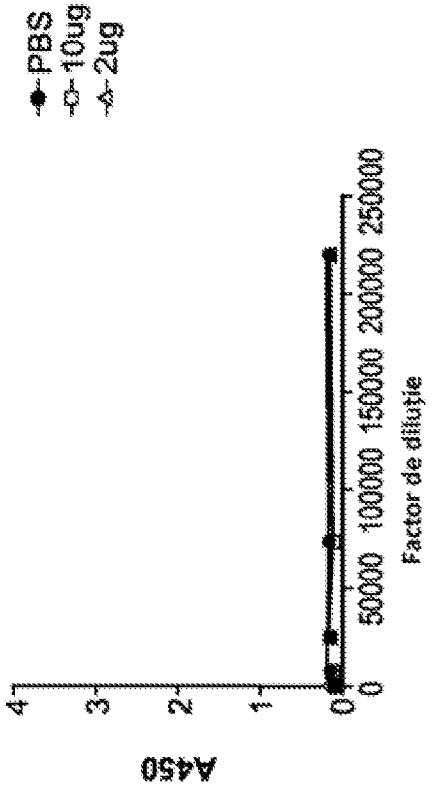


Fig. 2B

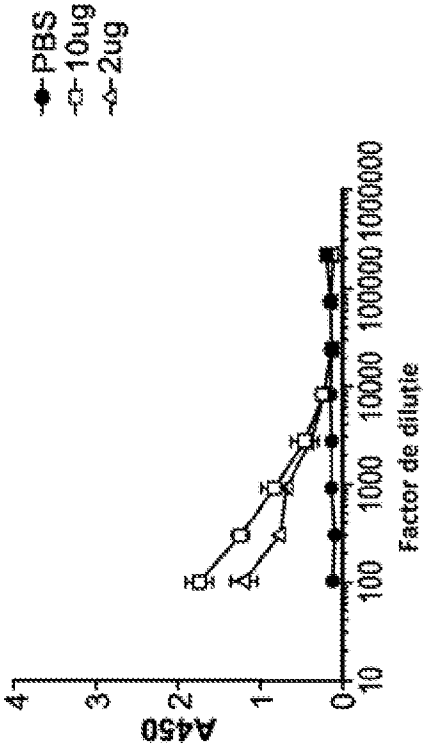


Fig. 2C

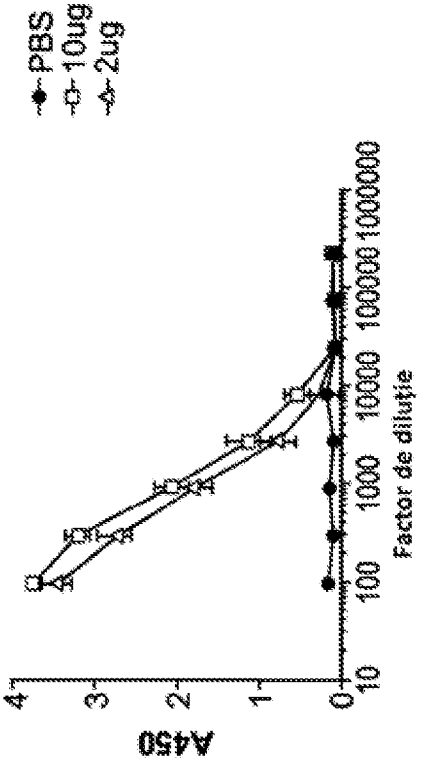


Fig. 3A

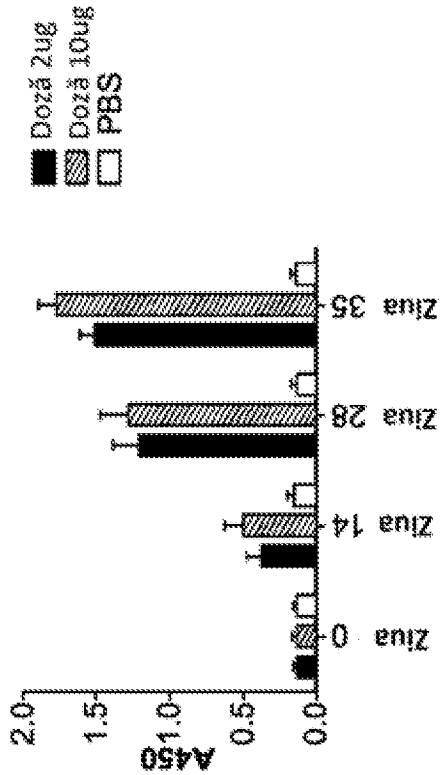


Fig. 3B

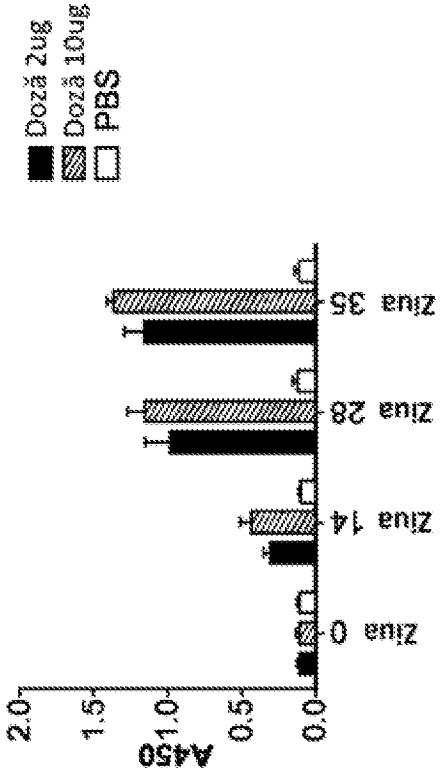


Fig. 3C

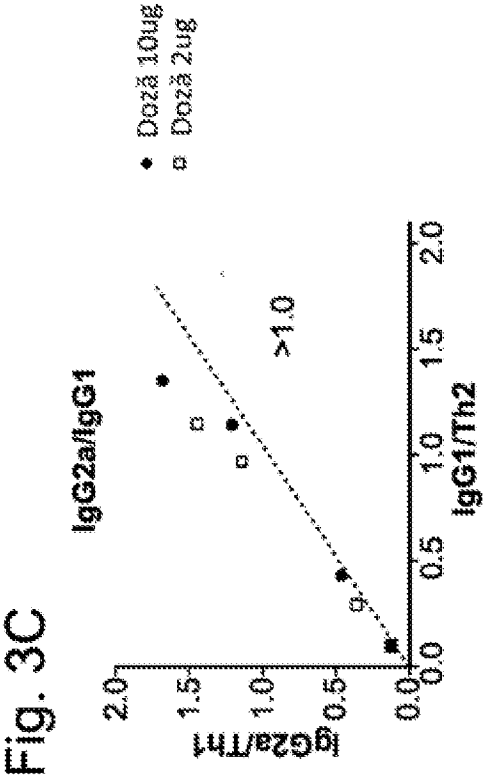
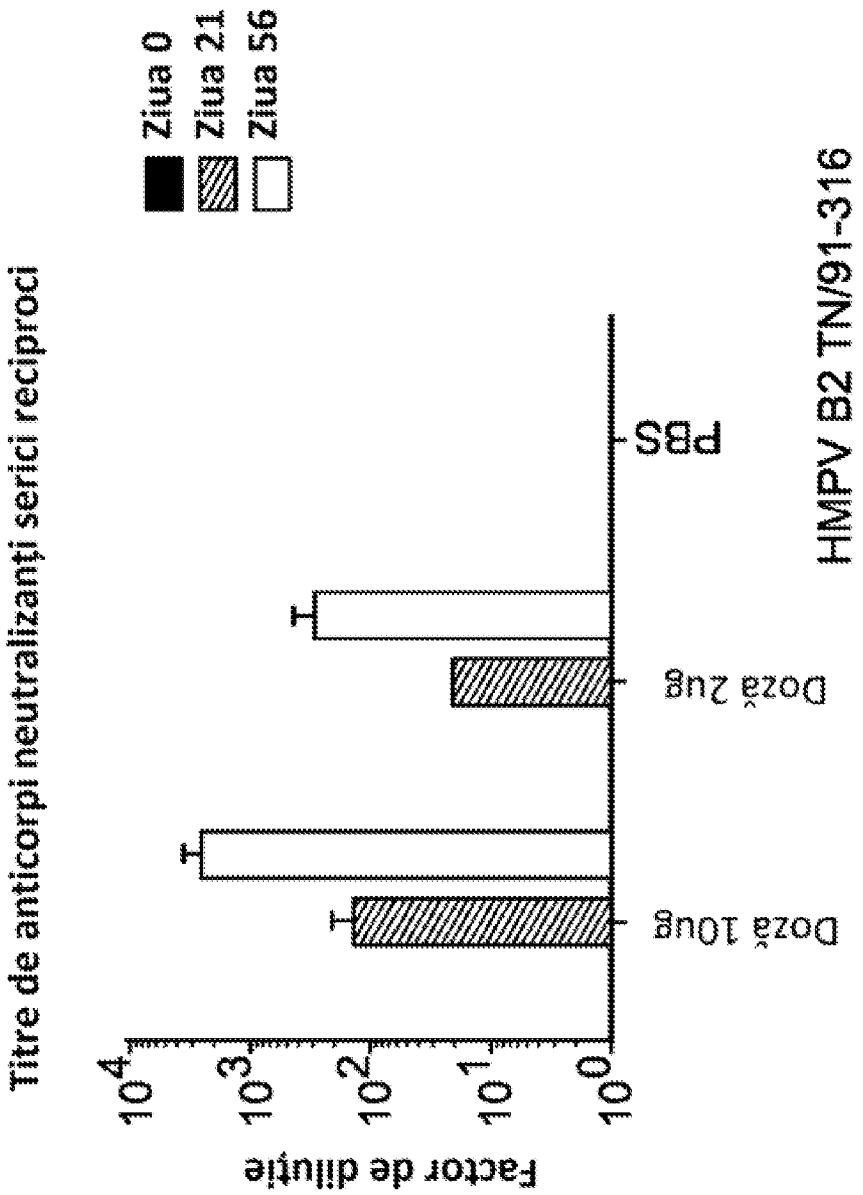


Fig. 4


Ziua 0
Ziua 21
Ziua 56
Titre de anticorpi neutralizanți serici reciproci
Factor de diluție
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
Doză 10ug
Doză 2ug
PBS
HMPV B2 TN/91-316

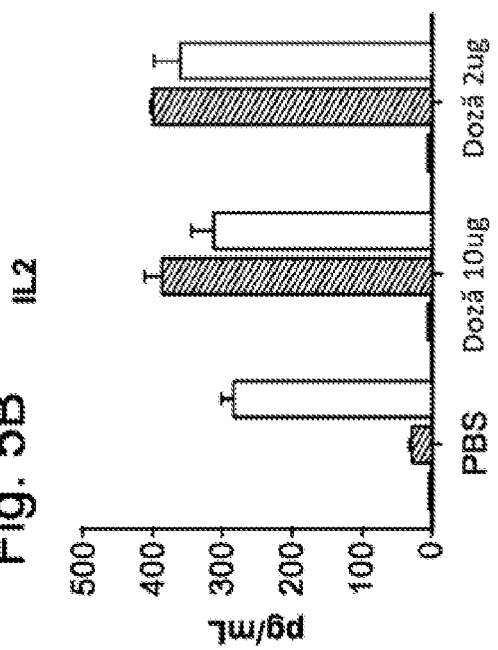
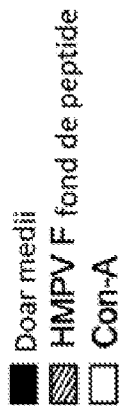


Fig. 5B
IL2
pg/mL
500
400
300
200
100
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug


Doar medii
HMPV F fond de peptide
Con-A

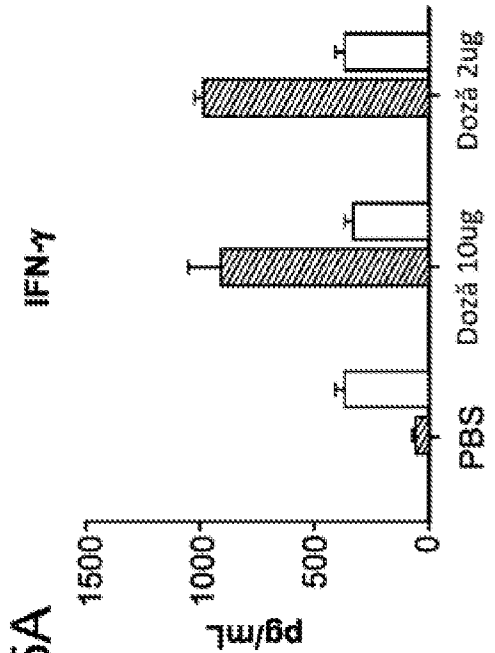


Fig. 5A
IFN-γ
pg/mL
1500
1000
500
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug

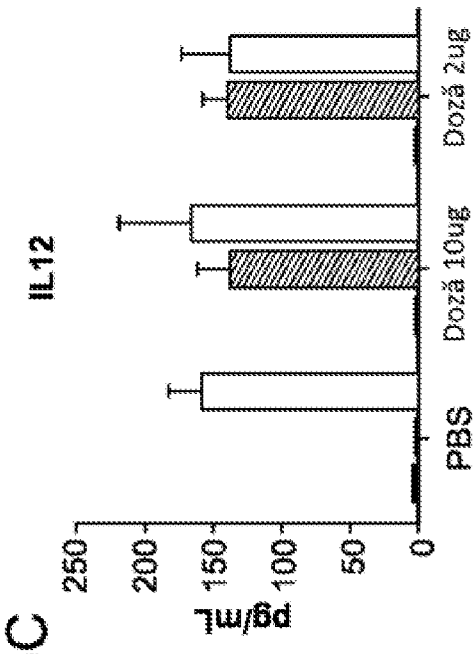


Fig. 5C
IL12
pg/mL
250
200
150
100
50
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug

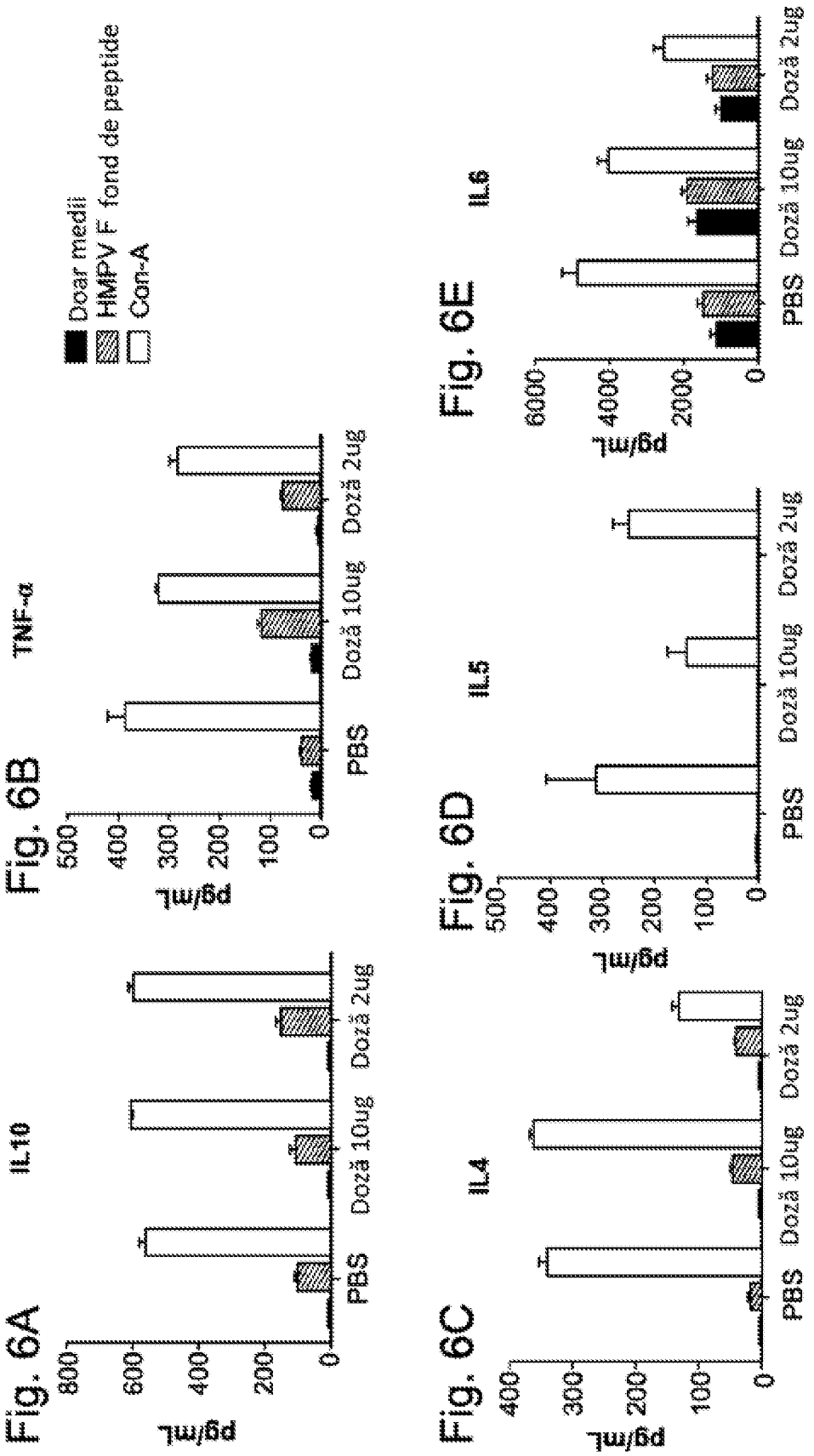


Fig. 6A
IL10
pg/mL
0
200
400
600
800
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug
Fig. 6B
TNF-α
Doar medii
HMPV F fond de peptide
Con-A
pg/mL
0
100
200
300
400
500
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug
Fig. 6C
IL4
pg/mL
0
100
200
300
400
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug
Fig. 6D
IL5
pg/mL
0
100
200
300
400
500
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug
Fig. 6E
IL6
pg/mL
0
2000
4000
6000
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug

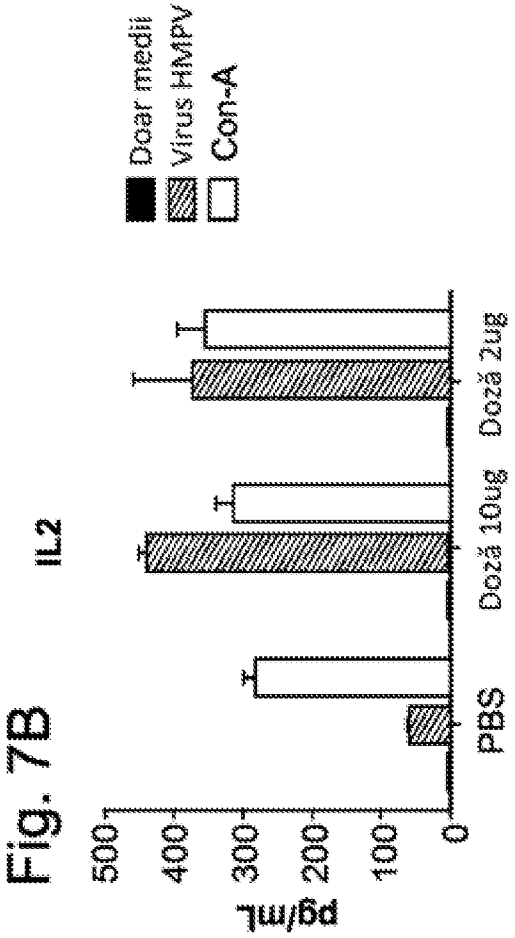


Fig. 7B
IL2
Doar medii
Virus HMPV
Con-A
pg/mL
500
400
300
200
100
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug

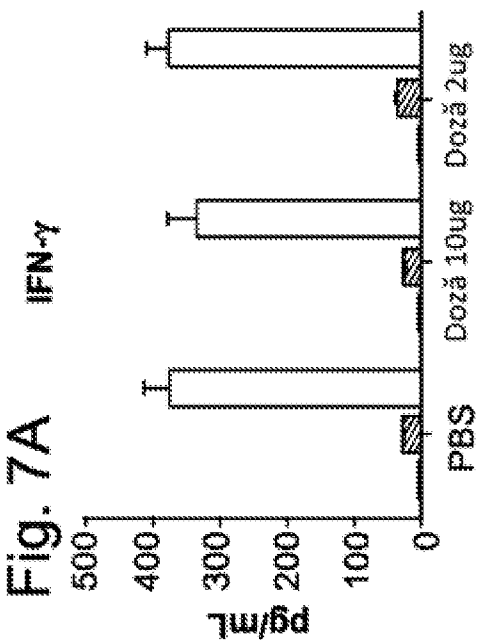


Fig. 7A
IFN-γ
pg/mL
500
400
300
200
100
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug

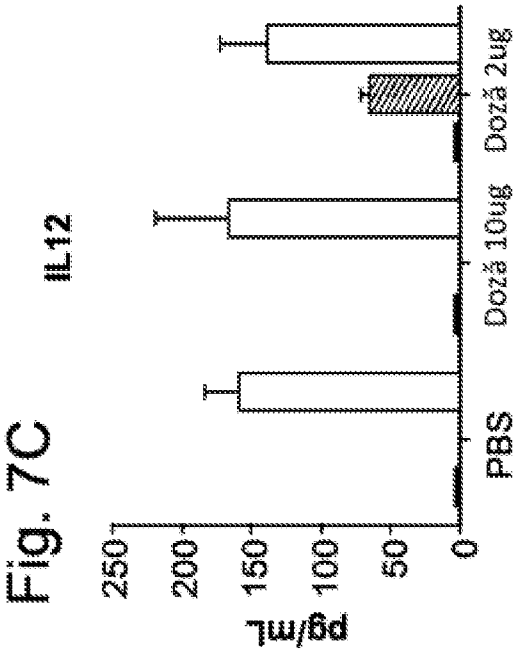


Fig. 7C
IL12
pg/mL
250
200
150
100
50
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug

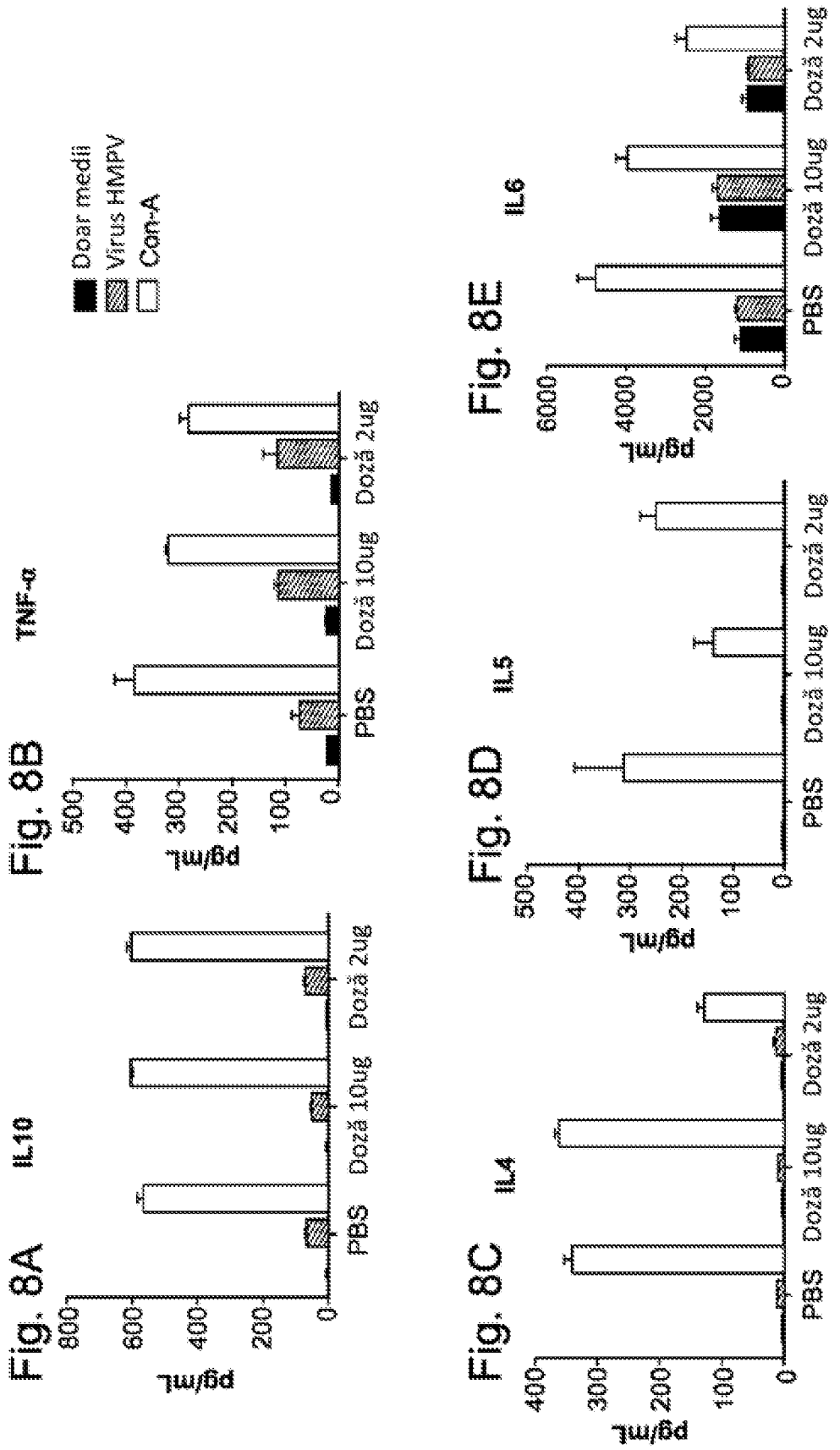


Fig. 8A
IL10
pg/mL
800
600
400
200
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug
Fig. 8B
TNF-α
Doar medii
Virus HMPV
Con-A
pg/mL
500
400
300
200
100
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug
Fig. 8C
IL4
pg/mL
400
300
200
100
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug
Fig. 8D
IL5
pg/mL
500
400
300
200
100
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug
Fig. 8E
IL6
pg/mL
6000
4000
2000
0
PBS
Doză 10ug
Doză 2ug

Fig. 9A

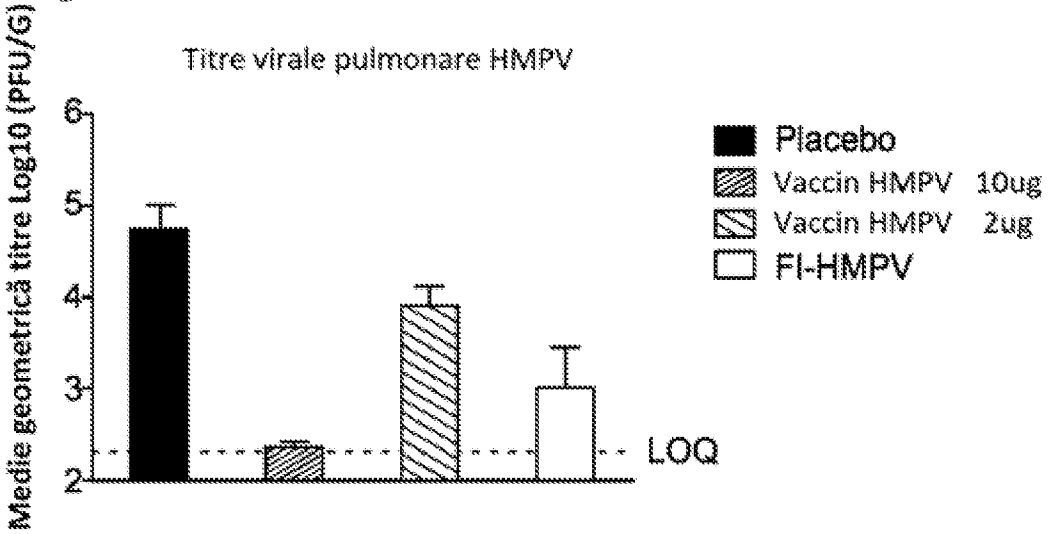

Titre virale pulmonare HMPV
Medie geometrică titre Log10 (PFU/G)
6
5
4
3
2
LOQ
Placebo
Vaccin HMPV 10ug
Vaccin HMPV 2ug
FI-HMPV

Fig. 9B

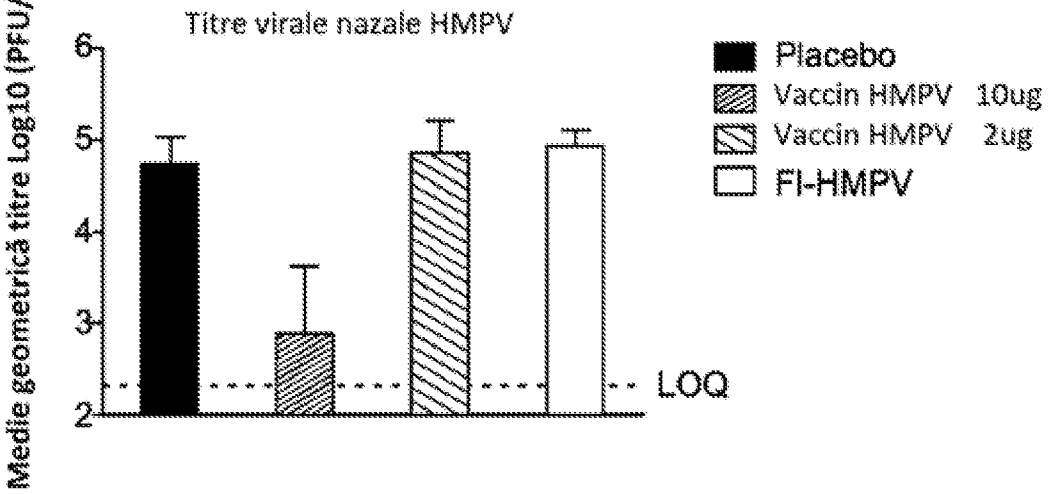

Titre virale nazale HMPV
Medie geometrică titre Log10 (PFU/G)
6
5
4
3
2
LOQ
Placebo
Vaccin HMPV 10ug
Vaccin HMPV 2ug
FI-HMPV

Fig. 10

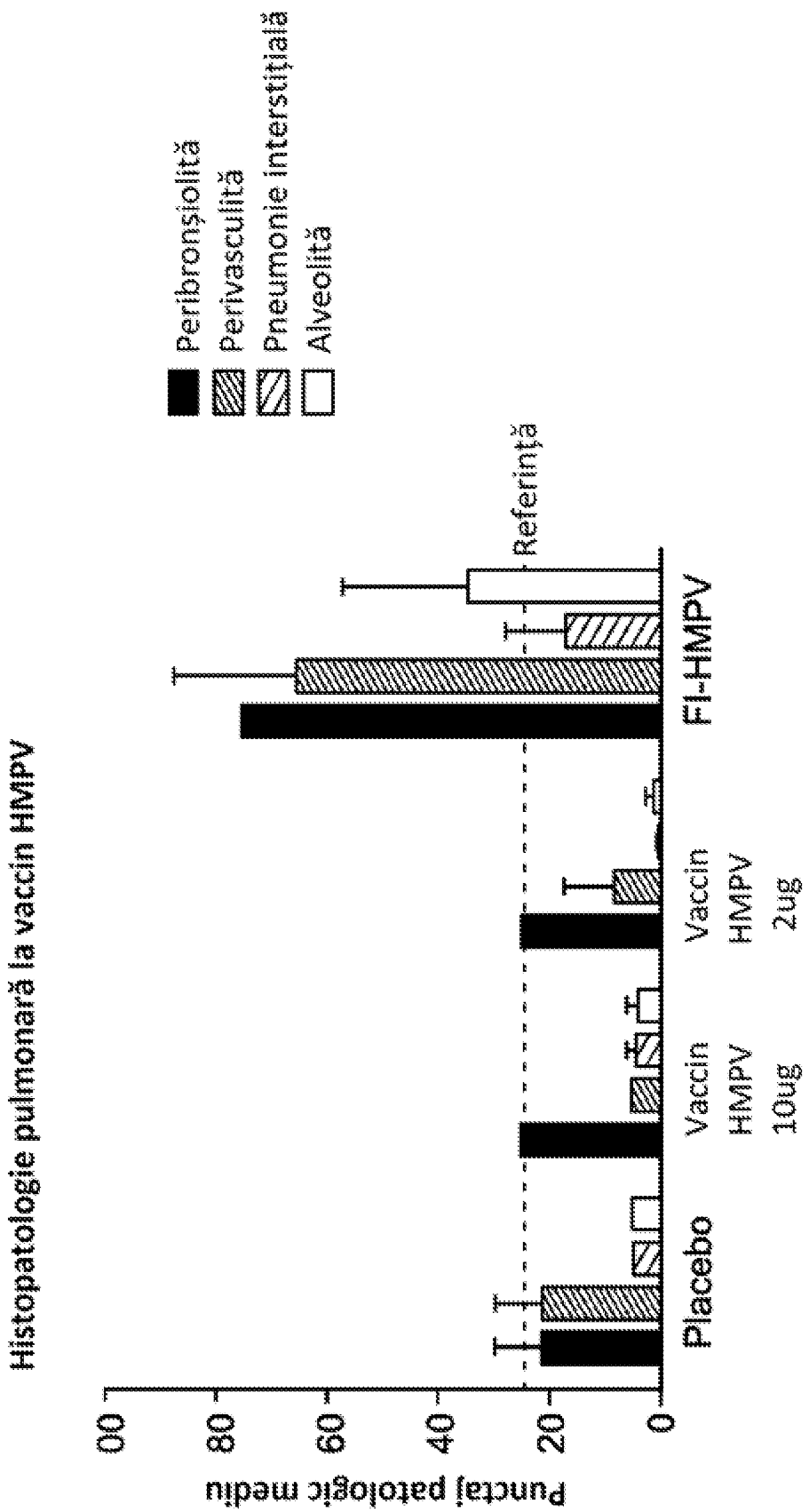
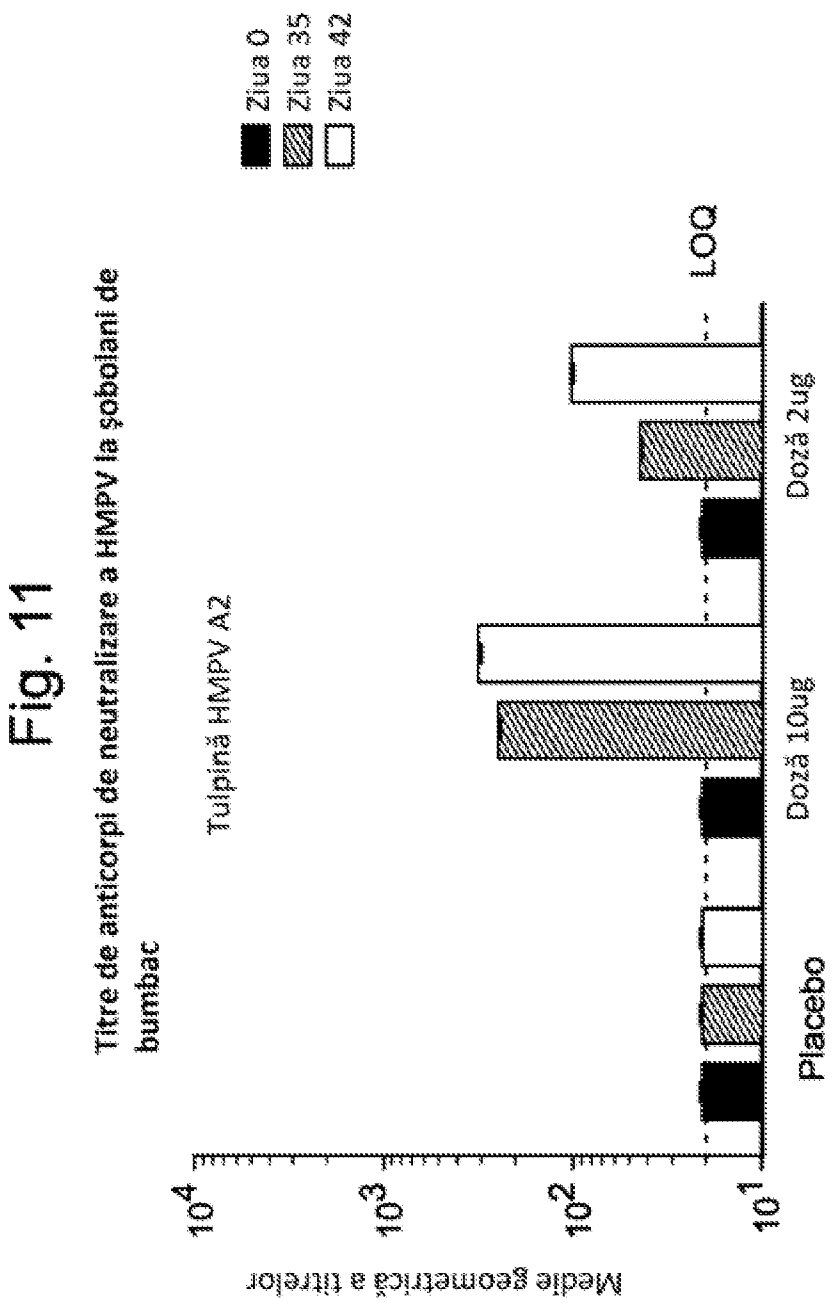

Histopatologie pulmonară la vaccin HMPV
Peribronșiolită
Perivasculită
Pneumonie interstițială
Alveolită
Referință
Punctaj patologic mediu
0
20
40
60
80
100
Placebo
Vaccin HMPV 10ug
Vaccin HMPV 2ug
FI-HMPV

Fig. 11


Titre de anticorpi de neutralizare a HMPV la șobolani de bumbac
Tulpină HMPV A2
Ziua 0
Ziua 35
Ziua 42
Medie geometrică a titrelor
10^4
10^3
10^2
10^1
LOQ
Placebo
Doză 10ug
Doză 2ug

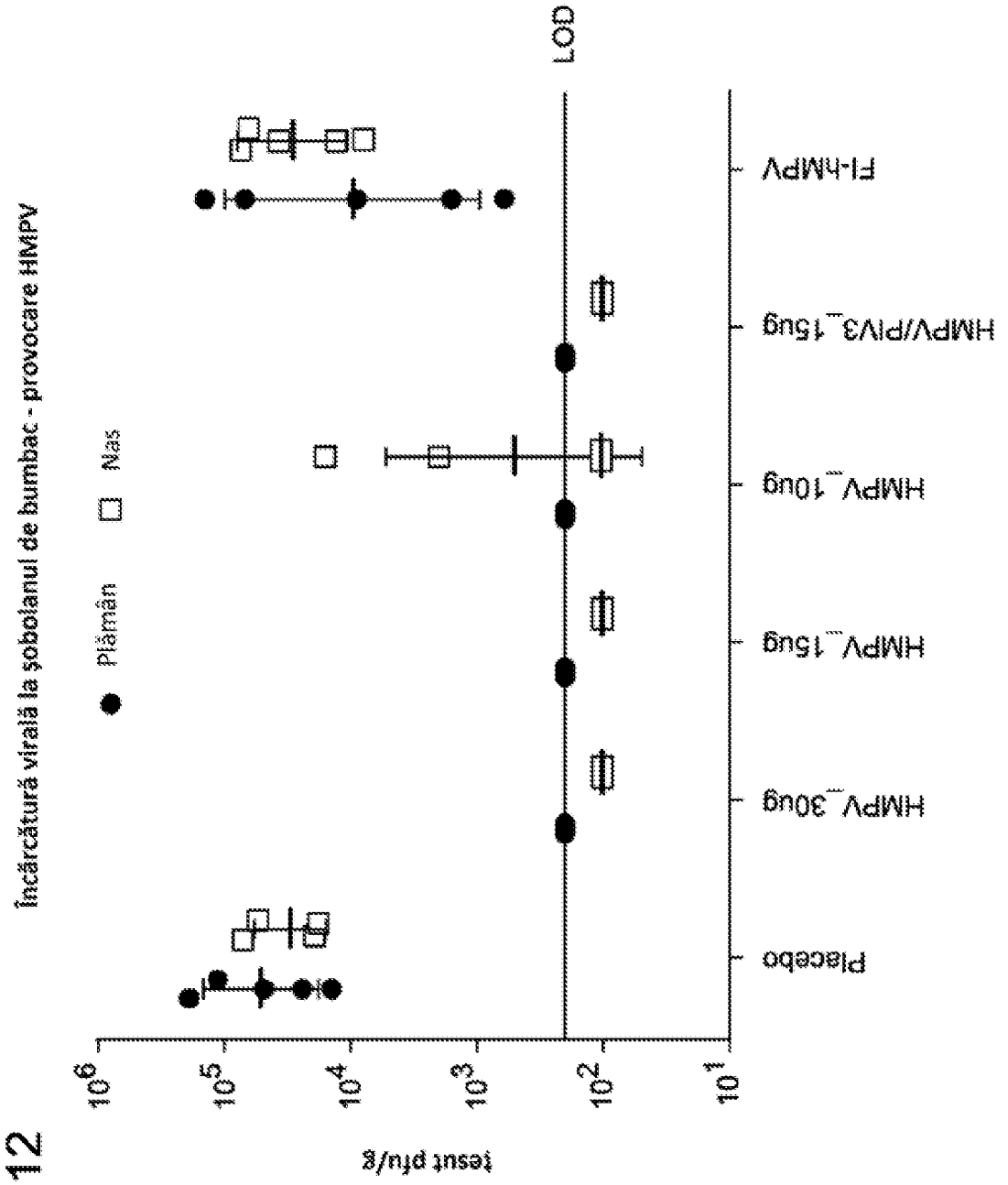

Încărcătură virală la șobolanul de bumbac - provocare HMPV
Plămân
Nas
LOD
Placebo
HMPV_30ug
HMPV_15ug
HMPV_10ug
HMPV/PIV3_15ug
FI-hMPV
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
țesut pfu/g

Fig. 12

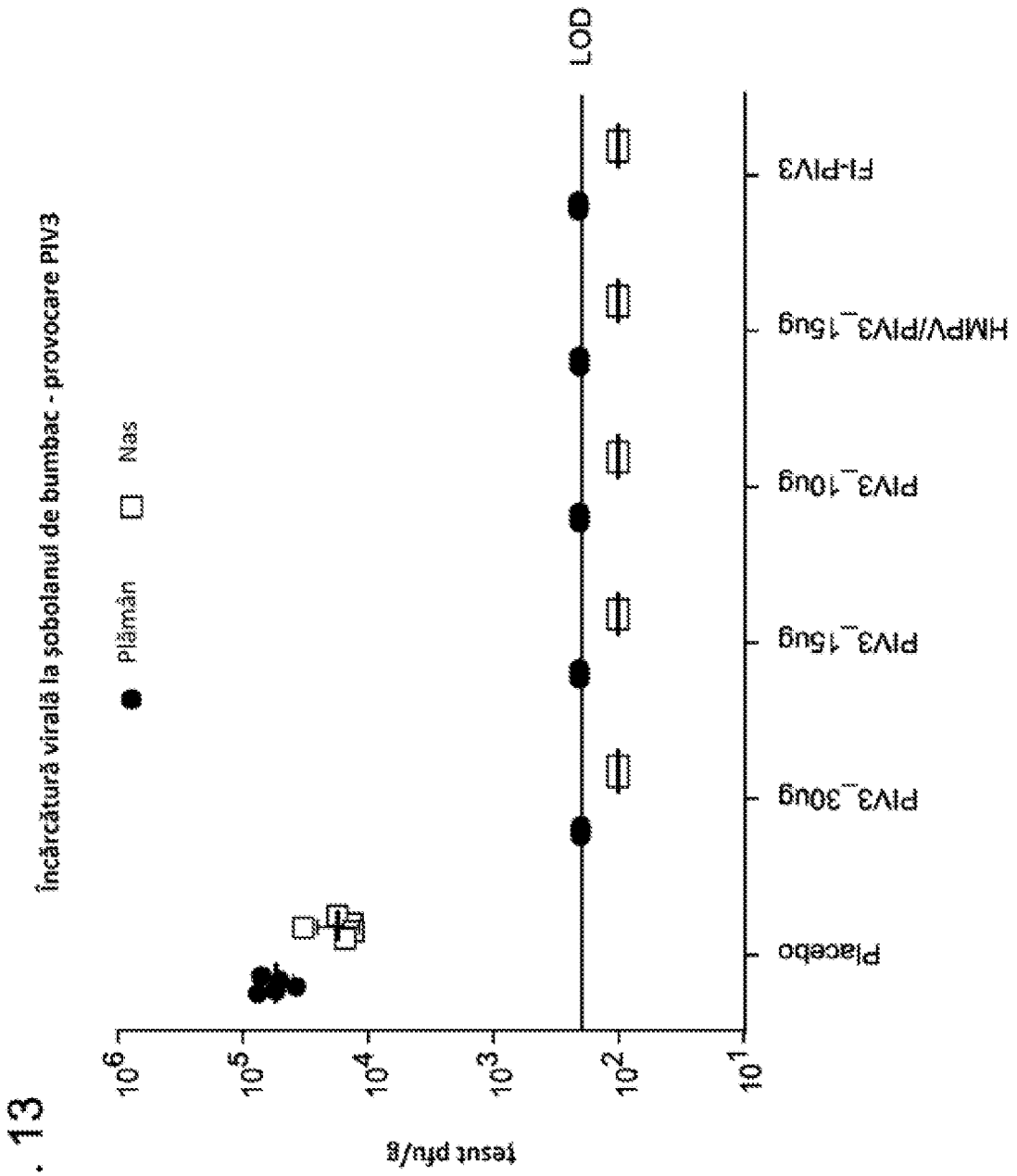

încărcătură virală la șobolanul de bumbac - provocare PIV3
Plămân
Nas
LOD
Placebo
PIV3_30ug
PIV3_15ug
PIV3_10ug
HMPV/PIV3_15ug
FI-PIV3
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
test pfu/g

Fig. 13

Fig. 14

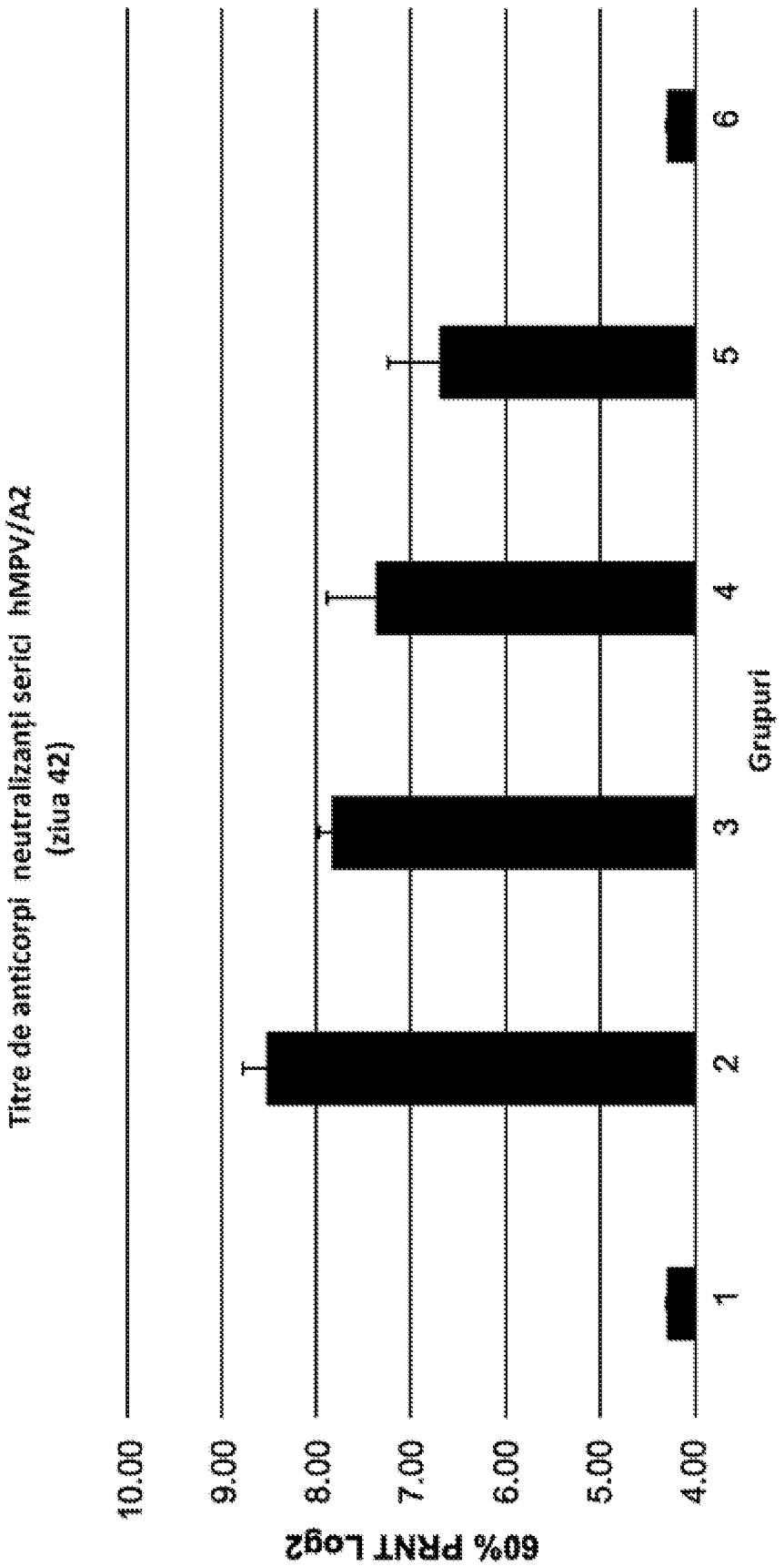

Titre de anticorpi neutralizanți serici hMPV/A2
(ziua 42)
60% PRNT Log2
10.00
9.00
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
1
2
3
4
5
6
Grupuri

Fig. 15

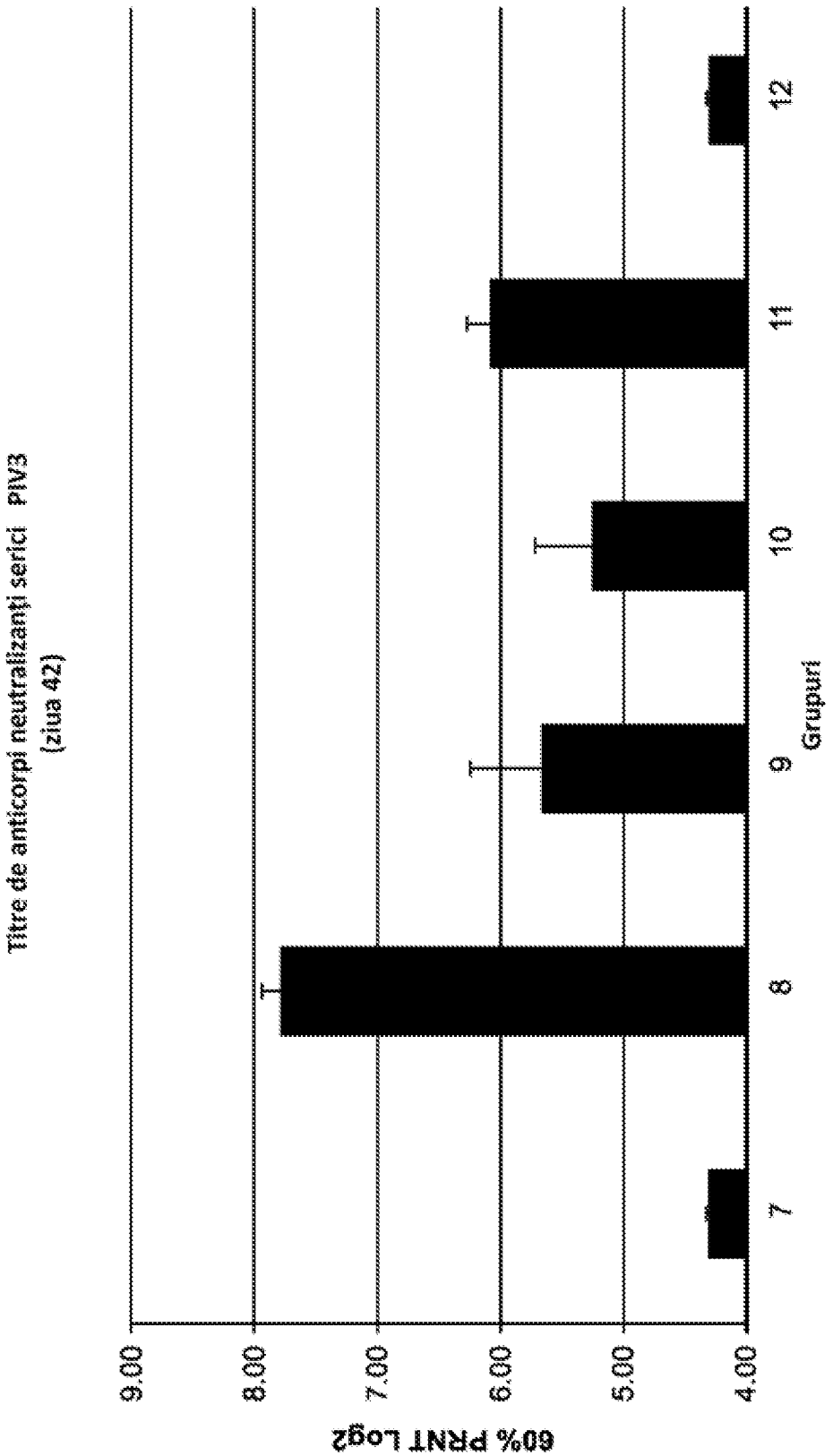

Titre de anticorpi neutralizanți serici PIV3
(ziua 42)
60% PRNT Log2
9.00
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
7
8
9
10
11
12
Grupuri

Fig. 16

Histopatologie pulmonară la şobolan de bumbac

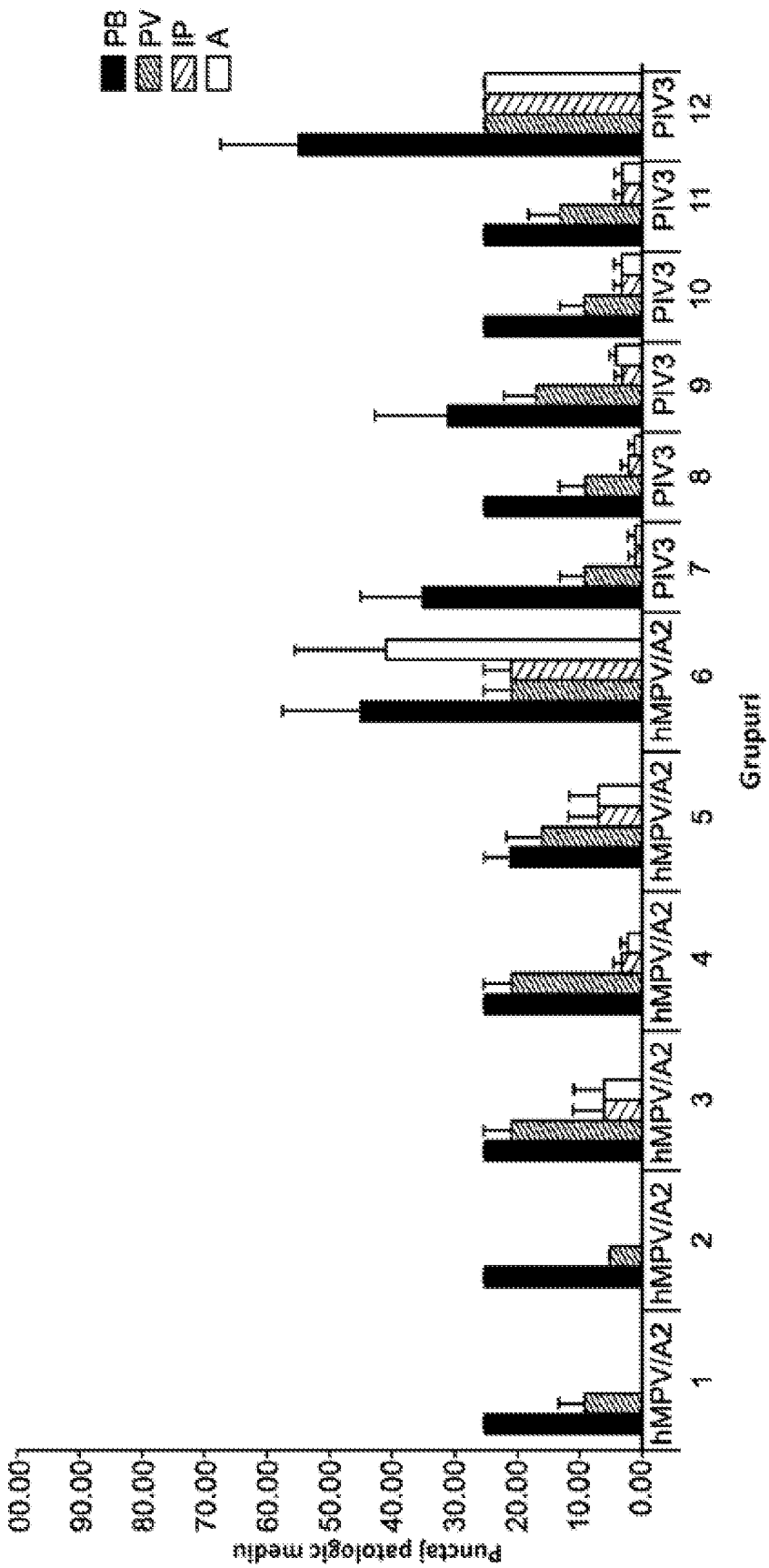


Fig. 17

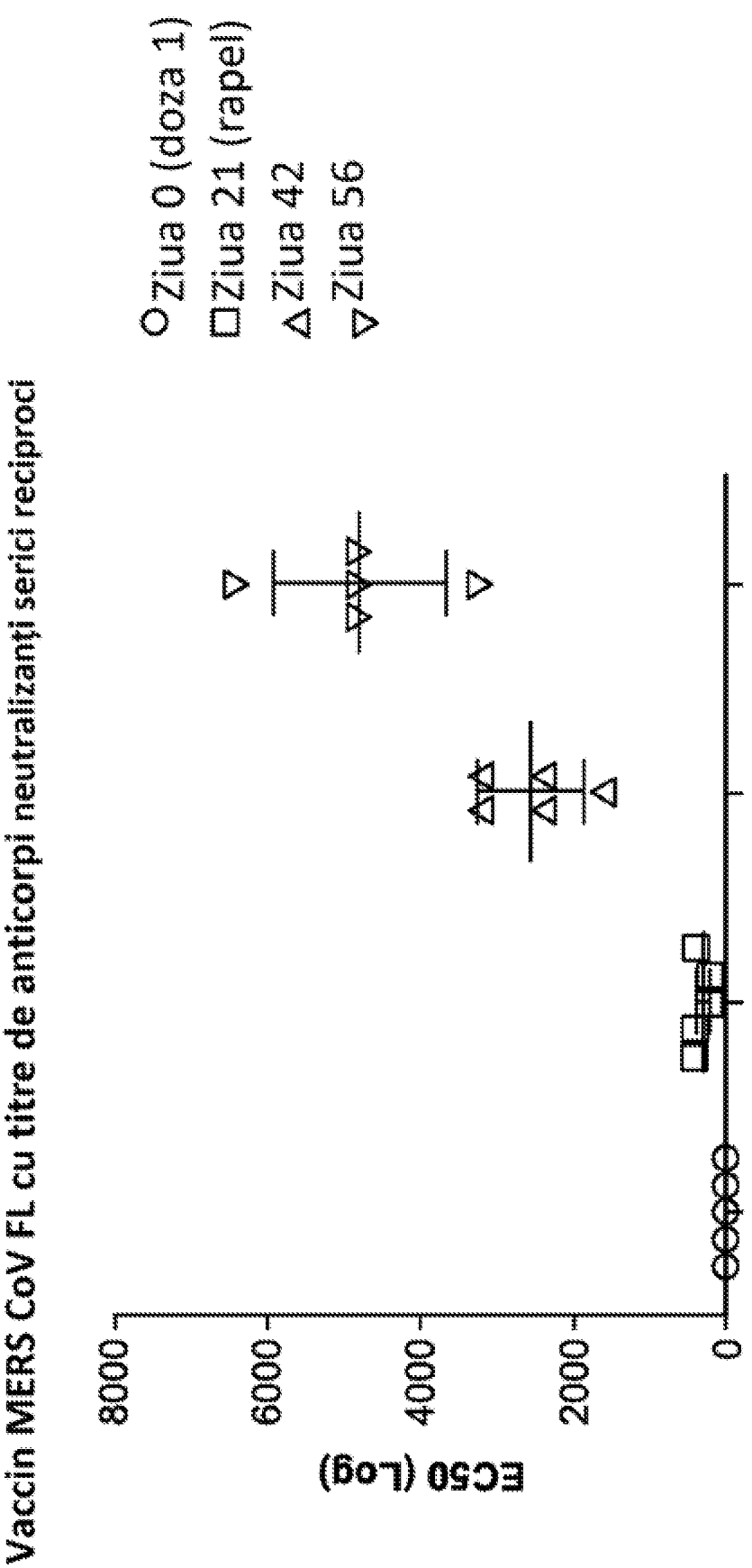

Vaccin MERS CoV FL cu titre de anticorpi neutralizanti serici reciproci
EC50 (Log)
8000
6000
4000
2000
0
Ziua 0 (doza 1)
Ziua 21 (rapel)
Ziua 42
Ziua 56

Fig.18

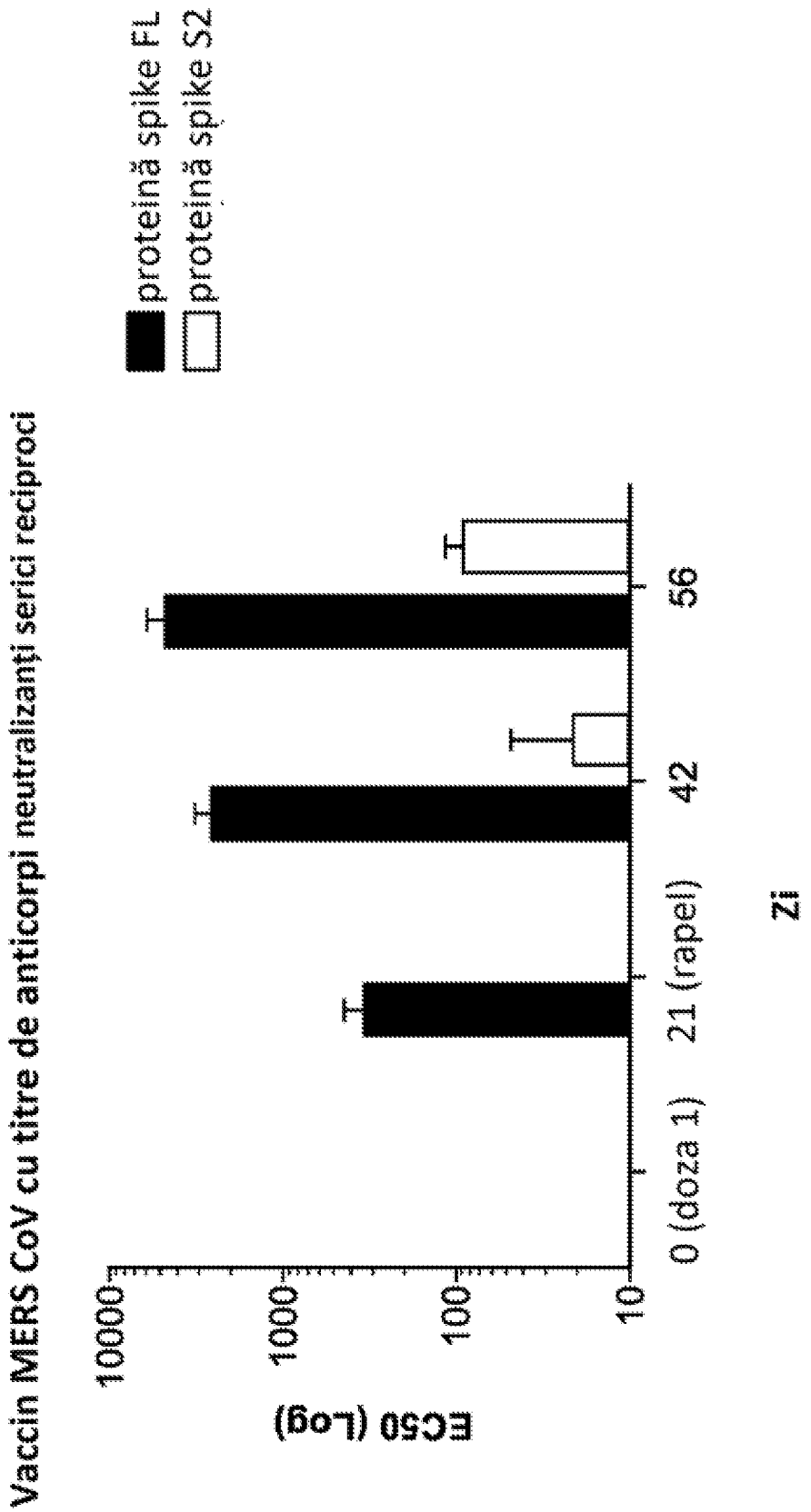

Vaccin MERS CoV cu titre de anticorpi neutralizanți serici reciproci
proteină spike FL
proteină spike S2
EC50 (Log)
10000
1000
100
10
0 (doza 1)
21 (rapel)
42
56
Zi

Fig. 19A

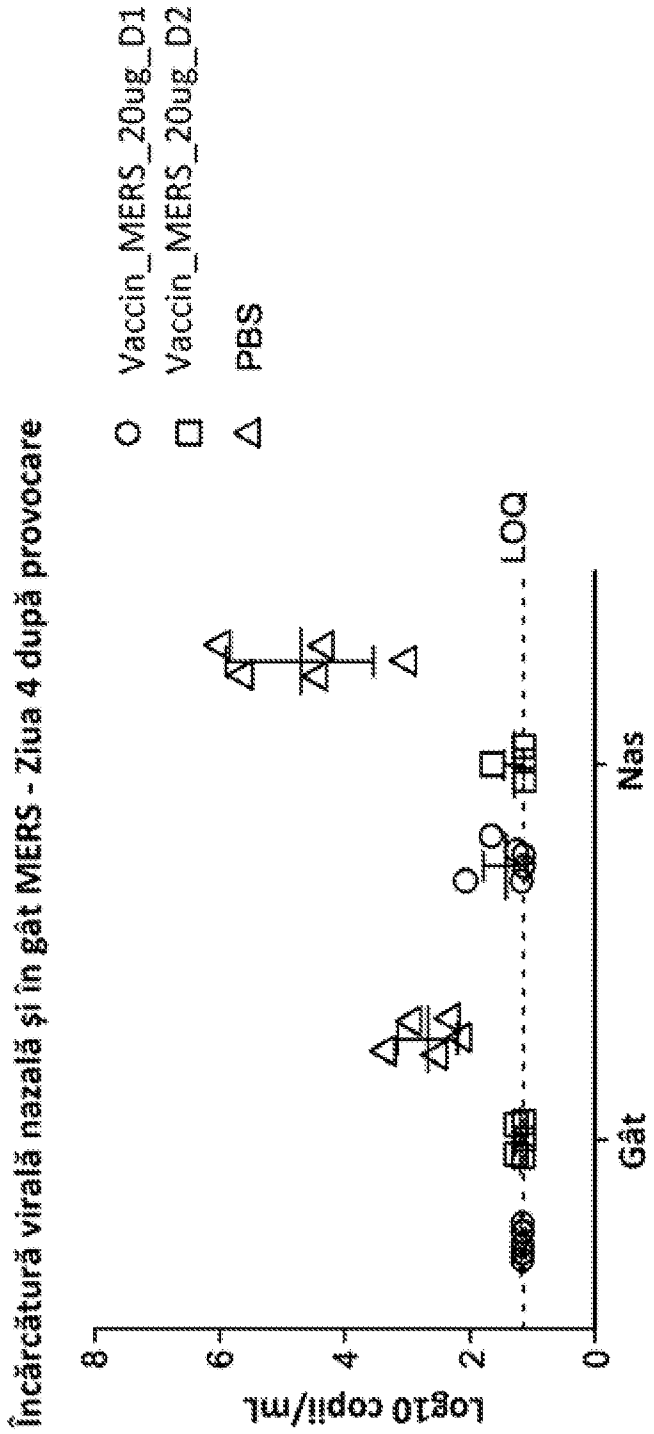

Încărcătură virală nazală și în gât MERS - Ziua 4 după provocare
Vaccin_MERS_20ug_D1
Vaccin_MERS_20ug_D2
PBS
log10 copii/mL
8
6
4
2
0
LOQ
Gât
Nas

Fig. 19B

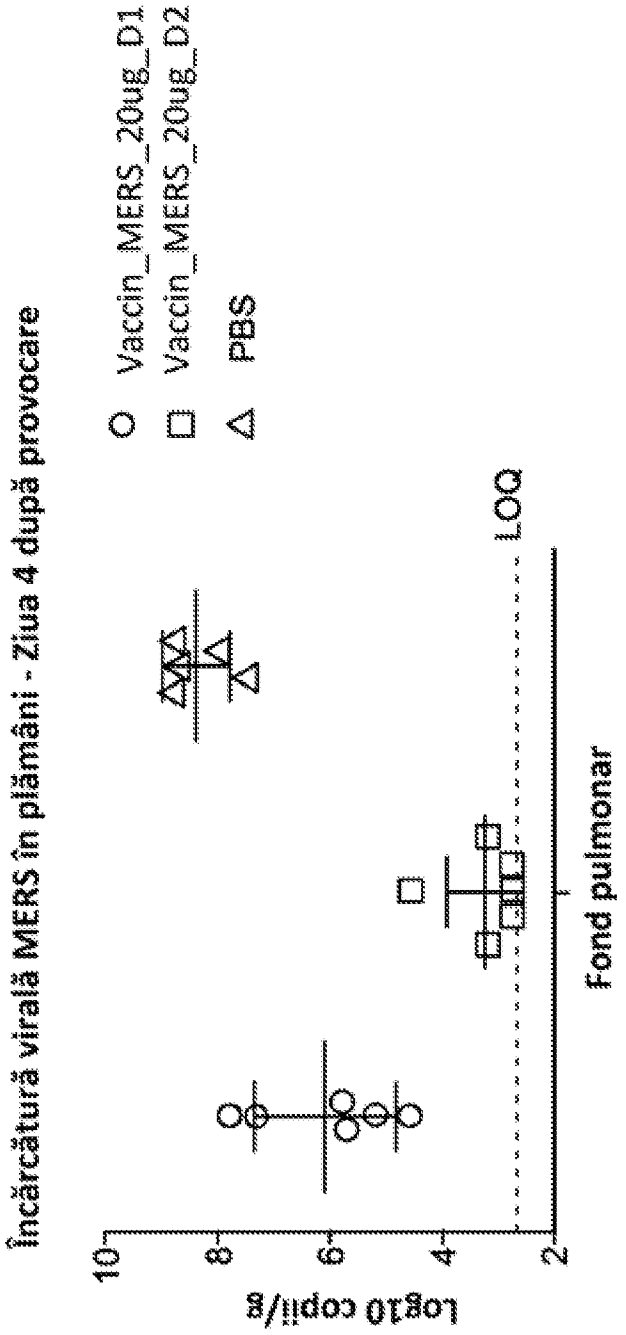

Încărcătură virală MERS în plămâni - Ziua 4 după provocare
Vaccin_MERS_20ug_D1
Vaccin_MERS_20ug_D2
PBS
log10 copii/g
10
8
6
4
2
LOQ
Fond pulmonar

Fig. 19C

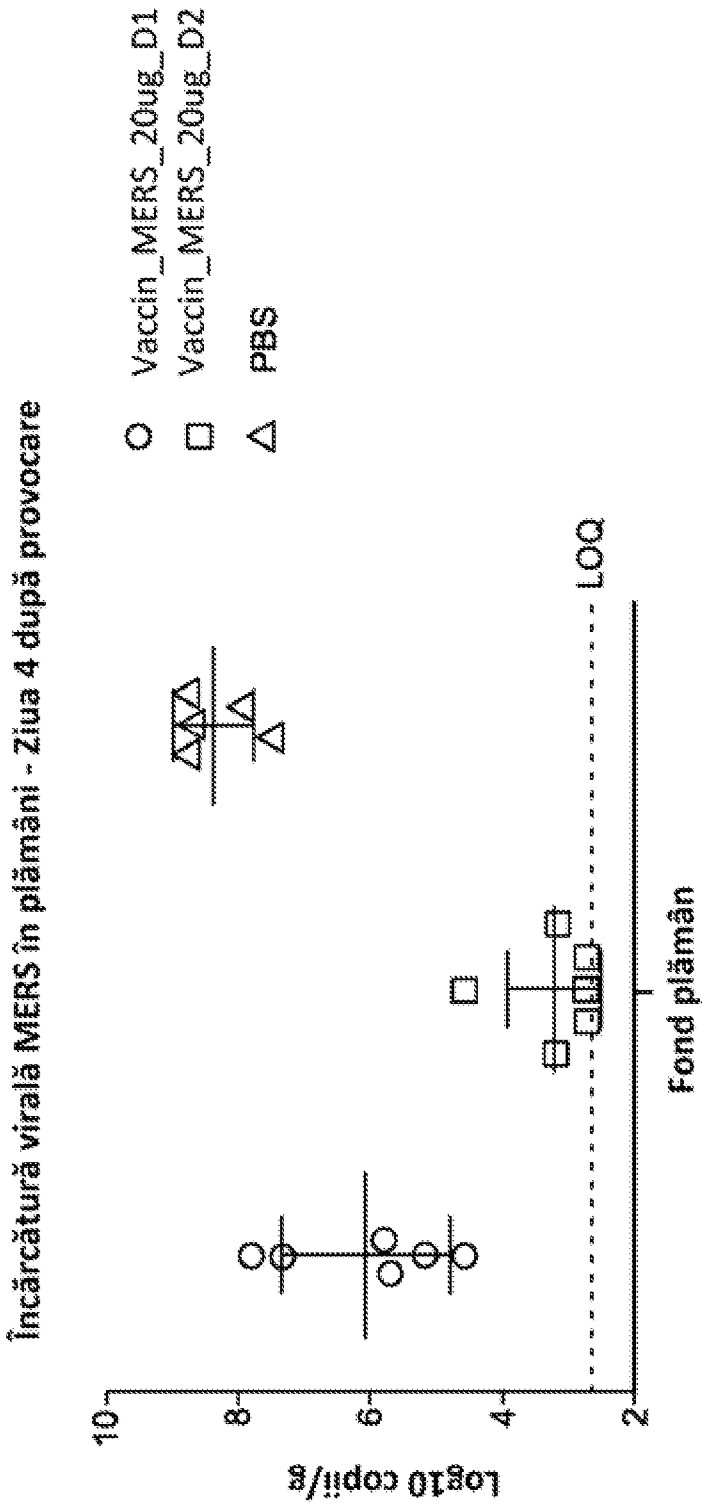

Încărcătură virală MERS în plămâni - Ziua 4 după provocare
Vaccin_MERS_20ug_D1
Vaccin_MERS_20ug_D2
PBS
LOQ
Fond plămân
log10 copii/g
10
8
6
4
2

Fig. 20A

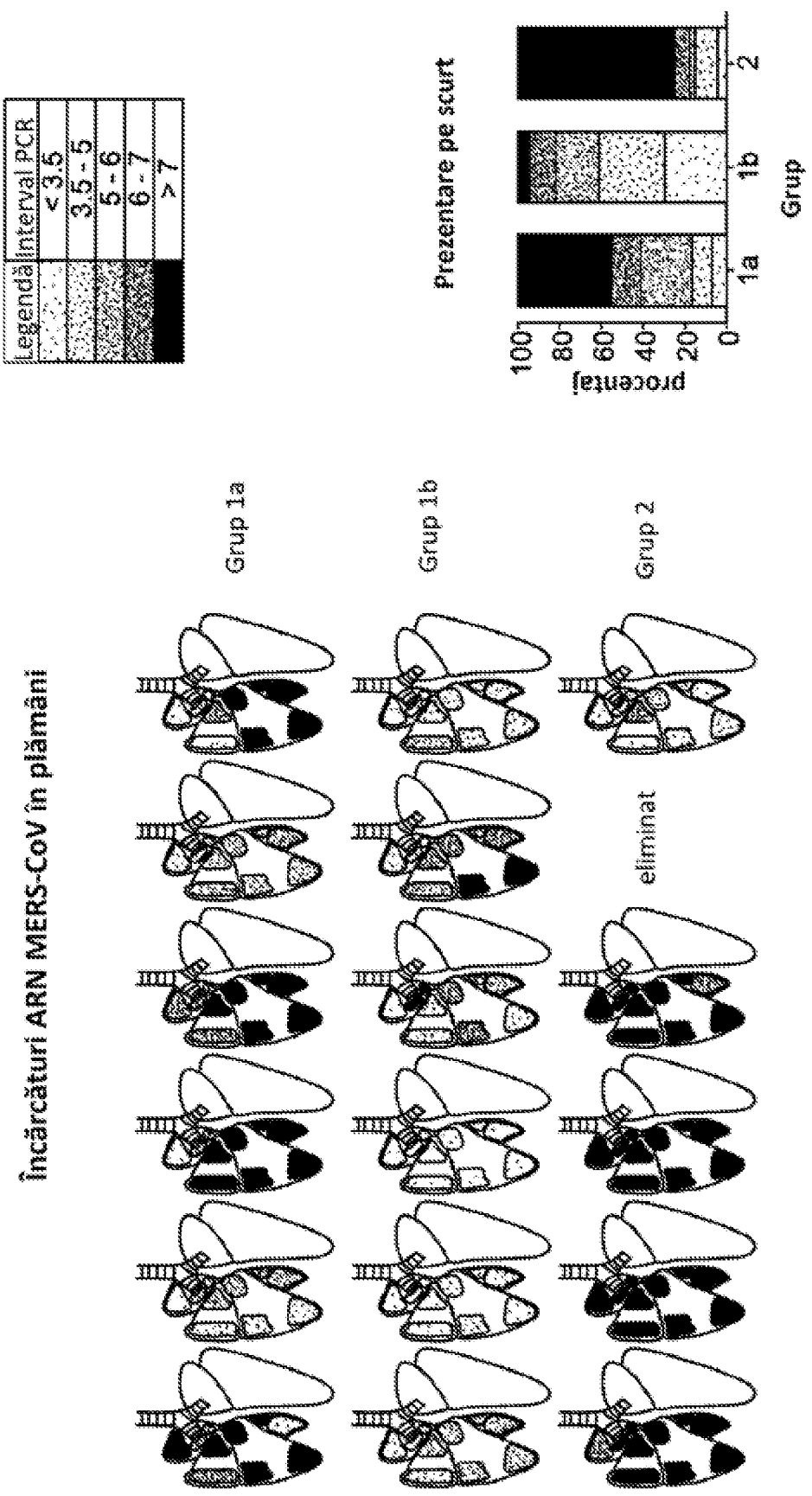

Încărcături ARN MERS-CoV în plămâni
Grup 1a
Grup 1b
Grup 2
eliminat
Legendă
Interval PCR
< 3.5
3.5 - 5
5 - 6
6 - 7
> 7
Prezentare pe scurt
procentaj
100
80
60
40
20
0
1a
1b
2
Grup

Fig. 20B

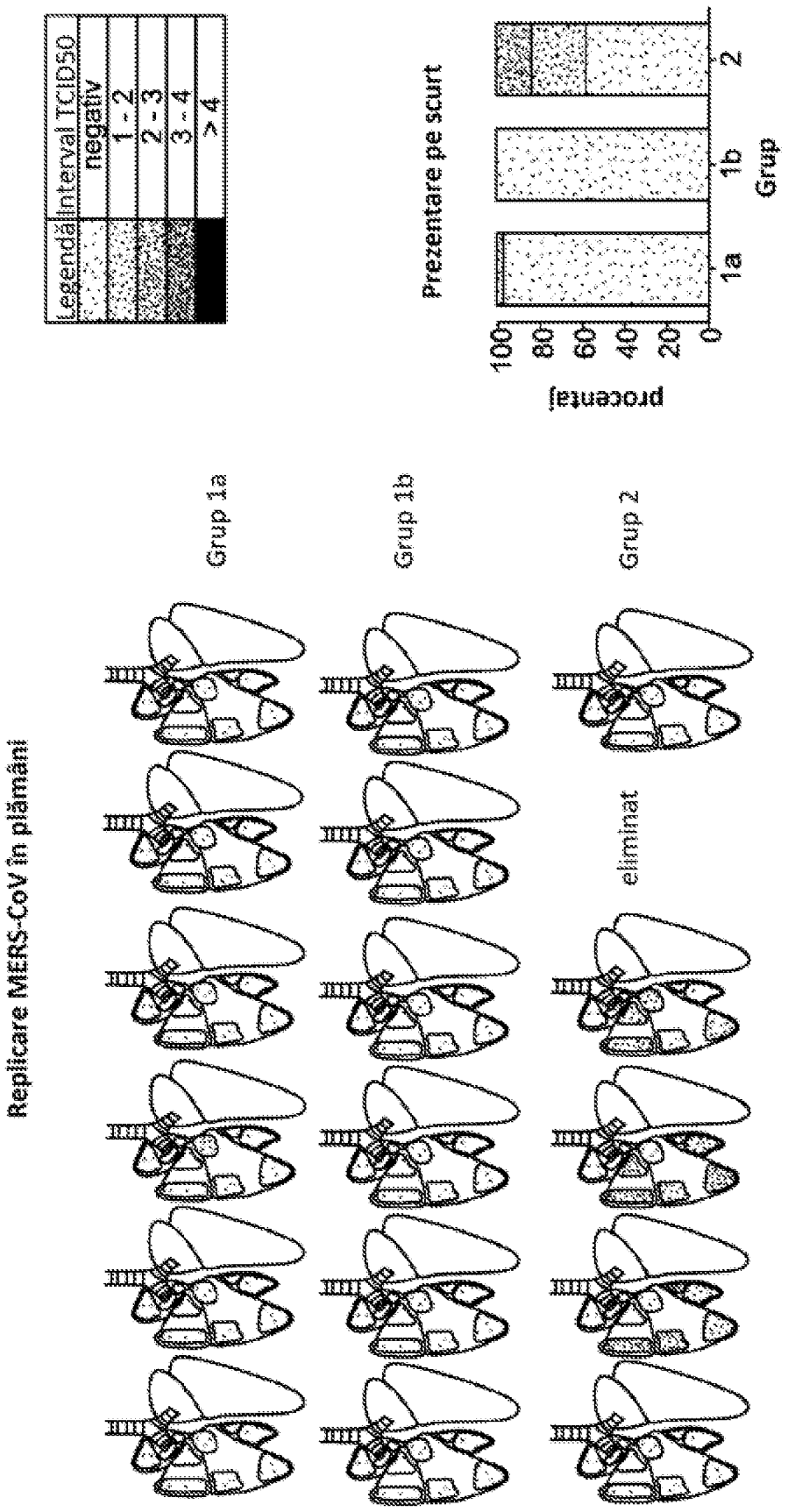
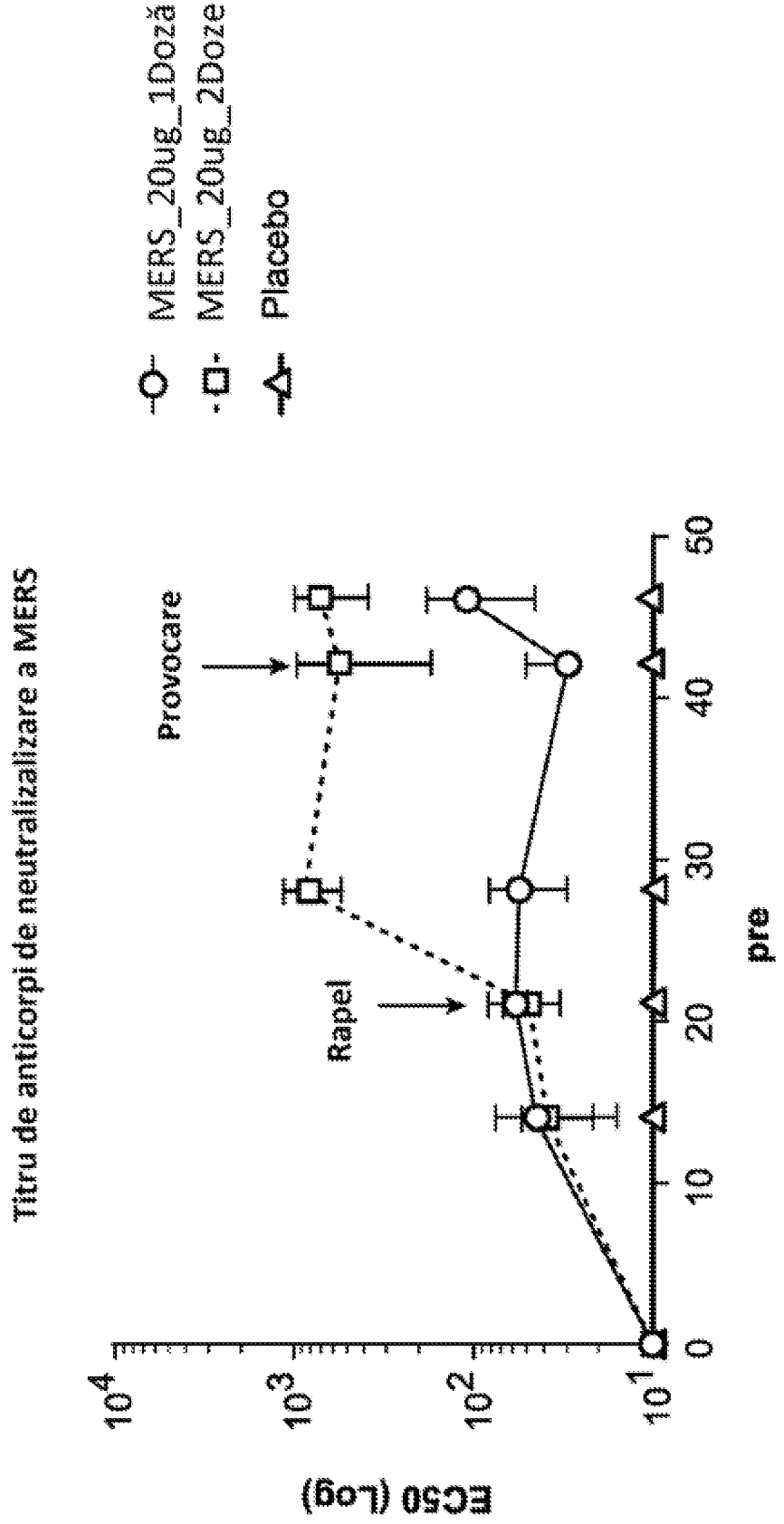

Replicare MERS-CoV în plămâni
Grup 1a
Grup 1b
Grup 2
eliminat
Legendă
Interval TCID50
negativ
1 - 2
2 - 3
3 - 4
> 4
Prezentare pe scurt
procentaj
100
80
60
40
20
0
1a
1b
2
Grup

Fig. 21


MERS_20ug_1Doză
MERS_20ug_2Doze
Placebo
Titru de anticorpi de neutralizare a MERS
Provocare
Rapel
ECS0 (Log)
10^4
10^3
10^2
10^1
0
10
20
30
40
50
pre