(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0006574
(43) 공개일자 2010년01월19일

(51) Int. Cl.
A61K 38/08 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7024437
(22) 출원일자 2008년04월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년11월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/061336
(87) 국제공개번호 WO 2008/156914
국제공개일자 2008년12월24일
(30) 우선권주장
11/755,597 2007년05월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
보고치 사무엘
미합중국 뉴욕주 10028 뉴욕 동 91번 스트리트 46
보고치 엘레노어 에스
미합중국 뉴욕주 10028 뉴욕 동 91번 스트리트 46
(뒷면에 계속)
(72) 발명자
보고치 사무엘
미합중국 뉴욕주 10028 뉴욕 동 91번 스트리트 46
보고치 엘레노어 에스
미합중국 뉴욕주 10028 뉴욕 동 91번 스트리트 46
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김동완

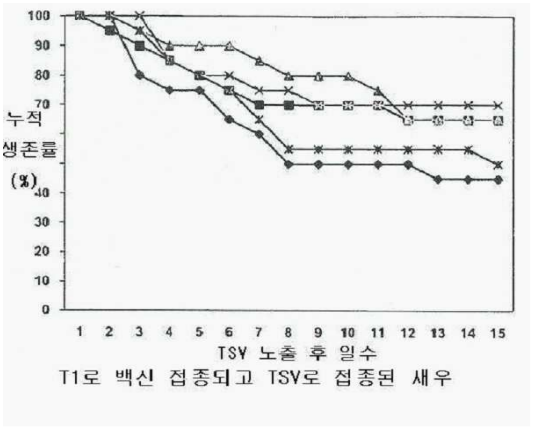
전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 수산 양식되는 무척추동물의 병원체 감염에 대항하는 합성 레플리킨 펩티드

(57) 요 약

본 발명은 수산양식시 병원체의 발병을 예방 또는 치료하기 위한, 수산양식되는 무척추동물의 병원체 게놈에서 동정된 약 7개 내지 약 50개 아미노산의 분리되거나 합성된 펩티드를 제공하며, 또한 동정된 펩티드를 이용하여 병원체의 발병을 예방 및 치료하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1a



T1로 백신 접종되고 TSV로 접종된 새우

(71) 출원인

보르사니 앤-엘레노어 비

미합중국 매사추세츠주 02446 브룩클린 칼턴 스트리트 122

보고치 사무엘 윈스턴

미합중국 캘리포니아주 94609 옥크랜드 62번 스트리트 429

(72) 발명자

보고치 사무엘 윈스턴

미합중국 캘리포니아주 94609 옥크랜드 62번 스트리트 429

보르사니 앤-엘레노어 비

미합중국 매사추세츠주 02446 브룩클린 칼턴 스트리트 122

(30) 우선권주장

11/923,559 2007년10월24일 미국(US)
12/010,027 2008년01월18일 미국(US)
60/935,499 2007년08월16일 미국(US)
60/935,816 2007년08월31일 미국(US)
60/954,743 2007년08월08일 미국(US)
60/982,333 2007년10월24일 미국(US)
60/982,336 2007년10월24일 미국(US)
60/982,338 2007년10월24일 미국(US)
60/991,676 2007년11월30일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

무척추동물의 병원체로부터 분리 또는 합성된 적어도 하나 이상의 펩티드를 포함하는 수산양식에서 무척추동물의 저항성을 증가시키는 물질에 있어서, 상기 하나 이상의 분리 또는 합성된 펩티드는 레플리킨 모티프를 포함하는 7개 내지 약 50개 아미노산으로 이루어진 하나 이상의 분리 또는 합성된 레플리킨 펩티드이고, 상기 레플리킨 모티프는

(1) 모티프의 첫 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 와 모티프의 두 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 히스티딘 잔기를 지니고;

(2) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기 떨어져 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기를 지니고;

(3) 모티프 내의 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

(4) 모티프 내의 6% 이상의 리신 잔기를 포함함을 특징으로 하는 수산양식에서 무척추동물의 저항성을 증가시키는 물질.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 무척추동물이 갑각류인 물질.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 갑각류가 새우인 물질.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 하나 이상의 분리 또는 합성된 펩티드가 합성된 펩티드인 물질.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 하나 이상의 분리 또는 합성된 레플리킨 펩티드가 상기 레플리킨 모티프로 구성된 물질.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 레플리킨 모티프가 7 내지 약 10개 아미노산, 약 10 내지 약 15개 아미노산, 약 15 내지 약 20개 아미노산, 약 20 내지 약 25개 아미노산, 약 25 내지 약 30개 아미노산, 약 30 내지 약 35개 아미노산, 약 35 내지 약 40개 아미노산, 약 40 내지 약 45개 아미노산 또는 약 45 내지 약 50개 아미노산으로 구성되는 물질.

청구항 7

제 4 항에 있어서, 하나 이상의 분리 또는 합성된 레플리킨 펩티드가 KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10) 및 HVEKIVDKAK (서열번호: 11)로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상을 포함하는 물질.

청구항 8

제 4 항에 있어서, 물질이 KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10) 및 HVEKIVDKAK (서열번호: 11)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이상의 분리 또는 합성된 레플리킨 펩티드의 혼합물을 포함하는 물질.

청구항 9

제 1 항의 물질을 포함하는 백신.

청구항 10

제 6 항의 물질을 포함하는 백신.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 백신.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 백신이 갑각류에서 하나 이상의 병원체에 대항하여 보호를 제공하는 백신.

청구항 13

제 11 항에 있어서, 백신이 새우에서 하나 이상의 병원체에 대항하여 보호를 제공하는 백신.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 병원체가 바이러스인 백신.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 병원체가 타우라(taura) 증후군 바이러스인 백신.

청구항 16

제 13 항에 있어서, 백신이 새우 사료에 혼합되는 백신.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 백신이 새우에게 매일 배급되는 사료와 혼합되는 백신.

청구항 18

제 15 항에 있어서, 하나 이상의 분리 또는 합성된 펩티드는 KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10) 및/또는 HVEKIVDKAK (서열번호: 11)인 백신.

청구항 19

제 18 항에 있어서, KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10) 및 HVEKIVDKAK (서열번호: 11)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이상 분리 또는 합성된 펩티드의 혼합물을 포함하는 백신.

청구항 20

제 19 항에 있어서, KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10) 및 HVEKIVDKAK (서열번호: 11)에서 선택된 분리 또는 합성된 펩티드의 혼합물을 포함하는 백신.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 중량을 기준으로 동일한 양의 분리 또는 합성된 펩티드들의 혼합물을 포함하는 백신.

청구항 22

제 20 항에 있어서, 상기 물질은 일일 기준 각각의 새우 무게 g당 약 0.01㎎ 내지 약 2㎎의 백신 용량을 새우에

게 투여하는 백신.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 상기 물질은 용량이 일일 기준 각각의 새우 무게 g당 약 0.2㎎ 내지 약 1.0㎎임을 특징으로 하는 백신.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 물질은 용량이 일일기준 새우 무게 g당 약 0.5㎎임을 특징으로 하는 백신.

청구항 25

제 15 항에 있어서, 하나 이상의 분리 또는 합성된 레플리킨 펩티드는 타우라 증후군 바이러스의 새로 출현한 균주에 존재하는 하나 이상의 레플리킨 펩티드의 하나 이상 분리 또는 합성된 형태인 백신.

청구항 26

제 15 항에 있어서, 백신이 타우라 증후군 바이러스의 증후가 개시되기 전에 예방 요법으로 새우에 투여되는 백신.

청구항 27

제 15 항에 있어서, 백신이 타우라 증후군 바이러스의 증후가 개시된 후 치료요법으로 새우에 투여되는 백신.

청구항 28

제 15 항에 있어서, 백신이 예방 요법으로 치료 요법적 농도 이하의 농도로 새우에 투여되는 백신.

청구항 29

제 28 항에 있어서, 백신은 한 마리 이상의 새우의 실질적인 전체 라이프 사이클에 걸쳐 투여되는 백신.

청구항 30

무척추동물에 제1항에 따른 물질을 투여하는 것을 포함하는 무척추동물에 병원체에의 저항성을 제공하는 방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 상기 물질은 경구로 투여되거나, 상기 물질을 포함하는 수용성 매질 중에서 무척추동물에 침잠 시켜 투여하거나, 주입을 통해 투여되는 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 물질을 경구로 투여하는 방법.

청구항 33

제 30 항에 있어서, 무척추동물이 갑각류인 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서, 갑각류가 새우인 방법.

청구항 35

(1) 모티프의 첫 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기와 모티프의 두 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 히스티딘 잔기;

(2) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기 떨어져 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기;

(3) 모티프 내의 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

(4) 모티프 내의 6% 이상의 리신 잔기로 이루어진 레플리킨 모티프를 포함하는 7개 내지 약 50개 아미노산

으로 이루어진 분리 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 펩티드.

청구항 36

제 35 항에 있어서, 레플리킨 펩티드가 레플리킨 모티프로 이루어진 하나 이상의 분리 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 펩티드.

청구항 37

제 35 항에 따른 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 펩티드를 코드화시킨 분리 또는 합성된 뉴클레오티드 서열.

청구항 38

약 16개 내지 약 34개 아미노산으로 이루어진 분리 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 스캐폴드 펩티드에 있어서, 상기 레플리킨 스캐폴드 펩티드는

(1) 말단 리신 및 말단 리신에 바로 인접한 리신을 지니고,

(2) 말단 히스티딘 및 말단 히스티딘에 바로 인접한 히스티딘을 지니고,

(3) 리신으로부터 약 6개 내지 약 10개 아미노산 이내에 위치한 또다른 리신을 지니고,

(4) 펩티드는 6% 이상의 리신을 포함함을 특징으로 하는 분리 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 스캐폴드 펩티드.

청구항 39

제 38 항에 있어서, 펩티드가 28개 내지 33개 아미노산으로 구성된 분리 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 스캐폴드 펩티드.

청구항 40

제 39 항에 있어서, 펩티드가 KKVQANKTRVFAASNQGLALALRRYYLSFLDH (서열번호: 197) 또는 KKACRNAGYKEACLHELDCKSFLLAQQGRAGAH (서열번호: 198)을 포함하는 분리 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 스캐폴드 펩티드.

청구항 41

(1) 다수 무척추동물 중 하나 이상의 개체에서 질환을 일으킬 수 있을 정도로 충분한 수준의 병원체를 동종의 다수 무척추동물에 접종하는 단계;

(2) 접종된 다수 무척추동물 중에서 질환에 걸리거나 죽은 한 마리 이상의 개체를 버리는 단계;

(3) 단계 (1) 및 (2)를 1회 이상 반복하는 단계; 및

(4) 단계 (1), (2) 및/또는 (3)에서 병원체에 대항하여 무척추동물의 저항력을 증가시키기 위한 제1항에 따른 물질을 다수의 무척추동물에 1회 이상 투여하는 단계를 포함하는 병원체에 대항한 무척추동물의 저항성을 증가시키는 방법.

청구항 42

제 41 항에 있어서, 단계 (4)가 단계 (1), (2) 및/또는 (3)에서 제7항에 따른 물질을 다수의 무척추동물에 1회 이상 투여하여 실행되는, 방법.

청구항 43

제 42 항에 있어서, 무척추동물이 새우인, 방법.

청구항 44

제 43 항에 있어서, 병원체는 타우라 증후군 바이러스인, 방법.

청구항 45

(1) 수용성 매질에서 배양될 수 있는 무척추동물의 병원체에서 하나 이상의 레플리킨 서열을 동정하는 단계; 및

(2) 동정된 하나 이상의 레플리킨 서열을 백신의 활성 성분으로서 화학적으로 합성하는 단계를 포함하는, 백신 생산 방법.

청구항 46

제 45 항에 있어서, 백신이 병원체에서 하나 이상의 레플리킨 서열이 동정된 시점으로부터 7일 또는 더 짧은 시간내에 생산되는, 방법.

청구항 47

제 1 항에 따른 물질을 포함하는 동물 사료.

청구항 48

새우 생산 Rangen 35 매쉬; 1% 알긴산 나트륨염; 1% 헥사메타포스페이트 나트륨염; 및 KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10) 및 HVEKIVDKAK (서열번호: 11)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 합성 레플리킨 펩티드를 포함하는, 동물 사료.

청구항 49

제 13 항에 따른 백신으로 처치된 새우.

청구항 50

제 1 항에 있어서, 무척추동물이 대합조개, 홍합, 가리비, 굴, 기타 연체동물, 가재 또는 랍스타인, 물질.

청구항 51

제 11 항에 있어서, 백신이 대합조개, 홍합, 가리비, 굴, 기타 연체동물, 가재 또는 랍스타의 하나 이상의 병원체에 대항하여 보호를 제공하는, 백신.

청구항 52

제 30 항에 있어서, 무척추동물이 대합조개, 홍합, 가리비, 굴, 기타 연체동물, 가재 또는 랍스타인, 방법.

청구항 53

제 42 항에 있어서, 무척추동물이 대합조개, 홍합, 가리비, 굴, 기타 연체동물, 가재 또는 랍스타인, 방법.

청구항 54

약 7개 내지 약 50개 아미노산의 하나 이상의 합성 펩티드를 포함하고, 상기 하나 이상의 합성 펩티드가 수산양식에서 하나 이상의 무척추동물에 투여되었을 때 하나 이상 병원체에 대해 상기 하나 이상의 무척추동물의 저항성을 증가시키는 것을 특징으로 하는, 수산양식용 물질.

청구항 55

제 54 항에 따른 물질을 포함하는 백신.

청구항 56

(1) 무척추동물의 하나 이상의 개체에서 질환을 일으킬 수 있을 정도로 충분한 수준의 병원체를 동종의 다수 무척추동물에 접종하는 단계;

(2) 접종된 다수 무척추동물 중에서 병에 걸리거나 죽은 한 마리 이상의 개체를 버리는 단계;

(3) 단계 (1) 및 (2)를 1회 이상 반복하는 단계; 및

(4) 단계 (1), (2) 및/또는 (3)에서 병원체에 대항하여 무척추동물의 저항력을 증가시키기 위한 제54항에

따른 물질을 다수의 무척추동물에 1회 이상 투여하는 단계를 포함하는, 병원체에 대해 무척추동물의 저항성을 증가시키는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 출원은 2008년 1월 18일자로 출원된 미국 출원. 출원번호 12/010,027; 2007년 11월 30일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/991,676; 2007년 10월 24일자로 출원된 미국 출원. 출원번호 11/923,559; 2007년 10월 24일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/982,336; 2007년 10월 24일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/982,333; 2007년 10월 24일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/982,338; 2007년 8월 31일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/935,816; 2007년 8월 16일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/935,499; 2007년 8월 8일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/954,743; 그리고 2007년 5월 30일자로 출원된 미국 출원. 출원번호 11/755,597을 우선권으로 주장하며, 각 출원은 전문을 참고문헌으로 여기에 통합시킨다. 본 출원은 또한 여기에 추가로 다음의 각 전문을 통합시킨다; 2007년 1월 30일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/898,097; 2007년 1월 18일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/880,966; 2006년 10월 24일자로 출원된 미국 가출원. 출원번호 60/853,744; 2006년 2월 16일자로 출원된 미국 출원. 출원번호 11/355,120; 2005년 4월 28일자로 출원된 미국 출원. 출원번호 11/116,203; 2004년 6월 4일자로 출원된 미국 출원. 출원번호 10/860,050; 2002년 7월 8일자로 출원된 미국 출원. 출원번호 10/189,437; 2002년 3월 26일자로 출원된 미국 출원. 출원번호 10/105,232-현재 미국 특허 No. 7,189,800; 2001년 10월 26일자로 출원된, 미국 출원. 출원번호 09/984,057; 그리고 2001년 10월 26일자로 출원된 미국 출원. 출원번호 09/984,056-현재 미국 특허 No. 7,176,275이다.

배 경 기 술

<2> 수산양식(aquaculture)은 수중 동물을 식품으로 번식시키고 기르는 것을 일반적으로 일컫는 말이다. 수산양식은 21세기에 세계적 산업으로 급속히 확산되고 있다. 산업에서 경제적 손실의 가장 큰 원인은 질병이다. Meyer, F.P., J Anim Sci 1991. 69:4201-4208. 수산양식, 특히 무척추동물 수산양식은 시장에 내다 팔기전 또는 털갈이(molting)를 유도하기 전에 펜이나 탱크에 고밀도의 동물개체를 단기간 유지시키는 것을 보통 포함한다. 새우, 대합조개, 굴, 랍스터, 가리비, 전복 등과 같은 무척추동물에게는 이와 같은 고밀도는 스트레스이다. 스트레스가 있는 조건은 세균 예를 들면, 비브리오(Vibrio), 클라미디아-유사, 리켓차(Rickettsia)-유사 종 바이러스, 가령, 타우라 증후군 바이러스(taura syndrome virus), 흰점 증후군 바이러스(white spot syndrome virus) 및 다른 미생물 병원체을 포함하는 병원체의 전파에 이상적이다.

<3> 수산양식에서 특히 심각한 바이러스 질환은 타우라 증후군으로, 전세계적으로 새우 양식 농장에 상당한 타격을 준다. 타우라 증후군은 타우라 증후군 바이러스 (TSV)가 원인이 되며, 이 바이러스는 크립파바이러스(Cripavirus) 속에 디스시트로바리데(Discistroviridae) 족의 일원으로, 약 10,000개 뉴클레오티드의 단일 포지티브 가닥 게놈을 가진다. 게놈에는 두 개의 오픈 리딩 프레임 (ORF)이 포함되어 있다. 보고에 따르면, ORF1에는 헬리카제(helicase), 프로테아제(protease) 및 RNA-의존성 RNA 폴리메라제(polymerase)의 코딩을 포함한다. 보고에 따르면, ORF2는 세 가지 캡시드(capsid) 단백질의 코딩을 포함한다.

<4>

<5> 타우라 증후군은 아메리카에서는 현재 풍토병이며, 아시아에서도 발병된 것으로 관측되었다. 감염된 새우는 일반적으로 꼬리가 붉고, 식욕부진과 거동에서 산만하다. 꼬리 근육이 불투명해지고, 피층(cutical)은 연질로 될 수 있다. 질병의 급성 상태 동안에 5% 내지 95%의 치사율이 관찰되었다. TSV의 발병에서 생존한 새우는 전염성은 유지되나 재감염에 대해 내성을 가지는 것으로 보인다.

<6> 신속한 복제는 특정 세균, 바이러스 및 바이러스 및 클라미디아-유사 질환 및 흰점 증후군과 같은 수산양식에서 TSV, 다른 바이러스성 및 세균성 질환을 포함하는 악성, 바이러스성 질환에서 독성(virulence)의 특징이다. 발명자들은 신속한 복제와 연관된 보존된 펩티드 서열 패밀리를 발견하였고, 이를 레플리킨(Replikins)으로 명명하였다. 발명자들은 인플루엔자 및 다른 바이러스 균주에서 레플리킨 펩티드 농도의 증가와 바이러스성 독성의 증가를 연관시켰다. 레플리킨 서열의 복제 기능을 조절함으로써 병인성 감염을 예방 및 치료하는 방법과 백신 및 다른 치료법을 포함하는 독성 감염 치료를 위한 레플리킨 서열의 복제 기능과 연관된 분자 표적을 확인하는 방법이 당분야에 필요하다. 또한, 개체군을 통하여 신속하게 확장되는 병원체 또는 돌연변이성이 매우 큰 병원

체 또는 이들 모두에 해당되는 병원체에 대하여 백신 및 다른 치료법을 개발하는데 소요되는 시간을 줄이는 것이 또한 당업계에서 요구된다. 백신 개발에 대하여 현재 시간적 일정은 3개월 내지 12개월로, 이로 인해 유행성 감염이 오래 지속한 후에 백신이 제공되거나 또는 여전히 활성은 있지만 병원체의 돌연변이로 인하여 백신의 효과가 적거나 쓸모없게 된 후 백신이 제공된다. 이와 같은 당분야에 문제점들은 사람 및 동물의 보건 전문 인력 및 정부에게는 큰 걱정이다.

<7> 발명의 요약

<8> 본 발명은 수산 양식시 무척추동물에서 병원체의 발병을 예방하고 치료하기 위한, 합성 펩티드 서열, 및 분리된, 합성 또는 합성된 레플리킨 펩티드 서열을 제공하고, 수산양식시 무척추동물에서 병원체의 발병을 예방 및/또는 치료를 위하여 하나 또는 그 이상의 분리된, 합성 또는 합성된 레플리킨 펩티드 서열로 구성된 또는 이를 포함하는 하나 또는 그 이상의 물질을 무척추동물에게 투여하는 방법을 제공한다.

<9> 본 발명의 첫 번째 비-제한적 측면은 최소 약 7개 내지 약 50개 아미노산을 포함하는, 수산양식에 이용될 수 있는 물질을 제공하는데, 이때 하나 이상의 합성 펩티드가 물에서 배양될 수 있는 한 마리 이상의 무척추동물에 투여될 경우, 하나 이상의 병원체에 대항하여 이 무척추동물의 저항력을 증가시킨다. 비-제한적 구체예에서, 한 마리 이상 무척추동물은 갑각류(crustacean)이다. 비-제한적 추가 구체예에서, 한 마리 이상 갑각류는 새우이다.

<10> 본 발명의 제1측면의 비-제한적 추가 구체예는 수산양식에서 무척추동물의 저항력을 증가시키는, 하나 이상의 분리된 또는 합성 펩티드를 포함하는 물질을 제공하는데, 이 물질은 상기 무척추동물의 병원체으로부터 하나 이상의 분리된 또는 합성 형태의 하나 이상의 펩티드로, 여기서 하나 이상의 분리된 또는 합성 펩티드는 레플리킨 모티프를 포함하는 7 내지 약 50개 아미노산으로 구성된 하나 이상의 분리된 또는 합성 레플리킨 펩티드이며, 당해 레플리킨 모티프는 다음을 포함한다:

<11> (1) 모티프의 첫 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기와 모티프의 두 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 하나 이상의 히스티딘 잔기;

<12> (2) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기 떨어져 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기;

<13> (3) 모티브 내의 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

<14> (4) 모티브 내의 최소 6% 이상의 리신 잔기.

<15> 비-제한적 추가 구체예에서, 하나 이상의 분리된 또는 합성 레플리킨 펩티드는 레플리킨 모티프로 구성된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 레플리킨 모티프는 약 7개 내지 약 10개, 약 10개 내지 약 15개 아미노산, 약 15개 내지 약 20개 아미노산, 약 20개 내지 약 25개 아미노산, 약 25개 내지 약 30개 아미노산, 약 30개 내지 약 35개 아미노산, 약 35개 내지 약 40개 아미노산, 약 40개 내지 약 45개 아미노산, 또는 약 45개 내지 약 50개 아미노산으로 구성된다.

<16> 비-제한적 추가 구체예에서, 하나 이상의 분리된 또는 합성 레플리킨 펩티드는 서열번호: 1-11, 86, 87, 103-112, 및 114-198 중 어느 하나를 포함한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 물질은 서열번호: 1-11, 86, 87, 103-112, 및 114-198의 분리된 또는 합성 레플리킨 펩티드의 하나 또는 그 이상의 혼합물을 포함한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 하나 이상의 분리된 또는 합성 레플리킨 펩티드는 KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10), 또는 HVEKIVDKAK (서열번호: 11)을 포함한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 본 발명의 제1측면의 물질은 합성 레플리킨 펩티드 중 임의의 2개 또는 그 이상의 혼합물을 포함한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 물질에는 중량을 기준으로 동량의 합성 레플리킨 펩티드들의 혼합물을 포함한다.

<17> 본 발명의 두 번째 비-제한적 측면은 수산양식에 이용할 수 있는 물질을 포함하는 백신을 제공하는데, 이 물질은 약 7개 내지 약 50개 아미노산의 하나 이상의 분리된 또는 합성 펩티드를 포함하고, 이때, 하나 이상의 분리된 또는 합성 펩티드는 물에서 배양될 수 있는 한 마리 이상의 무척추동물에 투여되었을 때, 하나 이상의 병원체에 대해 무척추동물의 저항력을 증가시킨다.

<18> 본 발명의 제2측면의 비-제한적 구체예에서, 백신 물질의 하나 이상의 분리된 또는 합성 펩티드는 하나 이상의 레플리킨 펩티드이며, 이때 레플리킨 펩티드는 7 내지 약 50개 아미노산으로 구성되며, 레플리킨 모티프를 포함

하며, 모티프는 다음을 포함한다;

<19> (1) 모티프의 첫 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기와 모티프의 두 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 히스티딘 잔기;

<20> (2) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기 떨어져 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기;

<21> (3) 모티브 내의 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

<22> (4) 모티브 내의 최소 6% 이상의 리신 잔기.

<23> 추가 구체예에서, 백신에는 약제학적으로 허용되는 담체를 추가 포함한다.

<24> 본 발명의 제2측면의 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 갑각류 또는 연체동물과 같은 무척추동물을 하나 이상의 병원체으로부터 보호한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 새우를 하나 이상의 병원체으로부터 보호한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신을 새우에 투여하기 위해, 새우 사료에 백신을 혼합한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 매일 일정량의 새우의 사료와 혼합한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 병원체은 바이러스이다. 비-제한적 추가 구체예에서, 병원체은 타우라 증후군 바이러스다.

<25> 본 발명의 제2측면의 비-제한적 추가 구체예에서, 백신의 하나 이상의 분리된 또는 합성 펩티드는 서열번호: 1-11, 86, 87, 103-112, 및 114-198 중 어느 하나이다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 서열번호: 1-11, 86, 87, 103-112, 및 114-198의 분리된 또는 합성 레플리킨 펩티드의 하나 또는 그 이상의 혼합물을 포함한다.

<26> 본 발명의 제2측면의 비-제한적 추가 구체예에서, 백신의 하나 이상의 합성 펩티드는 KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10), 또는HVEKIVDKAK (서열번호: 11)이다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 임의 두 개 또는 그 이상의 합성 펩티드 혼합물을 포함한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 각 합성 펩티드의 혼합물을 포함한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 중량을 기준으로 동량의 각 합성 펩티드들의 혼합물을 포함한다.

<27> 본 발명의 제2측면의 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 각 처리된 새우 무게 g당 일일 약 0.001mg 내지 약 10mg의 양으로 한 마리 이상 새우에 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 각 처리된 새우 무게 g당 일일 백신 약 0.005 mg 내지 약 5mg의 양으로 한 마리 이상 새우에 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 각 처리된 새우 무게 g당 일일 백신 약 0.01mg 내지 약 2mg의 양으로 한 마리 이상 새우에 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 각 처리된 새우 무게 g당 일일 백신 약 0.02mg 내지 약 1.5mg의 양으로 한 마리 이상 새우에 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 각 처리된 새우 무게 g당 일일 백신 약 0.08mg 내지 약 1.0mg의 양으로 한 마리 이상 새우에 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 각 처리된 새우 무게 g당 일일 백신 약 0.1mg 내지 약 0.9mg의 양으로 한 마리 이상 새우에 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 각 처리된 새우 무게 g당 일일 백신 약 0.2mg 내지 약 0.8mg의 양으로 한 마리 이상 새우에 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 각 처리된 새우 무게 g당 일일 백신 약 0.5mg의 양으로 한 마리 이상 새우에 투여된다.

<28> 본 발명의 제2측면의 비-제한적 추가 구체예에서, 본 발명의 백신의 하나 이상의 분리된, 합성된 또는 합성 레플리킨 펩티드는 타우라 증후군 바이러스의 출현 균주에 존재하는 하나 이상의 레플리킨 펩티드가 하나 이상의 분리된 형태, 합성된 형태 또는 합성 형태이다.

<29> 본 발명의 제2측면의 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 타우라 증후군 바이러스의 증후가 개시되기 전에 예방요법으로 새우에 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 본 발명의 백신은 타우라 증후군 바이러스의 증후가 개시된 후에 예방요법으로 새우에 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 치료농도이하(sub-therapeutic concentrations)의 농도로 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 백신은 한 마리 이상 새우의 실질적으로 모든 라이프 사이클에 걸쳐 투여된다.

<30> 본 발명의 제3 비-제한적 측면은 수산양식의 무척추동물에 저항력을 부여하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 하나 이상의 합성 펩티드를 포함하는 물질을 물에서 배양될 수 있는 한 마리 이상 무척추동물에 투여하는 것을 포함하는데, 투여하였을 경우에, 하나 이상의 합성 펩티드는 하나 이상의 병원체에 대항하는 저항력을 증가시킬 수 있다. 비-제한적 구체예에서, 상기 물질은 당해 물질을 포함하는 수성 매체에 무척추동물을 침잠시켜 경구

투여되거나, 주사를 통하여 투여된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 물질은 경구를 통하여 투여된다. 비-제한적 구체예에서, 무척추동물은 갑각류이다. 비-제한적 추가 구체예에서, 갑각류는 새우이다.

<31> 본 발명의 제4 비-제한적 측면은 7 내지 약 50개 아미노산으로 구성된 분리된, 합성 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 펩티드을 제공하는데, 이때 레플리킨 펩티드는 다음의 레플리킨 모티프를 포함한다:

<32> (1) 모티프의 첫 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기와 모티프의 두 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 히스티딘 잔기;

<33> (2) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기 떨어져 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기;

<34> (3) 모티브 내의 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

<35> (4) 모티브 내의 최소 6% 이상의 리신 잔기.

<36> 본 발명의 비-제한적 추가 구체예에서, 분리된, 합성 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 펩티드는 레플리킨 모티프로 구성된다. 비-제한적 추가 구체예에서 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 펩티드를 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 제공한다.

<37> 본 발명의 제5 비-제한 측면에서는 다음을 포함하는 약 16 내지 약 34개 아미노산으로 구성된, 분리된, 합성 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 스캐폴드(Scaffold) 펩티드를 제공한다;

<38> (1) 말단 리신 및 말단 리신에 바로 인접한 리신;

<39> (2) 말단 히스티딘 및 말단 히스티딘에 바로 인접한 히스티딘;

<40> (3) 리신으로부터 약 6 내지 약 10개 아미노산 이내에 위치한 또 다른 리신; 및

<41> (4) 최소 6% 이상의 리신.

<42> 비-제한적 추가 구체예에서, 분리된, 합성 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 스캐폴드 펩티드는 약 28 내지 약 33개 아미노산으로 구성된다. 비-제한적 추가 구체예에서, 펩티드는 KKVQANKTRVFAASNQGLALALRRYYLSFLDH (서열번호: 197) 또는 KKACRNAGYKEACLHELDCKSFLLAQQGRAGAH (서열번호: 198)을 포함한다.

<43> 본 발명의 제6 비-제한적 구체예에서는 병원체에 대한 무척추동물의 저항력을 증가시키는 방법을 제공하며, 당해 방법은,

<44> (1) 무척추동물의 하나 이상의 개체에서 질환을 일으킬 수 있을 정도의 충분한 수준의 병원체을 동종의 다수 무척추동물에 접종하는 단계;

<45> (2) 접종된 다수 무척추동물 중에서 병에 걸리거나 죽은 한 마리 이상의 개체를 버리는 단계;

<46> (3) 단계 (1)과 (2)를 최소 1회 반복하는 단계; 및

<47> (4) 단계 (1), (2), 및/또는 (3)에서 병원체에 대항하여 무척추동물의 저항력을 증가시키는 제1항의 물질을 다수의 무척추동물에 최소 1회 투여하는 단계를 포함한다.

<48> 본 발명의 제6 측면의 비-제한적 구체예에서, 하나 이상의 분리된 또는 합성 펩티드는 7 내지 약 50개 아미노산으로 구성되며, 다음의 레플리킨 모티프를 포함하는 하나 이상의 레플리킨 펩티드이다:

<49> (1) 모티프의 첫 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기와 모티프의 두 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 히스티딘 잔기;

<50> (2) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기 떨어져 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기;

<51> (3) 모티프 내의 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

<52> (4) 모티프 내의 최소 6% 이상의 리신 잔기.

<53> 비-제한적 추가 구체예에서, 무척추동물은 새우이다. 비-제한적 추가 구체예에서, 병원체은 타우라 증후군 바이러스이다.

<54> 본 발명의 제7 비-제한적 측면은 백신을 생산하는 방법을 제공하는 것으로, 당해 방법은, (1) 수성 매체에서 배양될 수 있는 무척추동물의 병원체에서 하나 이상의 레플리킨 서열을 동정하는 단계, (2) 상기 하나 이상의 확

인된 레플리킨 서열을 백신의 활성 물질로서 화학적으로 합성하는 단계를 포함한다. 비-제한적 구체예에서, 병원체에서 하나 이상의 레플리킨 서열이 동정된 시점으로부터 7일 또는 그 이내에 백신을 만든다.

<55> 본 발명의 제8 비-제한적 측면은 수산양식에 이용할 수 있는, 약 7개 내지 약 50개 아미노산이 포함된 물질을 포함하는 동물 사료를 제공하며, 여기서 하나 이상의 합성 펩티드는 수성 매체에서 배양될 수 있는 한 마리 이상 무척추동물에 투여될 경우, 하나 이상 병원체에 대해 무척추동물의 저항력을 증가시킨다. 비-제한적 구체예에서, 동물 사료는 갑각류의 사료이다. 비-제한적 추가 구체예에서, 동물 사료는 새우의 사료이다. 추가 구체예에서, 동물 사료의 물질내에 합성 펩티드는 합성 레플리킨 펩티드이다. 추가 구체예에서, 동물 사료는 새우 생산 Rangen 35 매쉬; 1% 알긴산 나트륨염; 1% 헥사메타포스페이트 나트륨염; 및 KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10) 및 HVEKIVDKAK (서열번호: 11)로 이루어진 그룹으로부터 하나 이상 선택된 합성 레플리킨 펩티드를 포함한다.

<56> 본 발명의 제9 비-제한적 측면은 하나 이상의 레플리킨 펩티드를 포함하는 백신으로 처리된 새우를 제공하며, 여기서 하나 이상의 레플리킨 펩티드는 7 내지 약 50개 아미노산으로 구성되며, 하기의 레플리킨 모티프를 포함한다:

<57> (1) 모티프의 첫 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기와 모티프의 두 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 히스티딘 잔기;

<58> (2) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기 떨어져 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기;

<59> (3) 모티프 내의 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

<60> (4) 모티프 내의 최소 6% 이상의 리신 잔기.

<61> 추가 구체예에서, 레플리킨 펩티드는 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 펩티드이다. 본 발명의 제9측면의 추가 구체예에서,

<62> (1) 하나 이상의 개체에서 질환을 일으킬 수 있을 정도의 충분한 수준의 타우라 증후군 바이러스를 다수 다른 새우와 함께 새우에 접종하고;

<63> (2) 접종된 다수 새우 중에서 병에 걸리거나 죽은 또는 병들어 죽은 새우들을 버리고;

<64> (3) 단계 (1)과 (2)를 최소 1회 반복하고; 및

<65> (4) 단계 (1), (2), 및/또는 (3)에서 다수의 새우에 최소 1회 백신을 투여하며, 이때 백신은 하나 이상의 분리된 또는 합성된 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 펩티드를 포함한다.

발명의 상세한 설명

<66> **정의**

<67> 여기에서 사용된 바와 같이, "합성 펩티드"는 공정에 의해 만들어진 펩티드를 의미하고, 이때 공정에서 하나 이상의 단계는 살아있는 세포 밖에서 실행되며, 이 공정은 사람에 의해 직접 또는 간접적으로 시작되거나 지시된다.

<68> 여기에서 사용된 바와 같이, "수산양식"은 조개류 양식과 같이 물에서 자연 산물의 재배를 말한다.

<69> 여기에서 사용된 바와 같이, "투여하다", "투여" 또는 관련 용어는 동물 또는 다른 개체에 화합물을 치료 목적으로 임의 도입시키는 것을 말하고, 이때 도입은 입, 피부, 아가미, 경피 주사 또는 현재 또는 이후 당분야의 당업자에 공지된 임의 다른 방법을 이용하여 제공될 수 있으며, 이로써 화합물은 동물 또는 다른 개체의 몸에 직접 또는 간접적으로 들어가게 된다.

<70> 여기에서 사용된 바와 같이, 펩티드 또는 다른 화합물은 독립적으로 또는 다른 화합물과 복합하여, 살아있는 동물에서 면역 반응 또는 저항 반응을 자극할 수 있는 경우에 "면역원성"이다.

<71> 여기에서 사용된 바와 같이, 무척추동물 또는 다른 동물의 "저항성"을 자극하거나 이의 진행을 자극하는 화합물, 처치 또는 요법은, 독립적으로 또는 다른 화합물과 복합하여, 예를 들면, 무척추동물을 포함한 살아있는 동물에서 면역 반응 또는 저항 반응을 자극할 수 있는 화합물, 처치 또는 요법을 말한다.

<72> 여기에서 사용된 바와 같이, “치료요법적 농도”는 질환의 최소 1회 라이프 사이클에 걸쳐 통계적으로 측정가능한 수준으로 병인성 질환이 저해되는 치료 물질의 농도를 말한다.

<73> 여기에서 사용된 바와 같이, “치료요법 이하의 농도”는 질환의 최소 1회 라이프 사이클에 걸쳐 통계적으로 측정가능한 수준에서 병인성 질환이 저해되지 않는 치료 물질의 농도를 말한다.

<74> 여기에서 사용된 바와 같이, “백신”은 병원체에 대항하여 저항성을 촉진하거나 면역 반응을 촉진할 수 있는 화합물을 동물 또는 사람의 몸에 투여하는 것을 의미한다. 투여는 백신 농도에서 입, 아가미, 경피 주사 또는 현재 및 이후로 당업자에 공지된 임의 다른 투여 방법에 의해 이루어 질 수 있다. 새우, 대합조개, 가리비 등과 같은 무척추동물의 면역계에 대해서는 완전히 밝혀지지 않았다. 예를 들면, 새우는 항체를 만들지 않는 것으로 보인다. 그럼에도 불구하고, 감염에 저항을 보이는 현상은 여기에 제시된 데이터에 의해 확립된다. 이와 같은 저항성은 “원시 면역계”에 근거될 수 있다. 이론에 구애받지 않고, 새우 및 일부 다른 무척추동물의 "원시 면역계"는 다른 동물에서 “톨 수용체(toll receptor)" 및 관련 시스템과 유사한 것으로 이론화되었다.

<75> 여기에서 사용된 바와 같이, “동물”에는 새우와 임의 다른 동물이 포함된다.

<76> 여기에서 사용된 바와 같이, “무척추동물”은 척추가 없는 임의 동물을 의미한다. 수산양식이 가능한 무척추동물에는 연체동물, 갑각류, 및 극피동물이 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 연체동물에는 대합조개, 홍합, 굴, 경단고둥 무리, 가리비, 및 오징어, 문어, 뼈오징어 및 육지 달팽이와 같은 두족류가 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 갑각류에는 새우, 대합조개, 랍스타, 참새우 및 가재를 포함하나 이에 국한되지는 않는다. 극피동물에는 해삼 및 보라성게가 포함되나 이에 국한되지는 않는다.

<77> 여기에서 사용된 바와 같이, “갑각류”는 당업자가 인지하는 바와 같이 일반적인 수생 절지동물로, 새우, 대합조개, 랍스타, 참새우 및 가재를 포함하나 이에 국한되지는 않는다.

<78> 여기에서 사용된 바와 같이, “펩티드” 또는 “단백질”은 한 개 아미노산의 카르복시기가 펩티드 결합을 통하여 또 다른 아미노산의 아미노기에 연결된 두 개 또는 그 이상의 아미노산으로 된 화합물을 말한다. 여기에서 사용된 바와 같이, “분리된” 또는 “정제된” 펩티드 또는 이의 생물학적으로 활성 부분은 정제후에, 이와 같은 펩티드가 유도된 세포 또는 조직 소스에서 기인된 세포 물질 또는 다른 오염 단백질 또는 펩티드가 실질적으로 없는 펩티드를 말한다. “합성” 또는 “합성된” 펩티드 또는 이의 생물학적으로 활성 부분은 합성 후에, (임의 방법에 의해 화학적으로 합성된 경우), 화학 전구물질 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없는 또는 재조합 유전자 기술에 의해 합성된 경우에 오염 펩티드가 실질적으로 없는 펩티드를 말한다.

<79> “인코드된” 단백질, 단백질 서열, 단백질 단편 서열 또는 펩티드 서열은 단백질 또는 펩티드 서열의 아미노산을 인코드하는 핵산 서열에 의해 인코드된 펩티드 서열로, 이때 핵산은 현재 또는 이후 당분야 당업자에 공지된 임의 코돈을 이용하여 아미노산을 인코드한다. 유전자 코드의 중복성으로 인하여 개별 뉴클레오티드가 코돈에서 용이하게 교환될 수 있지만 결과적으로 동일한 아미노산 서열에 이를 수 있다는 것은 당분야에 잘 알려진 사실임을 명심해야 한다. 당분야에 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 레플리킨 아미노산 서열을 확인하는 방법에는 레플리킨 아미노산 서열을 인코드하는 핵산 서열을 확인하는 방법도 포함되는데, 이때 레플리킨 아미노산 서열은 확인된 핵산 서열에 의해 인코드된다.

<80> 여기에서 사용된 바와 같이, 레플리킨 서열은 다음을 포함하는 7개 내지 약 50개 아미노산을 가지는 아미노산 서열이다:

<81> (1) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 아미노산 잔기 떨어져 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기;

<82> (2) 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

<83> (3) 최소 6% 이상의 리신 잔기.

<84> 레플리킨 서열은 말단 리신을 포함하고, 말단 리신 또는 말단 히스티딘을 추가 포함할 수 있다. 레플리킨 펩티드 또는 레플리킨 단백질은 레플리킨 서열로 구성된 펩티드 또는 단백질이다. 레플리킨 서열은 레플리킨 모티프를 포함하거나 이로 구성된 7개 내지 50개 아미노산의 레플리킨 서열로 설명될 수 있는데; 이때 레플리킨 모티프는 (1) 분리된 펩티드의 첫 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기와 분리된 펩티드의 두 번째 측 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 하나 이상의 히스티딘 잔기; (2) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기 떨어져 위치한 두 번째 측 리신 잔기 ; (3) 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및 (4) 최소 6% 이상의 리신 잔기를 포함한다. 레플리킨 농도를 결정하기 위해, 레플리킨 서열은 한 말단에 리신 잔기를, 다른 말단에는 리신 잔기

또는 히스티딘 잔기가 반드시 있어야 한다.

<85> "레플리킨 서열"이란 하기의 구성을 포함하는 7개 내지 약 50개 아미노산을 가지는 아미노산 서열을 인코드하는 핵산 서열을 또한 나타내며,

<86> (1) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 아미노산 내에 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기;

<87> (2) 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

<88> (3) 최소 6% 이상의 리신 잔기,

<89> 여기서, 상기 아미노산 서열은 말단 리신을 포함하고, 말단 리신 또는 말단 히스티딘을 추가 포함할 수 있다.

<90>

<91> 여기에서 사용된 바와 같이, 레플리킨 피크 유전자(RPG) 또는 레플리킨 피크 유전자 부위(RPGA)는 게놈, 단백질, 단백질의 단편 또는 단백질 단편을 의미하여 서로 호환되게 이용되는데, 이때 발현된 유전자 또는 유전자 단편은 연속적인, 비간섭되며 겹치는 레플리킨 서열을 가지는 다른 단편 또는 게놈의 유전자와 비교하였을 때 최고 농도의 레플리킨(100개 아미노산당 레플리킨 서열의 수)을 가진다. 일반적으로, 전체 단백질 또는 단백질-발현 유전자와 연합된 유전자 또는 유전자 단편은 레플리킨 피크 유전자로 공지되어 있고, 단백질 단편과 연합된 유전자 또는 유전자 단편은 레플리킨 피크 유전자 부위로 공지되어 있다. 하나 이상의 RPG 또는 RPGA는 유전자, 유전자 단편, 단백질 또는 단백질 단편내에서 확인될 수 있을 것이다. RPG 또는 RPGA는 말단 리신 또는 말단 히스티딘, 2개의 말단 리신, 또는 말단 리신 및 말단 히스티딘을 가질 수 있다. RPG 또는 RPGA는 유사하게 이것이 레플리킨 서열의 정의에 의해 한정된 레플리킨 서열(또는 서열들), 즉 다음을 포함하는 7개 내지 약 50개 아미노산을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 한, 말단 리신 또는 말단 히스티딘을 가지지 않을 수도 있다;

<92> (1) 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 아미노산 내에 위치한 하나 이상의 두 번째 리신 잔기;

<93> (2) 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및

<94> (3) 최소 6% 이상의 리신 잔기.

<95> 여기에서 사용된 바와 같이, "최근에 출현한(emerging) 균주"는 유기체의 다른 균주의 레플리킨 농도에 상대적으로 하나 또는 그 이상의 단백질 서열에서 레플리킨 서열의 농도가 증가 또는 증가된 것으로 확인된 바이러스 또는 다른 병원체 균주를 말한다. 바이러스의 최근에 생겨난 균주는 독성 또는 복제가 증가된 것을 말한다.

<96> 여기에서 사용된 바와 같이, "발병(outbreak)"은 동일한 바이러스 질환에서 감염의 초기 발생된 유행병학적 패턴과 비교하였을 때 바이러스 질환에서 독성, 발병율 또는 치사율의 증가를 말한다.

<97> 여기에서 사용된 바와 같이, "레플리킨 카운트" 또는 "레플리킨 농도"는 단백질, 단백질 단편, 바이러스 또는 유기제에서 100개 아미노산 당 레플리킨의 수를 말한다. 바이러스 또는 유기체의 제1균주에 레플리킨의 더 높은 농도는 더 낮은 레플리킨 농도를 가지는 제2, 초기 또는 나중에 생성된 바이러스 또는 유전자 균주와 비교하였을 때, 제1 바이러스 또는 유기체가 더 신속하게 복제하는 것과 관련있는 것으로 밝혀졌다.

<98> 여기에서 사용된 바와 같이, "레플리킨 스캐폴드"는 보존된 레플리킨 펩티드 시리즈를 말하는데, 각 레플리킨 펩티드 서열은 약 16 내지 약 34개 아미노산을 포함하고, 바람직하게는 약 28 개 내지 약 33개 아미노산을 포함하며, 추가로 (1) 말단 리신 및 말단 리신에 바로 인접한 리신; (2) 말단 히스티딘 및 말단 히스티딘에 바로 인접한 히스티딘; (3) 리신으로부터 7 내지 10개 아미노산 잔기 내에 위치한 두 번째 리신; 및 (4) 약 6% 이상의 리신을 포함한다. "레플리킨 스캐폴드"는 또한 일련의 레플리킨 스캐폴드의 개별 멤버 또는 다수의 멤버를 말한다.

<99> 타우라 증후군 바이러스에서, 레플리킨 스캐폴드는 약 16개 내지 약 34개 아미노산 잔기, 바람직하게는 약 27개 내지 약 33개 아미노산 잔기, 좀더 바람직하게는 약 30개 내지 33개 아미노산 잔기를 포함하는 레플리킨 펩티드 서열을 나타낼 수 있다. 인플루엔자 바이러스에서, 레플리킨 스캐폴드는 약 16개 내지 약 34개 아미노산 잔기, 좀더 바람직하게는 약 28개 내지 약 30개 아미노산 잔기를 포함하는 레플리킨 펩티드 서열을 나타낼 수 있다. 흰점 증후군 바이러스에서, 레플리킨 스캐폴드는 약 16개 내지 약 34개 아미노산 잔기, 좀더 바람직하게는 약 27개 내지 약 29개 아미노산 잔기를 포함하는 레플리킨 펩티드 서열을 나타낼 수 있다.

<100>

<101> 여기에서 사용된 바와 같이, 새우의 "라이프 사이클"은 실질적으로 새우가 입으로 음식을 섭취할 수 있는 시기부터 새우를 수확하는 시기까지를 말한다.

<102> 여기에서 사용된 바와 같이, "기간(time period)" 또는 "시점(time points)"은 서로 차등화될 수 있는 임의 두 가지 기간 또는 시점이다. 예를 들면, 2004년 동안 분리된 바이러스 분리체는 2005년 분리된 동일한 바이러스의 분리체와는 상이한 기간에 분리된 것이다. 유사하게, 2004년 5월에 분리된 바이러스 분리체는 2004년 6월에 분리된 동일한 바이러스의 분리체와는 상이한 기간에 분리된 것이다.

<103> **새우를 포함한 무척추동물에서 치료 화합물로써 레플리킨 서열**

<104> 발명자들은 새우, 가리비, 굴, 랍스타 등과 같은 무척추동물에서 바이러스, 세균 및 프로토조아 질환에 대항한 치료 화합물로써, 타우라 증후군 바이러스(TSV)의 게놈에 있는 레플리킨 서열을 포함한 수산양식에서 무척추동물의 병원체의 게놈에 있는 레플리킨 서열을 동정하였다. 동정된 치료 화합물들은 클라미디아-유사, 리켓시아-유사, 비브리오, 타우라 증후군 바이러스, 흰점 증후군 바이러스, 및 기타 병원체들과 같은 병원체에 접종을 받은 무척추동물에서 저항력을 자극한다. 동정된 서열은 레플리킨 모티프를 포함하는 7개 내지 약 50개 아미노산으로 구성된 분리된 또는 합성된 레플리킨 펩티드이며, 상기 레플리킨 모티프는 (1) 모티프의 제1말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기와 모티프의 제2 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 하나 이상의 히스티딘 잔기; (2) 제2 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기에 위치한 하나 이상의 리신 잔기; (3) 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및 (4) 최소 6% 리신 잔기를 포함하고, 이때, 분리된 또는 합성된 펩티드는 동정된 모티프를 선별하고, 이 모티프를 포함하는 펩티드를 분리 또는 합성함으로써 분리되거나 합성된다. 추가 구체예에서, 레플리킨 펩티드는 레플리킨 모티프로 구성된다. 당업자는 상기 설명된 방법을 이용하여 레플리킨 펩티드의 분리 및 합성 방법을 이해할 수 있을 것이다. 공지의 구조의 펩티드를 생산하는 임의 방법을 이용할 수도 있다.

<105> 레플리킨 펩티드는 식물, 동물, 세균, 바이러스, 트립파노좀 및 기타 다른 유기체에서 신속한 복제에 관련된다[미국 특허. 7,176,275 및 7,189,800 참고]. 레플리킨은 또한 인플루엔자, West Nile 바이러스, 말라리아, 흰점 증후군 바이러스, 및 타우라 증후군 바이러스와 같은 병원체에서 독성, 발병률 및 치사율과 관련있다(도 6-12 참고). 추가로, 레플리킨 서열은 닭, 토끼, 새우 및 사람을 포함하여 현재까지 실시한 연구 및 모든 테스트에서 면역원성 또는 저항성 또는 이들 모두를 가지는 것으로 나타났다[2006년 2월 16일자 출원된 미국 출원. 출원번호 11/355,120(실시예 6과 7), 미국 특허 6,638,505 참고]. 추가로, 병원체의 게놈(또는 레플리킨 피크 유전자로 공지된 병원체의 게놈에 특정 관심 부분)내 레플리킨 서열의 농도는 병원체 발병, 발병률 및 치사율과 관련이 있었다(도 3-12 참고). 특히, 레플리킨 농도는 무척추동물(새우)의 타우라 증후군 바이러스에 의한 치사율과 관련이 있으며, 무척추동물(새우)의 타우라 증후군 바이러스와 흰점 증후군 바이러스 모두에 의한 병인성 발병과 관련이 있었다(도 3-6 및 10 참고). 레플리킨 서열은 독성, 발병률 및 치사률과 광범위하게 연관되며, 말, 토끼, 닭, 사람 및 새우를 포함하여 면역원성 및 저항성에 일관되게 관련되어 왔다. 이와 같은 광범위한 데이터는 수산양식에서 병원체으로부터 레플리킨 서열을 포함하는 백신에 대한 서포트를 포함한 레플리킨 서열을 포함한 백신에 대한 서포트를 제공한다.

<106> 수산양식의 무척추동물에 대한 병원체에서 동정된, 분리된 또는 합성된 레플리킨 펩티드를, TSV 또는 다른 병원체 질환을 포함하는 병원체 질환의 발병 가능성에 대항하여 예방할 목적으로, 새우, 가리비, 굴, 랍스타 등과 같은 무척추동물에 공급 또는 주입하거나, 질환의 예상된 발병 전에 또는 질환 발병 동안에 투여한다. 펩티드를 단독으로 또는 정규 사료와 함께 또는 펩티드를 운반하기 위해 조제된 보충 사료와 함께 무척추동물에 투여될 수 있다. 당업자는 사료를 조제하는 임의 방법을 이용하여 무척추동물의 경구로 레플리킨 서열을 제공할 수 있다. 일정 기간에 걸쳐 새우, 가리비, 굴, 대합조개, 전복, 랍스타 등을 포함하는 배양된 무척추동물에 공급 및 치료에 있어서 치료요법적으로 유효한 배급량을 유지하기 위해, 레플리킨 서열 혼합물, 또는 레플리킨 서열 및 무척추동물 사료의 혼합물에 안정화제 또는 보존제 또는 이둘 모두를 첨가할 수 있다. 당업자는 사료 및 치료요법적 혼합물에서 짧은 펩티드를 안정화시키는 방법에 많은 선택적 부분이 있다는 것을 인지할 것이다.

<107> 감염 발생전 또는 후에 치료요법적 또는 치료요법 수준이하의 수준으로 펩티드를 투여할 수 있다. 투여는 만성적으로 감염된 집단에 이루어질 수도 있다.

<108>

<109> 병원체의 게놈에서 동정되거나 병원체에 의해 발현되는 것으로 확인된 임의 레플리킨을 새우에서 저항 반응을 자극하기 위한 치료 화합물로 투여할 수 있을 것이다. 다음의 예시적인 서열을 타우라 증후군 바이러스에 대한 백신으로, 단독으로 또는 임의 복합하여 새우에 공급할 수 있을 것이다: KVGSRRYKSH (서열번호: 1),

HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10), 또는 HVEKIVDKAK (서열번호: 11). 예시적 서열이 아래 기술되는 바와 같은 레플리킨 서열 및 레플리킨 스캐폴드 서열을 포함하는 모든 타우라 증후군 바이러스 레플리킨 서열을 함께, 사료로 공급하거나 침잠 투여법 또는 주입법에 이용하여 공급된다. 서열은 개별적으로 또는 중량으로 동량의 펩티드 복합물을 포함한 임의 복합물로 투여될 수 있다. 약 7개 내지 약 50개 아미노산의 임의 레플리킨 서열 또는 면역학적 서열을 백신 용도를 포함한, 무척추동물에게 투여용 화합물로 이용할 수 있다. 예를 들면, 서열번호: 1-11, 86, 87, 103-112, 114-198는 TSV 감염에 대항하여 무척추동물에 투여하기 위한 화합물로 단독으로 또는 복합하여 사용할 수 있다.

<110> **바이러스 로드(load) 감소 및 용량-반응 곡선**

<111> 면역학적 또는 저항-자극 합성 펩티드는 각 처리된 무척추동물 무게 g당 일일 약 0.001mg 내지 약 10mg의 양으로 무척추동물에 투여될 수 있고, 각 처리된 무척추동물 무게 g당 일일 약 0.005 mg 내지 약 5mg의 양으로 무척추동물에 투여될 수 있고, 각 처리된 무척추동물 무게 g당 일일 약 0.01mg 내지 약 2mg의 양으로 무척추동물에 투여될 수 있고, 각 처리된 무척추동물 무게 g당 일일 약 0.02mg 내지 약 1.5mg의 양으로 무척추동물에 투여될 수 있고, 각 처리된 무척추동물 무게 g당 일일 약 0.08mg 내지 약 1.0mg의 양으로 무척추동물에 투여될 수 있고, 각 처리된 무척추동물 무게 g당 일일 약 0.1mg 내지 약 0.9mg의 양으로 무척추동물에 투여될 수 있고, 각 처리된 무척추동물 무게 g당 일일 약 0.2mg 내지 약 0.8mg의 양으로 무척추동물에 투여될 수 있고, 각 처리된 무척추동물 무게 g당 일일 백신 약 0.5mg의 양으로 무척추동물에 투여될 수 있다. 당업자는 치료요법적 또는 치료요법 이하로 투여하는데 적합한 합성 펩티드의 용량을 어떻게 결정할지 인지할 것이다.

<112> 본원에서 중량을 기준으로 동량의 펩티드들의 혼합물을 포함하는 TSV 백신 용량은 지금까지 새우에서 테스트되어 보호 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 다음의 펩티드들이 테스트되었다: KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10), 및 HVEKIVDKAK (서열번호: 11). 백신은 일일 테스트된 새우 무게 g당 약 0.02mg, 0.08mg 및 0.50mg의 레플리킨 백신으로 상이한 실험에서 제공되었다. 이와 같은 용량은 대략적인 것인데, 그 이유는 개별 새우 소비량에 차이가 있기 때문이다. 1g 내지 4g의 새우가 경구로 섭취할 경우, 이들 세가지 모든 용량 수준에서 내성이 있으며, 백신 접종안된 대조군과 비교하였을 때 모든 새우에서 통계학적으로 유의하게 낮은 바이러스 로드를 나타내었다. 0.08mg 및 0.5mg 용량은 통계학적으로 유의한 보호를 제공하였다. 두 실험 중 하나에서 최저 용량인 0.02mg이 보호를 제공하였으나, 통계학적으로 유의성에 도달하지 않았으나, 그럼에도 불구하고, 상기에서 설명된 것과 같이, 통계학적으로 유의한 훨씬 낮은 바이러스 로드가 관찰되었다. “새우 무게” 용량 당 0.50 mg(현재까지 테스트된 최대 용량)에서는 91%의 최상의 통계학적 유의적인 보호를 제공한다. 따라서, 현재까지 결과로부터 새우 무게당 0.50 mg 용량 및 이보다 더 높은 용량은 본 발명의 측면에서 바람직한 구체예이다.

<113> **약 7일 내지 그 이내에 백신 생산**

<114> 본 발명의 또 다른 비-제한적인 측면은 백신을 생산하는 방법을 제공하는데, 이때 하나 이상의 레플리킨 서열을 병원체에서 동정하고, 백신의 활성 물질로써 하나 이상의 레플리킨 서열을 화학적으로 합성한다. 발명자들은 병원체이 동정된 날로부터 7일 또는 그 이내에 이와 같은 효과적인 백신을 성공적으로 생산하였다.

<115> 일단 병원체이 동정되면, 이의 게놈을 결정한다. 당업자는 예를 들면, ReplikinsForecast™(Replikins LLC, Boston, MA)을 이용하여 레플리킨 서열에 대한 게놈을 조사한다. 일단 레플리킨 서열이 동정되면, 화학적 합성을 위하여 임의 하나 또는 그 이상의 레프리킨 서열을 선택할 수 있을 것이다. 바람직한 레플리킨 서열은 레플리킨 피크 유전자에서 동정된 레플리킨 서열이 될 수 있다. 동정된 하나 이상의 레플리킨 서열의 화학적 합성은 당분야에 당업자가 이해하는 바와 같이 실행된다.

<116> 그 다음 합성 펩티드 또는 펩티드를 병원체의 숙주에 투여한다. 백신은 구강으로 소비되는 사료와 혼합하여, 아가미를 통해 아가미, 피부, 입 등을 통하여 신체로 백신이 흡수되도록 농축된 침잠액으로 경구 투여되거나, 주사를 통하여 또는 현재까지 또는 이후 당업자에 공지된 임의 다른 방법으로 투여될 수 있다. 백신은 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 결합제 또는 다른 유용한 화합물, 보조제, 당분야에 공지된 용액 또는 혼합물과 복합될 수 있다.

<117> 공정은 병원체의 게놈에서 레플리킨 서열의 용이한 동정과 펩티드의 용이한 화학적 대량 합성에 근거하여 7일 또는 그 이내에 용이하게 실시한다. 7일 또는 그 이내에 백신에 대한 효과적인 활성 성분을 제공하는 이와 같은 신규한 방법으로 당분야에 심각한 문제를 해결할 수 있으며, 이는 현재 백신을 생산하는 방법은 3 내지 12개월이 소요되기 때문이다. 백신 생산에 이와 같은 지체로 백신은 유행병이 끝난 후에 또는 여전히 활성이 있지만 병원체의 돌연변이 후에 공급되어 백신의 효과를 감소시키거나 무용지물이 될 수 있다. 백신 개발의 오랜 과정은 보건 전문의나 당국에게 상당히 우려되는 부분이다. 발명자들은 백신 개발에서 이와 같은 지체를 상당히 감소시킨 방법을 제공한다.

<118> **배양된 무척추동물의 저항주 개발**

<119> 본 발명의 또 다른 비-제한적 측면은 병원체에 대해 무척추동물의 저항성을 증가시키는 방법을 제공하며, 당해 방법은:

<120> (1) 다수의 무척추동물중 하나 이상의 개체에서 질환을 일으킬 수 있을 정도의 충분한 수준의 병원체을 동종의 다수 다른 무척추동물과 함께 무척추동물에 접종하는 단계;

<121> (2) 접종된 다수 무척추동물 중에서 병에 걸리거나 죽은 무척추동물들을 버리는 단계;

<122> (3) 단계 (1)과 (2)를 최소 1회 반복하는 단계; 및

<123> (4) 단계 (1), (2), 및/또는 (3)에서 청구항 1의 물질을 다수의 무척추동물에 최소 1회 투여하는 단계를 포함하며, 이때 이 물질은 병원체에 대한 무척추동물의 저항력을 증가시킨다.

<124> 이 과정을 배양된 무척추동물에서 100% 생존을 포함한 원하는 생존 수준이 관찰될 때까지 수차례 반복할 수 있다. 수산양식을 위한 무척추동물의 저항주를 생산하기 위한 번식용 종축(breeding stock)으로 배양된 저항성 무척추동물을 이용할 수도 있다. 면역원성 펩티드를 포함하는 화합물을 각 반복 단계 (1), (2)에 투여하거나, 제2 반복 단계 (1), (2)에 투여하거나 또는 일부 나중 반복 단계 (1), (2)에 투여할 수도 있다. 하기 실시예 3과 도 2에서 설명되는 것과 같이, 11가지 타우라 증후군 바이러스 면역원성 펩티드를 포함하는 화합물을 새우 무게 g 당 약 0.5mg으로 투여하기 전, 타우라 증후군 바이러스에 만성적으로 감염된 새우는 TSV로 접종받은 새우의 91% 생존율을 제공한다. 대조적으로, 기존에 TSV로 접종받지 않고, 백신을 투여받지 않은 새우의 25%만이 접종에서 생존한다. 추가로, 백신을 투여받지 않고, TSV에 만성적으로 감염된 새우의 75%가 추가 접종에서 생존한다.

<125> 실시예 3과 도 2에서 보고된 시험에서, 백신 처치와 복합한 바이러스에 감염되지 않는 저항성(refractory resistance)은 TSV로부터 접종에 대해 현재까지 최고의 관찰된 보호를 제공하는 것을 설명한다. 이와 같이, 본 발명의 한 측면은 선택된 병원체과 백신 투여를 복합하여 무척추동물의 순환 접종으로 저항성을 증가시키는 방법을 제공한다. 적절한 구체예에서, 백신의 하나 이상의 분리된 또는 합성 펩티드는 레플리킨 펩티드이다. 레플리킨 펩티드는 척추동물 및 무척추동물에서 면역원성 및/또는 저항성 반응을 자극하는 것으로 설명되어왔다. 예를 들면, SARS 레플리킨 서열 및 H5N1 인플루엔자 바이러스 레플리킨 스캐폴드에 대항하는 백신 산물이 설명되었고, 예를 들면, 2006년 2월 16일자 출원된 미국 출원. 출원번호 11/355,120, (실시예 6 및 7), 토끼 또는 닭에서 테스트된 모든 레플리킨 서열이 면역 반응을 유도하고, 신경교종 레플리킨 서열이 암 세포에서 확인되고, 토끼에서 면역 반응을 유도하고, 사람에서 자연 항체 반응과 반응하는 펩티드로 분리되거나 합성되었다(미국 특허 No. 6,638,505 참고).

<126> **독성 및 치사율에 관련한 레플리킨 구조의 보존**

<127> 임의 구조의 보존은 이와 같은 구조가 안정적인 불변의 표적에 대한 공격, 파괴 또는 자극을 제공하는 것과 관련되어 있기 때문에 중요하다. 레플리킨 서열은 일반적으로 보존되는 것으로 보인다. 유기체의 기본적인 생존 기전에 어떤 방식으로건 연결되면, 이 구조는 보존되는 경향이 있다. 변화되는 구조는 일정하지 못한 표적을 제공하며, 이는 공격을 피하기 위한 우수한 전략이 되어, 이전 구조에 대해 특이적으로 생성된 항체들은 변형된 형태에 대해서는 효과가 없게 된다. 이와 같은 전략은 예를 들면, 인플루엔자 바이러스가 이용하는 것으로, 기존 백신은 현재 독성이 있는 바이러스에 대해 전혀 효과가 없게 할 수도 있다.

<128> 특정 구조는 생존 능력에 매우 밀접하게 연관되나, 분명히 일정하게 변화될 수는 없을 것이다. 레플리킨 구조의 필수 성분은 히스티딘(h)으로, 이는 산화환원 효소에서 금속 기에 흔히 결합하는 것으로 알려져 있고, 복제에 필요한 가망 에너지 원이 된다. 히스티딘 구조가 일정하게 유지되면, 레플리킨 서열 구조는 파괴 또는 자극을 위한 더욱더 매력적인 표적으로 남게 된다. 또한, 하기 표 1과 2에서 설명되는 것과 같이, 레플리킨 구조는

무척추동물에 병원체인 것들을 포함한 독성 병원체들에서 일반적으로 보존된다.

<129> 무척추동물 병원체에서 레플리킨 구조의 보존 관점에서, 본 발명의 한 측면은 수산양식에서 병원체의 단백질 또는 단백질 단편내에, 또는 수산양식시 병원체내 레플리킨 피크 유전자를 포함하는 유전자 부위 또는 단백질내에, 하나 이상의 분리된 또는 합성된 레플리킨 서열에 대항하는 항체 또는 항체 단편 또는 항-레플리킨 소분자를 제공한다. 병원체 발병에 대항하여 레플리킨에 대항하는 항체 및 항-레플리킨 소분자는 치료제로 유용하다. 병원체내 레플리킨 서열을 동정한 후에, 당업자는 치료 및 진단 목적으로 항체 또는 항체 단편을 개발하는 많은 방법을 안다. 유사하게, 당업자는 동정된 레플리킨 서열에 결합하는 소분자를 어떻게 만드는지에 대해서도 안다.

<130> **치료요법 표적 및 예측물질로써 레플리킨 스캐폴드**

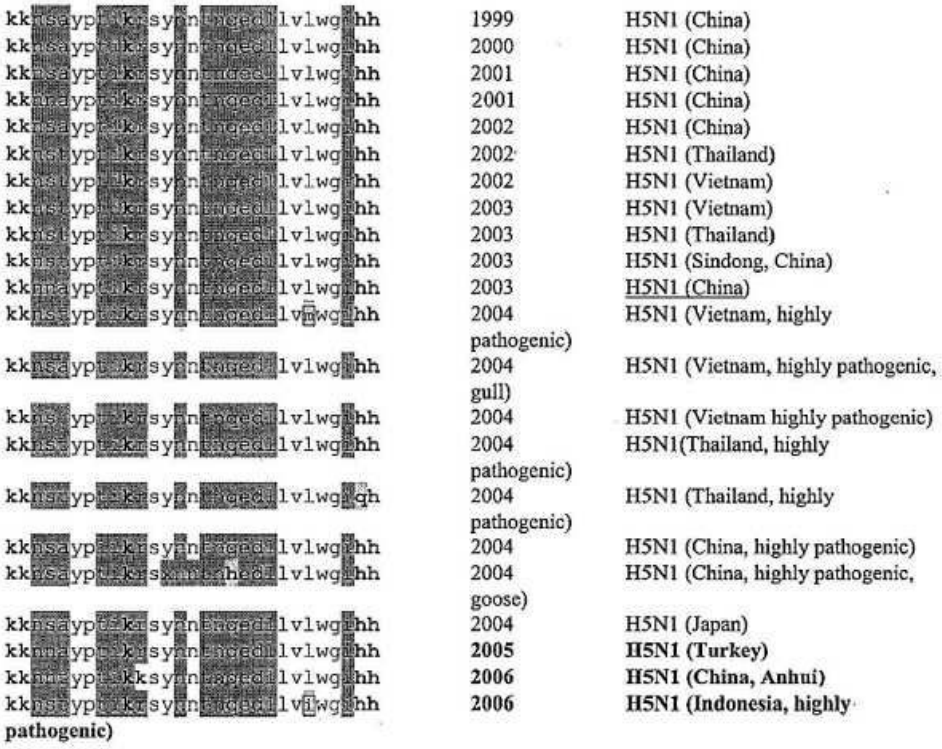
<131> 발명자들은 인플루엔자 균주, 흰점 증후군 바이러스의 균주 및 타우라 증후군 바이러스의 균주들에서, 레플리킨 스캐폴드의 존재는 이 유행병의 예측자가 된다고 확인하였다. 이와 같이, 바이러스에서 레플리킨의 전체 수에 추가하여, 시간에 따른 각 레플리킨의 구조는 유익하고, 레플리킨 스캐폴드는 특히 수산양식에서 새우를 포함하는 무척추동물에 병원체 질환의 발병을 포함하는 신속한 복제를 확인하고 제어하는데 특히 유용한 표적이다. 하기 표 1에서는 1919년 (Goose Replikin)에서 인플루엔자에 감염된 거위에서 처음 동정된 레플리킨 스캐폴드를 나타낸다. 상이한 균주들간에 수십년간 고정된 스캐폴드에서 불변의 길이, 아미노말단의 불변의 리신들, 카르복시 말단의 히스티딘 잔기들이 보존되었다. 거위 레플리킨의 상동체는 1918년, 1957년, 및 1968년의 대유행의 책임이 있는 균주, H1N1, H2N2 및 H3N2를 포함한 1917년부터 2006년까지 균주들에서 나타났다. H1N2, H7N7, H5N2 및 H5N1에서 추가적 치환체가 있는 상동체들도 관찰되었다.

표 1

1917 년 거위 인플루엔자 리플리킨과 1918 년 사람의 대유행 리플리킨으로부터 2006 년 H5N1 "조류 독감" 상동체까지 89 년동안 신속한 복제와 관련된 인플루엔자 바이러스 리플리킨 펩티드에서 리플리킨 스카폴드는 정련된 치환을 보여준다. (SEQ ID NOS: 12-74, 보이는 순서대로))

	-----------29 개 아미노산 ----------→		연도	균주
1	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	1	1917	**H1N_ Influenza Goose Replikin**
2	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	2	1918	**H1N1 Human Influenza**
			Pandemic	
3	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	3	1930	H1N1
4	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	4	1933	H0N1
5	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	5	1976	H1N1
6	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	6	1977	H1N1
7	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	7	1979	H1N1
8	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	8	1980	H1N1
9	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	9	1980	H1N1
10	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	10	1981	H1N1
11	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	11	1981	H1N1
12	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	12	1985	H1N1
13	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	13	1991	H1N1
14	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	14	1992	H1N1
15	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	15	1996	H1N1
16	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	16	1996	H1N1
17	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	17	1997	H1N1
18	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	18	1998	H1N1
19	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	19	1999	**H1N1**
20	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	20	2000	H1N1
21	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	21	2001	H1N1
22	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	22	2002	H1N1
23	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	23	1999	**H1N2 Influenza**
24	kkgtsypklsksytnnkgkevlviwgvhh	24	2000	H1N2
25	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	25	2001	H1N2
26	kkgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	26	2001	H1N2
27	-kgtsypklsksyannkgkevlvlwgvhh	27	2002	H1N2
28	-kgtsypklsksytnnkgkevlvlwgvhh	28	2002	H1N2
29	kkgtnypvakksynnkgkemlvlwgvhh	29	1957	**H2N2 Human Influenza**
			Pandemic	
30	kkgtnypvakksynnkgkemlvlwgvhh	30	1957	**H2N2 Human Influenza**
			Pandemic	
31	kkgtsypklgksdlnnkgkvklvlwgvhh	31	1968	**H3N2 Human Influenza**
			Pandemic	
32	----------ksyknvkkalllwgvhh	32	1979-2003	**H7N7 Influenza**
33	kkgtypkksynnvkkallvlwgvhh	33	2002	**H5N2 Influenza**
34	kkgtypkksynnvkkallvlwgvhh	34	1959	**H5N1 Influenza (Scotland)**
35	kkgtypkksynnvkkallvlwgvhh	35	1975	H5N1 (Wisconsin)
36	kkgtypkksynnvkkallvlwgvhh	36	1981	H5N1 (Minnesota)
37	kkgtypkksynnvkkallvlwgvhh	37	1983	H5N1 (Pennsylvania)
38	kkgtypkksynnvkkallvlwgvhh	38	1988	H5N1 (Scotland)
39	kkgtypkksynnvkkallvlwgvhh	39	1996	H5N1 (China)
40	kkgtypkksynnvkkallvlwgvhh	40	1997	H5N1 (China)
41	kkgtypkksynnvkkallvlwgvhh	41	1998	H5N1 (China)

<132>



* 거위 리플리킨 아미노산에 동일한 잔기는 음영이 없는 부분; 년도와 균주를 통하여 스카플드 패턴을 보여주기 위하여 아미노산 치환체는 밝은 그리고 짙은 음영으로 2004 년과 2006 년 H5N1, 1957 H2N2, 1968 H3N2 및 H7N7 에서 위치 24 에 치환체는 박스로 표시한다.

<133>

<134> 표 1은 년도별 또는 이보다 짧은 시간으로, 거위 레플리킨의 단백질 구조에서 그리고 다른 인플루엔자 레플리킨의 역사를 설명한다. 표 1은 또한 이들 상동체에서 아미노산 치환의 역사, 레플리킨의 정의 및 레플리킨에 의해 공급되는 신속한 복제 기능에 있어서 기본적인 레플리킨 구조의 특정 아미노산의 보존을 설명한다.

<135> 표 1의 리뷰에서 아미노산의 무작위 치환들이 1917년부터 현재까지 독성 인플루엔자 균주를 발생을 위한 것이라면 거위 리간드의 특정 구조 아미노산은 유행병이 발생된 해마다 균주에서 보존되지 않았을 것이라는 것을 설명한다. 그러나, 무작위 치환으로 결과된 것에 대조적으로, 해마다 인플루엔자의 독성 균주들은 일관성있게 레플리킨으로 특정 위치에 정의되는 보존된 아미노산을 일관성있게 포함한다. 즉, 치환이 레플리킨으로 정의되는 하나 또는 그 이상의 아미노산 예를 들면, 리신 또는 히스티딘에서 일어난다면, 레플리킨의 정의는 효력이 없을 것이다. 그럼에도 불구하고, 89년이상 레플리킨 서열이 보존된다. 따라서, 수년간을 통하여 특정 아미노산의 보존이 있기 때문에, 치환이 완전히 무작위로 된다고 말할 수 없다. 레플리킨 정의에 필수적이지 못한 아미노산(예를 들면, 리신 또는 히스티딘이외의 아미노산)에서 일어난다는 사실은 균주의 병인성에 레플리킨 및 레플리킨 스캐폴드의 중요성을 설명한다.

<136> 표 1로부터 추가로 기록할 수 있는 것으로, 치환이 일어날 때, 레플리킨 스캐폴드의 특정 바람직한 위치에서 일어난다. 표 1은 위치 1, 3-24 및 26-27에서 치환이 되풀이되어 일어난다는 것을 설명한다. 또한, 치환이 이들 위치들에서 일어나는 동안, 리신은 제2리신(이들 독성 균주에서 치환되지 않는)으로부터 6개 내지 10개 아미노산 위치에 계속 존재한다.

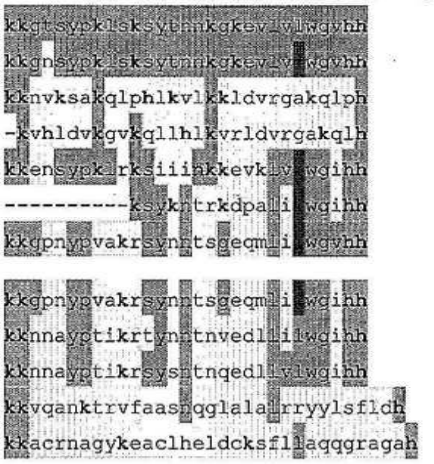
<137> 표 1에서 볼 수 있는 것과 같이, 1957년에 볼 수 있는 것과 같이, 29개 아미노산 스트레취내에 리신 위치의 치환이 있을 때, 11위치에 K가 위치 10으로 이동되고, 200년까지 새로운 위치가 유지된다. 추가적으로, YP (위치 6-7에서), SY (위치 12-13에서), N (위치 15에서), 및 LVLWG (서열번호: 75) (위치 22-26에서)는 몇 개의 예외가 있지만 레플리킨 스캐폴드의 상동성 구조를 보존한다.

<138> **인플루엔자, WSSV, 및 TSV에서 상동성 레플리킨 스캐폴드 서열**

<139> 하기 표 2에서 볼 수 있는 것과 같이, 바이러스의 레플리킨 스캐폴드 부분에서 발명자들은 또한 독성 인플루엔자 바이러스 및 TSV 그리고 흰점 증후군 바이러스 (새우에서 또 다른 바이러스성 병원체) 사이에 상관관계를 추가 입증하였다. 상당한 치환이 있음에도 불구하고, 흰점 증후군 바이러스의 몇 가지 짧은 레플리킨은 인플루엔자 바이러스 레플리킨 서열에, 특히 길이와 주요 리신 (k) 및 히스티딘 (h) 잔기들에 대해 상당한 상동성을 설명한다. 타우라 증후군 바이러스에서도 유사하게, 그러나 다소 적은 상동성을 볼 수 있다. 이와 같은 상동성은 서열이 공유된 저장기로부터 유래되고 및/또는 레플리킨 생산의 유사한 기전이 이들 두 바이러스 집단에서 이용되고, 상동성을 공유하는 각 바이러스에서 독성에 중요하다는 것을 제시한다. 레플리킨 구조는 저장기내에 또는 공유하는 기전내에 보존된 것으로 보이기 때문에, 신속한 복제, 독성, 치사률 및 발병률에 대한 레플리킨 구조의 관계는 광범위한 병원체과 수산양식에서 새우, 가리비, 대합조개, 대합조개, 홍합 등을 포함하는 무척추동물에서 보존된 것으로 보인다.

표 2

표 2 – 새우 흰점 및 타우라 증후군 스카폴딩(SEQ ID NOS 76-87, 보이는 순서대로)



1917	H1N_ 인플루엔자 거위 펩티드
2002	H1N1 돼지 인플루엔자
2000	새우 흰점 증후군 바이러스
2000	새우 흰점 증후군 바이러스
1968	H3N2 사람 인플루엔자 대유행
1979-2003	H7N7 인플루엔자
1957	H2N2 사람 인플루엔자 대유행
1957	H2N2 사람 인플루엔자 대유행
2002	H5N2 인플루엔자
1959	H5N1 인플루엔자
2000	타우라 증후군 바이러스
2005	타우라 증후군 바이러스

1917 년 거위 리플리킨에 동일한 잔기는 중간 밝기의 회색으로 나타냄.

<140> 밝은 회색과 짙은 회색은 아미노산 치환을 나타낸다.

<141> **레플리킨 및 레플리킨 스캐폴드 치료 화합물**

<142> 본 발명의 또 다른 측면은 약 16개 내지 약 34개 아미노산을 포함하는 레플리킨 스캐폴드를 동정하고, 무척추동물 수산양식에서 병원체에 대항하여 예방 또는 치료 처치로 이용되는 레플리킨 스캐폴드를 분리 또는 합성을 포함한 예방 또는 치료 화합물을 만드는 방법을 제공하는데, 이때 레플리킨 스캐폴드는 (1) 말단 리신 및 선택적으로 말단 리신에 바로 인접한 리신; (2) 말단 히스티딘 및 말단 히스티딘에 바로 인접한 히스티딘; (3) 또 다른 리신으로부터 약 6 내지 약 10개 아미노산 이내에 있는 리신; 및 (4) 최소 6% 리신을 포함한다. 레플리킨 스캐폴드는 27개 내지 약 33개 아미노산으로 구성되고, 그리고 약 30개 내지 약 33개 아미노산으로 추가 구성될 수 있다. 비-제한적 추가 구체예에서, 레플리킨 스캐폴드는 32개 또는 33개 아미노산으로 구성된다.

<143> 본 발명의 또 다른 측면에서, 물에서 식품으로 배양되는 무척추동물의 병원체, 새우에서 타우라 증후군 바이러스 및 흰점 증후군 바이러스, 홍합, 대합조개, 가리비 등에서 클라미디아-유사 및 리켓시아-유사 세균성 병원체을 포함한 병원체으로부터 하나 이상의 분리된 또는 합성된 레플리킨 서열을 포함하는 예방 또는 치료 화합물을 제공한다. 본 발명의 비-제한적인 구체예에서, TSV와 같은 병원체으로부터 분리된 또는 합성된 하나 이상의 레플리킨 서열 또는 하나 이상의 레플리킨 스캐폴드 서열을 포함하는 예방 또는 치료 화합물을 제공한다. 비-제한적 구체예에서, 하나 이상의 분리된 또는 합성된 레플리킨 서열 또는 하나 이상의 레플리킨 스캐폴드 서열은 TSV와 같은 최근 생겨난 병원체 균주에 존재한다. 본 발명의 비-제한적 추가 구체예에서, 예방 또는 치료 화합물은 두 개 또는 그이상의 레플리킨 서열을 포함한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 예방 또는 치료 화합물은 두 개 또는 그이상의 레플리킨 스캐폴드 서열을 포함한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 예방 또는 치료 화합물은 하나 이상의 레플리킨 서열 및 하나 이상의 레플리킨 스캐폴드 서열을 포함한다. 또 다른 비-제한적 구체예에서, 예방 또는 치료 화합물은 하나 이상의 레플리킨 서열 또는 하나 이상의 레플리킨 스캐폴드 서열과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

실 시 예

<159> **실시예 1**

<160> **별도 실험실에서 네가지 균주에서 타우라 증후군 바이러스에서 레플리킨 농도 비교**

<161> 하와이, 벨리즈, 타이완 및 베네수엘라에서 각각 4가지 타우라 증후군 바이러스 분리체의 단백질 서열에 레플리킨 농도를 (4가지 분리체의 독성에 대한 정확한 순서에 대해서 사전 지식없이) 검사하였고, 독성을 레플리킨 농도의 순에 따라 정량적으로 순위를 메겼다. 4가지 TSV 분리체의 독성은 레플리킨 농도에 대한 정확한 순위를 모르는 상태에서 별개의 실험실에서 비교하였다. 독성은 어린 *Litopenaeus vannamei* (Kona stock, Oceanic Institute, 하와이)에서 입을 통한 실험실 감염으로 비교하였다. 결과에서 벨리즈 분리체가 가장 독성이 큰 것을 알 수 있고, 타이완 분리체가 두 번째, 그 다음 하와이 분리체가, 가장 낮은 독성으로 베네수엘라 분리체로 결정되었음을 볼 수 있다. 이는 생검 종료시에 누적 생존율과 50% 치사율에 도달하는 시간에 근거한 것이다. 죽음의 원인이 되는 TSV 감염은 RT-PCR 감지에서 포지티브 반응과 조직학적 분석에서 관찰된 특정 병소의 출현으로 확인되었다. 레플리킨 농도와 독성의 상관관계는 치사율(Mortality Rate)에서 나타낸 것과 같이 정량적이며, 실질적으로 비례한다.

<162> 접종 방법:

<163> 작고, 어린 특정-병원체-없는 *Litopenaeus vannamei* (탱크당 20마리 새우, 평균 무게: 1.8 g)에 다진 TSV-감염된 조직(벨리즈, 타이완, 베내수엘라, 및 하와이에서 기인한 4개 분리체 각각을 별도로 감염시킴)을 이들 무게의 5%에서 3일간 공급하였다. 이들 새우는 다음 12일간 펠렛화된 사료(Rangen 35%)로 유지시켰다. 특정 분리체의 각 접종 생검은 3회 반복하였다. 생검 기간 동안, 모든 탱크에서 죽은 또는 다죽어가는 새우에 대해 매일 점검하였다. 탱크에서 죽은 것들은 모두 빼내고, 냉동시켰다. 각 분리체에서 1 내지 3마리의 다죽어가는 새우를 Davidsons' AFA fixative에서 보존하고, 바이러스 감염을 확인하기 위하여 일상적인 조직학적 검사를 진행하였다. 각 분리체의 경우, 거의 다 죽어가는 6마리의 새우는 급성 감염 상동안에 수거하고, 전체 RNA를 High Pure RNA tissue kit (Roche)를 이용하여 이들의 아가미 조직에서 추출하였다. 추출된 RNA는 실시간 RT-PCR를 이용하여 TSV 존재에 대해 분석하였다.

<164> 모든 탱크에 적응된(acclimated) 생물학적 필터를 제공하고, 공기를 공급하며, 에어로졸이 포함되도록 플라스틱으로 덮는다. 물의 평균 염분은 23ppt이고, 물 온도는 28℃이다. 접종 연구는 생존한 것을 헤아린 후 15일후에 종료한다.

<165> **결과**

<166> 독성 비교: 새우에서 치사율

<167> 4개 모든 분리체에서 TSV에 노출후 2일째에 첫 사망이 나타났다. 벨리즈 분리체의 경우, 4일에 새우의 대부분(83%)이 죽었고, 11일째는 생존율이 0%였다. 타이완 분리체의 경우, 4일에 치사율이 63%였고, 15일의 생검 종료시 20% 생존율을 보였다. 하와이 분리체의 경우, 2일부터 치사률이 증가하기 시작하여 5일째 절정에 이르며, 최종 누적 생존율은 22%였다. 베네수엘라 분리체의 경우, 치사율은 2일과 3일에 서서히 나타나고, 4일에 22% 치사율을, 그이후에는 감소되었다. 연구 종료시 새우의 42%가 살았다(도 5와 표 6 참고). 벨리즈, 타이완, 하와이 및 베네수엘라의 분리체에서 TSV 감염으로 인하여 50% 치사율에 도달하는 시간은 각각 2.8일, 3.5일, 4.5일 및 7일이었다(표 3).

표 3

<168> SPF 리토페나우스 바나메이(*Litopeanaeus vannamei*)(Kona stock)에서 경구(*per os*) TSV 접종에 의한 결과

TSV 분리체	GenBank 번호. (ORF1)	생존율(%)(평균)	50%사망에 이르는 시간
벨리즈	AAT81157	0	2.8
타이완	AAY56363	20	3.5
US-하와이	AAK72220	22	4.5
베네수엘라	ABB17263	42	7.0*

<169> *베네수엘라 3중 탱크에서 관찰된 높은 변수. 따라서 50% 치사에 이르는 날 수는 Statistix 8 프로그램을 사용

하여 Kaplan-Meier 생존 분석으로 결정하였다.

<170> 병리학

<171> 표 4에서는 어린 리토페나우스 바나메이(*Litopeanaeus vannamei*)의 샘플의 조직 분석을 요약한 것이다.

표 4

<172> 조직학적 발견들의 요약

UAZ ID#	TSV 분리체	노출후 날수	TSV 병소[1]	LOS[2]
06-407J/1	벨리즈	3	G4	G4
06-407F/1	타이완	3	G4	G2
06-407D/1	타이완	4	G4	G3
06-407E/1	타이완	4	G3	G2
06-407A/1	하와이	4	G2	G3
06-407C/1	하와이	4	G2	G4
06-407H/1	베네수엘라	4	G4	G2

<173> 중증도 등급: G1: 감염 징후; G2: 감염의 중간 징후; G3: 감염의 중상 징후; G4: 심각한 감염.

<174> 1. TSV 병소 = 아가미, 입, 위장, 표피 상피 및 부속지에 TSV 병인성 병소의 존재

<175> 2. LOS = 림프 기관내 림프 기관 회전타원체의 존재

<176> **벨리즈 TSV.** G4의 심각한 등급인 하나의 대표적 새우 샘플에서 TSV 감염 진단의 급성 병소들이 발견되었다. 전반적인 신체 표면, 부속지, 아가미, 위장 및 식도의 표피 상치에서 핵농축(nuclear pyknosis) 및 핵붕괴(karyorrhexis)가 관찰되었다. G4의 심각한 등급에서 림프 기관 회전타원체도 발견되었다.

<177> **타이완 TSV.** 새우 3마리중 2마리에서 심각한(G4) TSV 감염이 감지되었고, 또 다른 새우에서는 감염의 중상 등급(G3)가 나타났다. G2와 G3에서 림프 기관 회전타원체도 발견되었다.

<178> **하와이 TSV.** 4일째에 수거한 2마리 새우에서 TSV 감염의 중간 수준(G2)이 감지되었다. G3와 G4에서 림프 기관 회전타원체도 발견되었다.

<179> **베네수엘라 TSV.** 4일째에 샘플링한 한 개 대표 새우에서 TSV 감염의 심각한 준(G4)이 감지되었다. G2에서 림프 기관 회전타원체도 발견되었다.

<180> 실시간 TSV RT-PCR

<181> 모든 24개 샘플(각 분리체에서 6개씩)은 TSV 감염에 모두 포지티브였다. 이는 생검으로부터 관찰된 치사율이 TSV 감염으로 인한 것임을 확인시켜준다.

표 5

<182> TSV로 접종을 받은 새우의 아가미에서 TSV RNA의 평균 및 그 범위

TSV 분리체	평균 (범위) TSV 복사체/:1 RNA
벨리즈	2.7×10^6 (4.8×10^5 - 4.4×10^6)
타이완	2.7×10^6 (4.3×10^5 - 7.5×10^6)
하와이	5.2×10^7 (2.3×10^7 - 7.5×10^7)
베네수엘라	6.5×10^5 (6.5×10^2 - 2.0×10^5)

표 6

<183> 치사율 및 블라인드 레플리킨 농도-블라인드 레플리킨 카운트와 4개 TSV 독성(치사율)의 결과는 다음과 같다:

분리체	치사율	블라인드 레플리킨 농도
벨리즈	100	3.5
타이완	80	3.4
하와이	78.3	3.3
베네수엘라	58.3	3.0

<184> 독성 순서: 레플리킨 동도에 따라 벨리즈 > 타이완> (또는 =) 하와이 > 베네수엘라가 된다. 레플리킨 농도의 차이는 작지만, $p<0.001$ 수준에서 통계학적으로 유의성이 있다(도 3 및 4 참고).

<185> **실시예 2-합성 레플리킨의 투여에 의해 타우라 증후군 바이러스에 대한 숙주 저항력 증가**

<186> **요약**

<187> 동일한 중량으로 KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10), 및 HVEKIVDKAK (서열번호: 11)을 포함하는 백신 (T1 백신)은, 타우라 증후군 바이러스(하와이 분리체)의 게놈에 있는 11개 레플리킨 서열을 동정하고, 하기에서 설명하는 것과 같이 백신 검사에서 충분한 양으로 11개 레플리킨 서열을 화학적으로 합성하여 7일 이내에 개발되었다.

<188> T1 백신은 실험실 생검에서 새우 (*Penaeus vannamei*)의 입으로 투여하여 테스트하였다. 백신 접종후 1달에, 백신이 보호를 유도하는 지를 결정하기 위해 새우의 입으로 TSV 접종하였다. 그 결과에서 백신을 공급받은 새우는 TSV ($P= 0.0038 < 0.05$)에 대해 저항성을 보이는 것을 알 수 있다. 백신접종 받은 새우의 생존율은 59%이며, 백신접종받지 않은 새우는 25% 생존율을 보였다. 상대적인 생존율은 45%였다. 새우의 치사율이 TSV에 의한 감염이라는 것은 실시간 RT-PCR 감지에서 포지티브 반응으로 또는 조직학적 분석에서 관찰되는 특징적인 병소의 출현으로 확인된다.

<189> **재료 및 방법**

<190> 동물 및 접종안: *P. vannamei* (120마리 새우, Kona stock, Oceanic Institute, 평균 무게: 2.0 g)를 6개 탱크(탱크당 20마리 새우)에 채우고, 4주간 매일 전체 체중의 5%로 백신 T1을 공급하였다. 4주 종료시에, 이틀간 아침에 체중의 5% 수준의 사료를 통하여 TSV에 새우를 노출시키고, 오후에는 새우에 백신 혼합된 사료를 공급하였다. 3일부터 모든 새우를 추가 2주간 백신-혼합된 사료를 공급유지하였다.

<191> 백신 처리안된 군에서, 60마리 새우(탱크당 20마리 새우)에게 4주간 대조군 사료를 공급하여 바이러스-감염된 조직에 대한 양성 대조군으로 한다.

<192> 백신-혼합된 사료의 준비: 동결건조된 백신 T1(Replikins, LLC, Boston, MA)을 얼음위에서, 새우 생산 35 mash (Rangen), 1% 알긴산나트륨염, 1% 헥사메타포스페이트 나트륨(결합제로 첨가됨), 및 물 50%와 혼합하였다. 혼합된 사료를 압출하고, 동결-건조시키고, 그 다음 각 탱크당 약 42개 백으로 포장하고(각 탱크에; 4주 백신접종을 위해 28개 백과 TSV 접종용 14개 백; 백당 2g), 사용할 때까지 -20℃에 보관하였다. T1 백신 추가없이 상기에와 같이 포지티브 대조군을 위한 새우 사료를 준비하였다(대조군 식이로 지정함).

표 7

탱크 셋업 - 모든 탱크에는 적응된 생물학적 필터를 갖추고, 공기를 공급하고, 에어로졸을 포함하도록 플라스틱으로 덮었다.

탱크 번호	백신	처치	바이러스노출 (90-L 탱크)
A1, 2, 3 탱크당 20마리 새우	T1	4주간 백신-혼합된 사료 공급	A1: Hawaii TSV (20마리 새우)
			A2: Hawaii TSV (20마리 새우)
			A3: Hawaii TSV (20마리 새우)
B1,2,3 탱크당 20마리 새우	T1	4주간 백신-혼합된 사료 공급	B1: Hawaii TSV (20마리 새우)
			B2: Hawaii TSV (20마리 새우)
			B3: Hawaii TSV (20마리 새우)
C1,2,3 탱크당 20마리 새우	대조군 식이	4주간 대조군 사료 공급	C1: Hawaii TSV (20마리 새우)
			C2: Hawaii TSV (20마리 새우)
			C3: Hawaii TSV (20마리 새우)

<193>

<194> 통계학적 분석. 백신접종을 받은 군과 백신접종을 받지 않은 군(포지티브 대조군)사이에 생존율을 생대적인 생존율로 계산한다(RSP : 1 - 백신접종받은 군의 치사률/포지티브 대조군의 치사율)X 100 (Amend DF, 1981. Potency testing of fish 백신s. In: Anderson DP, Hennessen W (Eds.) Fish Biologics: Serodiagnostics and Vaccines. S. Karger, Basel. Pp. 447-454).

<195> **결과**

<196> one-way ANOVA을 이용하여 15일에 생존율 비교에서, 백신접종된 군의 생존율은 51%(6개 탱크: A1-3 및 B1-3 복합)으로, 이는 비-백신접종군(3개: C1-3), 25% 보다 높았다. 그러나, 그 차이는 통계학적으로 유의적인 것은 아니다(P = .1010 >0.05). 그러나, 백신접종을 받은 군에서 탱크 B-3 는 예외였다(10% 생존). 이 탱크에서, 심각한 치사가 초기에 발생하고, 이 탱크의 최종 값은 다른 것과는 차이가 났으며, 따라서, 분석에서 제외되었다.

<197> 5개 백신처리된 군(A1-3 및 B1, 2)으로부터, TSV노출 후 2일째에 첫 번째 사망을 볼 수 있었다(도 1A). 백신접종되지 않은 군의 경우에, 3일째에 첫 사망이 있었고, 8.5일까지 새우의 50%가 죽었다(도 1B). 백신접종 군은 하와이 TSV 감염에 대해 상당한(5% 수준) 저항성을 가졌다. one-way ANOVA 테스트 분석으로 가능성은 0.0038이었다. 백신접종된 군의 누적 생존율은 59%로, 25%의 백신접종안된 군보다 훨씬 놓은데, 이는 T1으로 백신접종이 TSV 감염으로부터 보호를 제공한다는 것을 나타내는 것이다. 백신접종후에 TSV에 대한 상대적인 생존율(RPS)는 45%였다.

표 8

<198> 백신접종된 *Penaeus vannamei.*에서 TSV 접종으로부터 생존율

탱크 번호	사료	15일에 생존율(5%)	처음 사망이 일어났던 날
A-1	백신혼합	45	3
A-2	백신혼합	65	2
A-3	백신혼합	65	3
B-1	백신혼합	70	4
B-2	백신혼합	50	3
B-3	백신혼합	10	3
C-1	대조군 식이	30	3
C-2	대조군 식이	30	5
C-3	대조군 식이	15	5

<199> 새우(새우는 항체를 생산하지 않는 것으로 보임) 및 기타 무척추동물의 면역계에 대해 상세한 것이 거의 알려지지 않고 있기 때문에, 감염에 "저항성" 현상은 "톨 수용체" 및 관련 시스템과 아마도 유사한 "원시 면역계"에 근거한 것으로 보인다. 따라서, "증가된 저항성"은 관찰된 현상에 대해 이용된 것이며, 저항성을 증가시키는 투여된 물질은 이시점에서는 "백신"으로 이용되기 보다는 레플리킨 사료로 이용한다. 그럼에도 불구하고, 백신에는 여기에서 제공하는 실시예들에서 설명되는 시험에서 새우에 투여된 화합물을 포함한다.

<200> **실시예 3**

<201> **합성 레플리킨 투여와 복합한 바이러스의 순환 접종으로 타우라 증후군 바이러스에 대한 숙주 저항성 증가**

<202> **요약**

<203> TSV 감염으로부터 살아남은 태평양 흰 새우 (*Penaeus vannamei*)는 제2 TSV 감염에 더 내성이 있는 것으로 밝혀졌다. TSV에 만성적으로 감염된 세 군의 새우에게 (1)KVGSRRYKSH (서열번호: 1), HFATKCFGEVPKK (서열번호: 2), KAENEFWDGVKQSH (서열번호: 3), KGHRKVPCEQK (서열번호: 4), HRKVPCEQK (서열번호: 5), KVPCEQKIWLH (서열번호: 6), KIWLHQNPGK (서열번호: 7), HQNPGKTQQDMK (서열번호: 8), KGNTRVHVK (서열번호: 9), KEHVEKIVDK (서열번호: 10), 및 HVEKIVDKAK (서열번호: 11) (타우라 증후군 바이러스-하와이 분리체로부터의 레플리킨 서열)을 동량 포함하는 T1 백신, (2) KVGSRRYKSHKKKKKKHK (서열번호: 88), HFATKCFGEVPKKKKKKKKHK (서열번호: 89), KAENEFWDGVKQSHKKKKKKHK (서열번호: 90), KGHRKVPCEQKKKKKKKHK (서열번호: 91), HRKVPCEQKKKKKKKHK (서열번호: 92), KVPCEQKIWLHKKKKKKHK (서열번호: 93), KIWLHQNPGKKKKKKKHK (서열번호: 94), HQNPGKTQQDMKKKKKKKHK (서열번호: 95), KGNTRVHVKKKKKKKHK (서열번호: 96), KEHVEKIVDKKKKKKKHK (서열번호: 97), 및 HVEKIVDKAKKKKKKKHK (서열번호: 98) (저항성 효과에서 정확한 레플리킨 구조가 가지는 효과를 조사하기 위하여 KKKKKHK (서열번호: 204)로 된 7개 아미노산 꼬리를 11개 레플리킨 서열의 각 C-말단에 첨가된 것만 제외하면, T1과 동일한 레플리킨 서열)의 동량을 포함하는 저해된 백신 T2, 또는 (3) 대조군 식이(35% Rangen)를 2주간 공급한 후, 2일간 TSV(하와이 분리체)-감염된 조직과 함께 공급한다. TSV 감염에 노출되지 않은 제4군의 새우에도 대조군 식이를 공급하였다. TSV에 노출시킨 후 15일까지, 백신접종된 (T1) 새우의 91%가 생존하였다. 실시간 TSV RT-PCR으로 T1-백신접종된 새우가 시험에서 4개 군의 새우중 가장 낮은 바이러스 로드를 가지는 것으로 나타났다. 저해된 백신(T2)을 공급받은 새우의 경우, 60%가 생존하고, 새우는 약간 높은 바이러스 로드를 가졌다. 대조군 식이를 공급받은 새우의 경우, 생존율은 75%였고, 새우에는 10배나 더 높은 바이러스 로드를 가지고 있었다. 기존에 TSV(SPF *p. vannamei*)에 노출되지 않은 새우는 TSV에 노출후에 생존율이 겨우 25%였다. 하기 표 9에서는 시험 셋업을 설명하고 있다.

표 9

<204> 탱크 셋업

탱크 번호	새우 수	백신	접종받은 바이러스
A	11마리 생존 새우	T1	Hawaii TSV
B	10마리 생존 새우	T2	Hawaii TSV
C	12마리 생존 새우	백신접종 안됨	Hawaii TSV
D	20마리 SPF 새우	백신접종 안됨	Hawaii TSV

<205> [1]만성 TSV 감염, 새우에 T1을 공급하고 TSV로 접종하였다.

<206> [2]만성 TSV 감염, 새우에 T2을 공급하고 TSV로 접종하였다.

<207> [3]만성 TSV 감염, 새우에 대조군 식이를 공급하고 TSV로 접종하였다.

<208> **재료 및 방법**

<209> **백신 혼합된 사료의 준비**: 각 동결건조된 백신(Replikins, LLC, Boston, MA에서 생산되는 T1과 T2)을 새우 생산 35 mash (Rangen), 1% 알긴산나트륨염, 1% 헥사메타포스페이트 나트륨(결합제로 첨가됨), 및 물 50%와 (얼음 위에서) 혼합하였다. 혼합된 사료를 압출하고, 동결-건조시키고, 그 다음 각 탱크당 약 30개 백으로 포장하고 (백당 4g, 전체 공급된 백신-혼합된 사료 120g), 사용할 때까지 -20℃에 보관하였다. 백신 추가없이 상기와 같이 포지티브 대조군을 위한 새우 사료를 준비하였다(대조군 식이로 지정함).

<210> **백신접종 군**: 각 군에서 (백신 T1 및 저해된 백신 T2), 11마리 및 10마리 TSV에 만성적으로 감염된 *P. vannamei*를 표 9에서 설명된 것과 같이, 1000-L 탱크 각각에 넣고, 2주간 매일 전체 체중의 5%로 백신-혼합된 사료를 공급하였다. 매일 전체 새우 무게 g 당 투여된 T1 레플리킨 서열의 전체 양은 약 0.50mg이었다. 새우에게 연속하여 TSV-감염된 다진 조직(하와이 분리체)을 2일간 아침에 전체 무게의 5%로 공급하였다. 오후에는 새우에 백신 혼합된 사료도 공급하였다. 3일부터 모든 새우를 추가 2주간 백신-혼합된 사료의 공급을 유지하였다.

<211> **백신접종안된 군**: 12마리 새우 (백신접종안됨, 기존에 TSV 감염에서 생존함)에게 2주간 대조군 식이를 공급하였

다. 연속하여 새우에게 연속하여 TSV-감염된 다진 조직(하와이 분리체)를 2일간 아침에 전체 무게의 5%로 공급하였다. 3일부터 모든 새우에 대조군 식이의 공급을 유지하였다.

<212> **조직학**. 하와이 TSV에 노출 후, 모든 탱크에서 죽은 또는 다 죽어가는 새우에 대해 매일 2회 점검하였다. 탱크에서 죽은 것들은 모두 빼내고, -70℃ 냉동시켰다. 탱크 C의 한 마리 다죽어가는 새우를 Davidsons' AFA fixative에서 보존하고, TSV 감염 중증도를 평가하기 위해 일상적인 조직학적 검사를 진행하였다.

<213> **실시간 TSV RT-PCR.** 각 군에서 생존 새우를 15일에 샘플링하였다. High Pure RNA tissue kit (Roche)을 이용하여 전체 RNA를 배다리와 아가미로부터 추출하였다. 추출된 RNA를 Tang et al (*J. Virol. Method* 115: 109-114, 2004)에서 설명하는 실시간 RT-PCR를 이용하여 TSV 존재에 대해 분석하였다.

<214> **결과**

<215> T1으로 백신접종된 새우, 저해된 T2 백신을 공급받은 새우, 대조군 식이를 공급받고, 만성적으로 TSV 감염된 새우 그리고, 기존에 TSV 감염되지 않고, 대조군 식이를 공급받은 새우들에서, TSV로 재-접종한 후에 *Penaeus vannamei* 의 누적 생존율을 도 2에 제시하고 있다. T1-백신접종된 새우의 경우, 13일까지 사망이 없었다. 이 군은 TSV 노출후 15일에 91% 생존율을 가진다(표 10). 저해된 백신 T2를 공급받은 새우의 경우, 첫 사망이 2일에 관찰되었다. 이군의 생존율은 60%였다. 백신접종안된 군의 경우, 첫 사망이 10일에 일어났고, 이 군은 생존율이 75%였다. 하와이 TSV 공급후에 SPF 새우의 평균 생존율은 25%였다.

표 10

<216> TSV 접종 후 생존률

탱크 번호	새우	백신	생존율(%)	첫 사망 일
A	만성	백신(T1) 혼합	91	13
B	만성	비활성 백신(T2) 혼합	60	2
C	만성	대조군 식이	75	10
D	SPF	대조군 식이	25	3

<217> **병리학**

<218> TSV 감염후 *P. vannamei* 샘플의 조직 분석을 표 11에 요약하였다.

표 11

TSV 감염에 대한 조직학적 분석

UAZ ID#	처리	노출후 일수	TSV 병소
07-280C (탱크 C)	백신접종안됨	10	TSV 감염의 LOS@G3 만성 단계

<219> LOS: 림프 기관 회원체

<220> 10일에 수거한 백신접종안된 군에서 중상 수준(G3)의 림프 기관 회전체가 발견되었다.

<221> **실시간 TSV RT-PCR**

<222> 실시간 TSV RT-PCR 검사를 이용하여 생존 새우에서 바이러스 로드를 정량화하였다(표 12). 그 결과에서, 바이러스 로드는 T1으로 백신접종된 새우에서 가장 낮은 것으로 나타났다(2.46×10^3 copies/㎕ RNA). T2-저해된 백신을 공급받은 새우는 더 높은 바이러스성 로드를 가졌다(8.88×10^3 copies/㎕ RNA). 백신접종안된 군의 경우, 새우는 가장 높은 바이러스 로드를 가졌다(5.20×10^4 copies/㎕ RNA).

표 12

<223> TSV 생존 새우에서 RNA 당 평균 TSV 복사체

탱크 번호	사료	평균±S.D. TSV 복사체/㎕
A	백신 (T1)-혼합된	$2.46 \times 10^3 \pm 2.22 \times 10^3$
B	비활성 백신 (T2)-혼합	$8.88 \times 10^3 \pm 8.88 \times 10^3$
C	대조군 식이	$5.20 \times 10^4 \pm 9.01 \times 10^4$

<224> 이들 결과로부터 TSV에 만성적으로 감염된 새우는 TSV로 재접종을 받을 경우 더 높은 생존율(60-91%)를 보였다. 특히, T1-백신접종된 *P. vannamei* 는 최고 생존율과 최저 바이러스 로드를 가졌다. 하와이 TSV로 접종받은 SPF *P. vannamei* 의 평균 생존율은 25%였다.

<225> **실시예 4 -2000년부터 2005년까지 TSV 분리체에 대해 공개적으로 이용가능한 기탁 번호에서 레플리킨 농도 결정**

<226> www.pubmed.com.에서 공개적으로 이용할 수 있는 수탁 번호를 가진 타우라 증후군 바이러스의 모든 아미노산 서열에서 평균 레플리킨 농도를 결정하였다. 아미노산 서열은 다음을 포함하는 7개 내지 약 50개 아미노산의 레플리킨 서열에 대해 스캔하였다; (1) 서열의 제1말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기와 서열의 제2 말단에 위치한 하나 이상의 리신 잔기 또는 하나 이상의 히스티딘 잔기; (2) 제2 리신 잔기로부터 6개 내지 10개 잔기에 위치한 하나 이상의 리신 잔기; (3) 하나 이상의 히스티딘 잔기; 및 (4) 최소 6% 리신 잔기. 각 이용가능한 번호에 대해 전체 레플리킨의 수를 결정하였다. 각 수탁번호에서 전체 레플리킨 서열의 수를 수탁번호에서 공개된 전체 아미노산 잔기 수로 나누었다. 결과가 레플리킨 농도였다. 평균 레플리킨 농도는 특정 연도에 분리되고 보고된 모든 바이러스에 대해 결정하였다. 그 결과를 표 13에 제공한다.

표 13

년도별 TSV 리플리킨 농도

년도	PubMed 수탁번호 - Replikin Count	매년 분리체의 수	년도별 평균 리플리킨 농도	S.D.	유의성
2000	NP_149058 70 NP_149057 70 AAK72221 70 AAK72220 70 AAG44834 4	5	2.7	1.3	low p<0.02
2001	AAM73766 7	1	0.7	0.0	prev p<0.02
2002	AAN77089 2 AAN77088 2 AAN77087 2 AAN77086 2 AAW32934 2 AAW32932 2 AAW32930 2 AAW32929 1	8	0.7	0.4	low p>0.50
2003	AAR11292 6 AAR11291 6 AAR11290 6	3	0.6	0.0	prev p<0.20
2004	AAX07125 2 AAX07117 2 AAT81157 75 AAT81158 75 AAX07127 2 AAX07126 2 AAX07124 2 AAX07123 2 AAX07122 2 AAX07121 2 AAX07120 2 AAX07119 2 AAX07118 2 AAX07116 2 AAX07115 2 AAX07114 2 AAX07113 2 AAX07112 2 AAX35819 2 AAX35818 1 AAX35817 2 AAX35816 1 AAX35815 2	23	0.8	0.9	low p<0.40, prev p<0.20
2005	AAY56364 71 AAY56363 71 AAY44822 1 AAY44821 1 AAY44820 1 AAY44819 1 AAY44818 1 AAY44817 1 AAY89097 83 AAY89096 83 ABB17263 63 ABB17264 63	12	1.8	1.7	low p<0.02, prev p<0.05

<227>

<228> **실시예 5- 2001년 및 2005년의 TSV 기탁번호. AAM73766 및 AAY89096의 TSV 분리체에서 레플리킨 농도 결정**

<229> 타우라 증후군 바이러스 (TSV)는 일반적으로 흰점 증후군 바이러스 (WSSV)보다 독성이 적은 바이러스이고, TSV 레플리킨 스캐폴드의 구조는 WSSV 레플리킨 스캐폴드의 구조보다 인플루엔자 바이러스에 밀접성이 약하다. 하기 레플리킨 스캐폴드 서열 참고. 2000년도에, TSV는 2.7의 레플리킨 농도를 가졌다. 2001년과 2004년 사이에, TSV는 0.6과 같은 더 낮은 평균 레플리킨 농도를 가졌고, 이의 레플리킨 스캐폴드도 사라졌다. 2005년도에, 레플리킨 스캐폴드는 리신 및 히스티딘이 증가와 함께 다시 나타났고, 레플리킨 농도도 이에 맞게 증가되었고

(1.8), 2006-2007년에 TSV 발병이 증가되었다(도 6 및 하기 레플리킨 스캐폴드 참조).

<230> 2000년도 TSV 분리체에서 수탁번호. AAK72220로 확인된 레플리킨 스캐폴드와 2005년 TSV 분리체에서 수탁번호 AAY89096로 확인된 레플리킨 스캐폴드를 하기에서 비교하였다. TSV 레플리킨 스캐폴드를 1918년 대유행시 H1N1 인플루엔자 바이러스와 2000년 새우 WSSV의 두개 레플리킨 스캐폴드 서열과도 비교하였다.

Replikin Scaffold Sequences (SEQ ID NOS 99-104, respectively, in order of appearance)

kkgsvypklskyvnnkgkevlvlwgvhh	**1918** H1N1 Human Influenza Pandemic
-kgsvypklskyvnnkgkevlvlwgvhh	**1918** H1N1 Human Influenza Pandemic
-kvhldvkgvkqllhlkvrldvrgakqlh	**2000** Shrimp White Spot Syndrome Virus
kknvksakqlphlkvlkkldvrgakqlph	**2000** Shrimp White Spot Syndrome Virus
kkvqanktrvfaasnqglalalrryylsfldh	**2000** Taura Syndrome Virus AAK72220
kkacrnagykeaclheldcksfllaqqgragah	**2005** Taura Syndrome Virus AAY89096

<231>

<232> 다음의 수탁번호 AAM73766과 AAY89096의 분석은 www.pubmed.com에서 이용할 수 있는 수탁번호를 가진 타우라 증후군 바이러스의 분리체 아미노산 서열의 레플리킨 농도 분석을 설명한다.

<233> PubMed Code:AAM73766

Isolated: 2001

Source: Taura Syndrome Virus

$M^{1}P^{2}A^{3}N^{4}P^{5}V^{6}E^{7}I^{8}D^{9}N^{10}F^{11}D^{12}T^{13}T^{14}T^{15}S^{16}G^{17}G^{18}L^{19}I^{20}P^{21}G^{22}G^{23}S^{24}V^{25}T^{26}N^{27}S^{28}E^{29}G^{30}S^{31}T^{32}I^{33}L^{34}M^{35}N^{36}D^{37}$

<234>

I[38]P[39]I[40]I[41]N[42]Q[43]N[44]V[45]V[46]L[47]S[48]K[49]N[50]V[51]T[52]D[53]N[54]L[55]F[56]E[57]V[58]Q[59]D[60]Q[61]A[62]L[63]I[64]E[65]S[66]L[67]S[68]R[69]D[70]
V[71]L[72]L[73]H[74]N[75]D[76]S[77]W[78]T[79]S[80]S[81]D[82]D[83]E[84]I[85]G[86]T[87]T[88]M[89]T[90]Q[91]E[92]Q[93]L[94]A[95]T[96]E[97]F[98]N[99]Q[100]P[101]H[102]
L[103]Y[104]E[105]I[106]S[107]L[108]P[109]D[110]D[111]I[112]V[113]R[114]K[115]S[116]L[117]F[118]M[119]S[120]N[121]K[122]L[123]A[124]N[125]I[126]A[127]Y[128]M[1
29]R[130]C[131]D[132]

Y[133]E[134]V[135]T[136]V[137]R[138]V[139]Q[140]A[141]T[142]P[143]F[144]L[145]Q[146]G[147]A[148]L[149]W[150]L[151]W[152]N[153]K[154]M[155]N[156]A[157]K[
158]

Q[159]T[160]S[161]I[162]I[163]R[164]R[165]T[166]L[167]T[168]E[169]H[170]L[171]R[172]S[173]I[174]T[175]S[176]F[177]P[178]G[179]I[180]E[181]M[182]N[183]L[184]Q[185]
S[186]

E[187]A[188]R[189]A[190]I[191]T[192]L[193]S[194]I[195]P[196]Y[197]T[198]S[199]E[200]F[201]Q[202]V[203]F[204]N[205]P[206]R[207]N[208]V[209]N[210]N[211]L[212]N[21
3]S[214]

I[215]R[216]L[217]S[218]V[219]L[220]S[221]Q[222]L[223]Q[224]G[225]P[226]E[227]D[228]V[229]E[230]S[231]A[232]S[233]Y[234]S[235]I[236]Y[237]G[238]R[239]L[240]K[24
1]N[242]I[243]K[244]L[245]Y[246]G[247]H[248]A[249]P[250]S[251]V[252]T[253]S[254]S[255]V[256]Y[257]P[258]S[259]T[260]Q[261]S[262]G[263]Y[264]D[265]D[266]D[267]
C[268]P[269]I[270]V[271]H[272]A[273]G[274]T[275]D[276]E[277]D[278]S[279]S[280]K[281]Q[282]G[283]I[284]V[285]S[286]R[287]V[288]A[289]D[290]T[291]V[292]G[293]A
[294]V[295]A[296]N[297]V[298]V[299]D[300]G[301]V[302]G[303]V[304]P[305]I[306]L[307]S[308]T[309]I[310]A[311]K[312]P[313]V[314]S[315]W[316]V[317]S[318]G[319]V[3
20]V[321]S[322]N[323]V[324]

A[325]S[326]M[327]F[328]G[329]F[330]S[331]K[332]D[333]R[334]D[335]M[336]T[337]K[338]V[339]N[340]A[341]Y[342]E[343]N[344]L[345]P[346]G[347]K[348]G[349]F[35
0]T[351]H[352]G[353]V[354]G[355]F[356]D[357]Y[358]G[359]V[360]P[361]L[362]S[363]L[364]F[365]P[366]N[367]N[368]A[369]I[370]D[371]P[372]T[373]I[374]A[375]V[376]P
[377]E[378]G[379]L[380]D[381]E[382]M[383]S[384]I[385]E[386]Y[387]L[388]A[389]Q[390]R[391]P[392]Y[393]M[394]L[395]N[396]R[397]Y[398]T[399]I[400]R[401]G[402]G[4
03]D[404]T[405]P[406]

D[407]V[408]H[409]G[410]T[411]I[412]V[413]A[414]D[415]I[416]P[417]V[418]S[419]P[420]V[421]N[422]F[423]S[424]L[425]Y[426]G[427]K[428]V[429]I[430]A[431]K[432]Y[4
33]

R[434]T[435]L[436]F[437]A[438]A[439]P[440]V[441]S[442]L[443]A[444]V[445]A[446]M[447]A[448]N[449]W[450]W[451]R[452]G[453]N[454]I[455]N[456]L[457]N[458]L[45
9]R[460]F[461]A[462]K[463]T[464]Q[465]Y[466]H[467]Q[468]C[469]R[470]L[471]L[472]V[473]Q[474]Y[475]L[476]P[477]Y[478]G[479]S[480]G[481]V[482]Q[483]P[484]I[485]
E[486]S[487]

I[488]L[489]S[490]Q[491]I[492]I[493]D[494]I[495]S[496]Q[497]V[498]D[499]D[500]K[501]G[502]I[503]D[504]I[505]A[506]F[507]P[508]S[509]V[510]Y[511]P[512]N[513]K[514]
W[515]M[516]R[517]V[518]Y[519]D[520]P[521]A[522]K[523]V[524]G[525]Y[526]T[527]A[528]D[529]C[530]A[531]P[532]G[533]R[534]I[535]V[536]I[537]S[538]V[539]L[540]
N[541]P[542]

L[543]I[544]S[545]A[546]S[547]T[548]V[549]S[550]P[551]N[552]I[553]V[554]M[555]Y[556]P[557]W[558]V[559]H[560]W[561]S[562]N[563]L[564]E[565]V[566]A[567]E[568]P
[569]

G[570]T[571]L[572]A[573]K[574]A[575]A[576]I[577]G[578]F[579]N[580]Y[581]P[582]A[583]D[584]V[585]P[586]E[587]E[588]P[589]T[590]F[591]S[592]V[593]T[594]R[595]A
[596]

P[597]V[598]S[599]G[600]T[601]L[602]F[603]T[604]L[605]L[606]Q[607]D[608]T[609]K[610]V[611]S[612]L[613]G[614]E[615]A[616]D[617]G[618]V[619]F[620]S[621]L[622]Y
[623]

F[624]T[625]N[626]T[627]T[628]T[629]G[630]R[631]R[632]H[633]R[634]L[635]T[636]Y[637]A[638]G[639]L[640]P[641]G[642]E[643]L[644]G[645]S[646]C[647]E[648]I[649]V[6
50]

K[651]L[652]P[653]Q[654]G[655]Q[656]Y[657]S[658]I[659]E[660]Y[661]A[662]A[663]T[664]S[665]A[666]P[667]T[668]L[669]V[670]L[671]D[672]R[673]P[674]I[675]F[676]S[67
7]E[678]P[679]I[680]G[681]P[682]K[683]Y[684]V[685]V[686]T[687]K[688]V[689]K[690]N[691]G[692]D[693]V[694]V[695]S[696]I[697]S[698]E[699]E[700]T[701]L[702]V[703]T
[704]C[705]

G[706]S[707]M[708]A[709]A[710]L[711]G[712]G[713]A[714]T[715]V[716]A[717]L[718]Q[719]S[720]V[721]D[722]E[723]T[724]I[725]E[726]I[727]L[728]K[729]L[730]E[731]S

732

$D^{733}F^{734}E^{735}S^{736}K^{737}A^{738}P^{739}V^{740}K^{741}F^{742}T^{743}P^{744}G^{745}N^{746}Y^{747}T^{748}V^{749}V^{750}T^{751}E^{752}A^{753}S^{754}D^{755}V^{756}E^{757}L^{758}V^{759}$

$T^{760}N^{761}Q^{762}D^{763}I^{764}T^{765}V^{766}N^{767}E^{768}H^{769}N^{770}P^{771}R^{772}T^{773}H^{774}A^{775}G^{776}I^{777}D^{778}E^{779}E^{780}P^{781}P^{782}V^{783}K^{784}R^{785}S^{786}$

$V^{787}I^{788}G^{789}R^{790}I^{791}V^{792}R^{793}R^{794}V^{795}A^{796}R^{797}Y^{798}V^{799}P^{800}N^{801}K^{802}L^{803}I^{804}R^{805}R^{806}I^{807}L^{808}R^{809}D^{810}L^{811}S^{812}Q^{813}S^{814}P^{815}C^{816}I^{817}Y^{818}P^{819}S^{820}T^{821}H^{822}A^{823}G^{824}L^{825}D^{826}Y^{827}S^{828}S^{829}S^{830}D^{831}T^{832}S^{833}T^{834}M^{835}L^{836}T^{837}T^{838}M^{839}G^{840}E^{841}Q^{842}F^{843}V^{844}S^{845}L^{846}R^{847}M^{848}L^{849}T^{850}R^{851}R^{852}S^{853}S^{854}P^{855}V^{856}D^{857}I^{858}L^{859}R^{860}G^{861}D^{862}L^{863}V^{864}T^{865}L^{866}P^{867}G^{868}I^{869}S^{870}F^{871}G^{872}T^{873}D^{874}N^{875}S^{876}L^{877}R^{878}Q^{879}S^{880}L^{881}V^{882}N^{883}I^{884}I^{885}S^{886}Y^{887}M^{888}Y^{889}R^{890}F^{891}T^{892}H^{893}G^{894}S^{895}I^{896}S^{897}Y^{898}K^{899}I^{900}I^{901}P^{902}K^{903}N^{904}K^{905}G^{906}D^{907}L^{908}Y^{909}I^{910}T^{911}T^{912}T^{913}S^{914}P^{915}D^{916}S^{917}I^{918}E^{919}T^{920}S^{921}T^{922}S^{923}A^{924}Y^{925}Q^{926}$

$F^{927}D^{928}T^{929}N^{930}R^{931}A^{932}M^{933}H^{934}Y^{935}I^{936}N^{937}T^{938}S^{939}L^{940}N^{941}P^{942}M^{943}A^{944}Q^{945}I^{946}S^{947}L^{948}P^{949}Y^{950}Y^{951}S^{952}P^{953}$

$A^{954}E^{955}N^{956}L^{957}V^{958}I^{959}D^{960}S^{961}K^{962}S^{963}F^{964}P^{965}Q^{966}L^{967}S^{968}D^{969}L^{970}S^{971}I^{972}S^{973}N^{974}L^{975}E^{976}R^{977}T^{978}E^{979}N^{980}E^{981}Y^{982}F^{983}V^{984}L^{985}A^{986}S^{987}A^{988}G^{989}D^{990}D^{991}H^{992}T^{993}F^{994}S^{995}Q^{996}L^{997}A^{998}G^{999}C^{1000}P^{1001}A^{1002}F^{1003}T^{1004}F^{1005}G^{1006}P^{1007}A^{1008}E^{1009}L^{1010}A^{1011}$ (SEQ ID NO: 105)

Replikin Sequences in Amino-Terminal Portion of Peptide

(1) $H^{102}L^{103}Y^{104}E^{105}I^{106}S^{107}L^{108}P^{109}D^{110}D^{111}I^{112}V^{113}R^{114}K^{115}S^{116}L^{117}F^{118}M^{119}S^{120}N^{121}K^{122}$ (SEQ ID NO: 106)

(2) $K^{332}D^{333}R^{334}D^{335}M^{336}T^{337}K^{338}V^{339}N^{340}A^{341}Y^{342}E^{343}N^{344}L^{345}P^{346}G^{347}K^{348}G^{349}F^{350}T^{351}H^{352}$ (SEQ ID NO: 107)

(3) $K^{338}V^{339}N^{340}A^{341}Y^{342}E^{343}N^{344}L^{345}P^{346}G^{347}K^{348}G^{349}F^{350}T^{351}H^{352}$ (SEQ ID NO: 108)

Replikin Sequences in Mid-Molecule Portion of Peptide

Zero Replikins.

Replikin Sequences in Carboxy-Terminal Portion of Peptide

(4) $K^{729}L^{730}E^{731}S^{732}D^{733}F^{734}E^{735}S^{736}K^{737}A^{738}P^{739}V^{740}K^{741}F^{742}T^{743}P^{744}G^{745}N^{746}Y^{747}T^{748}V^{749}V^{750}T^{751}E^{752}A^{753}S^{754}D^{755}V^{756}E^{757}L^{758}V^{759}T^{760}N^{761}Q^{762}D^{763}I^{764}T^{765}V^{766}N^{767}E^{768}H^{769}N^{770}P^{771}R^{772}T^{773}H^{774}$ (SEQ ID NO: 109)

(5) $K^{729}L^{730}E^{731}S^{732}D^{733}F^{734}E^{735}S^{736}K^{737}A^{738}P^{739}V^{740}K^{741}F^{742}T^{743}P^{744}G^{745}N^{746}Y^{747}T^{748}V^{749}V^{750}T^{751}E^{752}A^{753}S^{754}D^{755}V^{756}E^{757}L^{758}V^{759}T^{760}N^{761}Q^{762}D^{763}I^{764}T^{765}V^{766}N^{767}E^{768}H^{769}$ (SEQ ID NO: 110)

(6) $H^{893}G^{894}S^{895}I^{896}S^{897}Y^{898}K^{899}I^{900}I^{901}P^{902}K^{903}N^{904}K^{905}$ (SEQ ID NO: 111)

(7) $K^{899}I^{900}I^{901}P^{902}K^{903}N^{904}K^{905}G^{906}D^{907}L^{908}Y^{909}I^{910}T^{911}T^{912}T^{913}S^{914}P^{915}D^{916}S^{917}I^{918}E^{919}T^{920}S^{921}T^{922}S^{923}A^{924}Y^{925}Q^{926}F^{927}D^{928}T^{929}N^{930}R^{931}A^{932}M^{933}H^{934}$ (SEQ ID NO: 112)

Replikin Count = Number of Replikins per 100 amino acids = 7/1011 = 0.7

<235> **PubMed Code: AAY89096**

Isolated: 2005

Source: Taura Syndrome Virus

M[1]A[2]S[3]Y[4]Y[5]L[6]N[7]I[8]K[9]T[10]H[11]N[12]L[13]R[14]R[15]T[16]P[17]G[18]A[19]H[20]R[21]A[22]F[23]Y[24]V[25]M[26]N[27]D[28]D[29]G[30]E[31]N[32]R[33]I[34]Y[35]S[36]L[37]I[38]G[39]T[40]L[41]R[42]R[43]A[44]P[45]A[46]F[47]K[48]V[49]G[50]S[51]R[52]R[53]Y[54]K[55]S[56]H[57]I[58]P[59]Y[60]R[61]R[62]K[63]A[64]T[65]V[66]A[67]E[68]L[69]C[70]

N[71]Q[72]L[73]H[74]D[75]R[76]V[77]L[78]P[79]F[80]A[81]N[82]P[83]Q[84]V[85]W[86]K[87]E[88]V[89]I[90]S[91]E[92]N[93]K[94]V[95]Q[96]P[97]D[98]S[99]M[100]L[101]K[102]A[103]A[104]F[105]G[106]N[107]W[108]E[109]E[110]W[111]P[112]K[113]D[114]K[115]V[116]C[117]E[118]E[119]L[120]Y[121]S[122]E[123]C[124]E[125]C[126]G[127]Y[128]V[129]G[130]T[131]C[132]Y[133]V[134]S[135]V[136]D[137]W[138]L[139]R[140]P[141]Q[142]A[143]T[144]K[145]C[146]N[147]D[148]C[149]I[150]L[151]K[152]M[153]N[154]R[155]N[156]V[157]E[158]Y[159]P[160]Y[161]H[162]T[163]I[164]G[165]V[166]S[167]G[168]N[169]V[170]V[171]T[172]N[173]T[174]D[175]I[176]V[177]Y[178]T[179]G[180]Y[181]A[182]D[183]V[184]

F[185]K[186]C[187]E[188]K[189]C[190]D[191]L[192]L[193]M[194]G[195]A[196]W[197]A[198]P[199]N[200]D[201]I[202]P[203]A[204]L[205]T[206]H[207]N[208]I[209]R[210]S[211]

S[212]Q[213]C[214]V[215]Q[216]F[217]K[218]L[219]P[220]T[221]E[222]N[223]L[224]A[225]A[226]R[227]N[228]Y[229]V[230]L[231]L[232]C[233]E[234]E[235]I[236]E[237]R[238]

E[239]N[240]I[241]P[242]V[243]I[244]F[245]Q[246]D[247]Y[248]S[249]E[250]G[251]N[252]V[253]F[254]T[255]C[256]R[257]I[258]V[259]S[260]G[261]D[262]L[263]T[264]A[265]V[266]G[267]T[268]A[269]S[270]N[271]M[272]Y[273]T[274]A[275]R[276]D[277]V[278]A[279]S[280]K[281]S[282]L[283]L[284]D[285]Q[286]L[287]H[288]N[289]T[290]P[291]N[292]V[293]H[294]M[295]H[296]S[297]L[298]H[299]S[300]L[301]P[302]Y[303]E[304]N[305]F[306]P[307]C[308]E[309]A[310]L[311]E[312]F[313]A[314]V[315]E[316]Q[317]G[318]I[319]I[320]P[321]P[322]V[323]T[324]F[325]D[326]E[327]V[328]F[329]A[330]N[331]D[332]E[333]Y[334]V[335]I[336]T[337]I[338]S[339]C[340]S[341]L[342]L[343]V[344]V[345]S[346]D[347]V[348]G[349]P[350]T[351]Q[352]A[353]V[354]A[355]R[356]E[357]R[358]A[359]A[360]K[361]R[362]F[363]L[364]K[365]M[366]Y[367]D[368]Y[369]S[370]A[371]S[372]Y[373]P[374]S[375]T[376]

H[377]M[378]F[379]T[380]L[381]S[382]T[383]L[384]P[385]Q[386]R[387]S[388]G[389]E[390]T[391]L[392]E[393]L[394]A[395]N[396]A[397]T[398]L[399]N[400]H[401]V[402]N[403]

N[404]V[405]I[406]D[407]R[408]H[409]D[410]E[411]A[412]I[413]S[414]N[415]V[416]R[417]Q[418]N[419]V[420]E[421]V[422]K[423]L[424]T[425]D[426]V[427]S[428]R[429]Q[430]

V[431]G[432]A[433]M[434]L[435]P[436]K[437]V[438]E[439]T[440]V[441]I[442]D[443]D[444]V[445]S[446]S[447]T[448]L[449]S[450]S[451]F[452]R[453]G[454]V[455]L[456]D[457]

K[458]I[459]S[460]A[461]W[462]M[463]P[464]S[465]S[466]N[467]P[468]K[469]I[470]I[471]D[472]L[473]I[474]K[475]E[476]T[477]F[478]V[479]S[480]L[481]F[482]F[483]A[484]I[485]

L[486]T[487]K[488]S[489]L[490]Y[491]P[492]I[493]I[494]Q[495]G[496]I[497]S[498]S[499]Y[500]A[501]L[502]R[503]N[504]N[505]L[506]M[507]A[508]N[509]H[510]L[511]T[512]A[513]L[514]S[515]E[516]W[517]L[518]M[519]T[520]L[521]E[522]Y[523]D[524]S[525]P[526]D[527]E[528]E[529]E[530]M[531]P[532]S[533]T[534]H[535]G[536]F[537]M[538]D[539]D[540]

L[541]T[542]S[543]R[544]L[545]P[546]G[547]L[548]N[549]G[550]A[551]K[552]V[553]Q[554]A[555]A[556]T[557]I[558]Y[559]E[560]S[561]I[562]G[563]T[564]G[565]L[566]C[567]

V[568]A[569]L[570]S[571]G[572]I[573]L[574]S[575]F[576]I[577]A[578]V[579]M[580]C[581]L[582]G[583]I[584]T[585]D[586]L[587]S[588]A[589]V[590]T[591]F[592]N[593]K[594]L[595]L[596]T[597]Q[598]S[599]S[600]L[601]V[602]G[603]R[604]A[605]L[606]V[607]G[608]V[609]R[610]S[611]F[612]K[613]D[614]V[615]F[616]F[617]G[618]I[619]W[620]D[621]Y[622]

V[623]D[624]N[625]Q[626]V[627]C[628]E[629]I[630]L[631]Y[632]G[633]K[634]S[635]R[636]K[637]N[638]L[639]D[640]L[641]L[642]K[643]E[644]Y[645]P[646]S[647]L[648]D[649]

S[650]L[651]L[652]S[653]I[654]F[655]N[656]Y[657]F[658]H[659]D[660]T[661]V[662]D[663]A[664]N[665]V[666]L[667]I[668]S[669]C[670]N[671]R[672]A[673]A[674]C[675]E[676]

<236>

$^{76}L^{677}L^{678}V^{679}K^{680}A^{681}D^{682}N^{683}L^{684}Y^{685}Q^{686}G^{687}Y^{688}L^{689}D^{690}K^{691}S^{692}I^{693}T^{694}L^{695}M^{696}H^{697}R^{698}E^{699}I^{700}S^{701}S^{702}R^{703}L^{704}$

$K^{705}E^{706}A^{707}R^{708}N^{709}S^{710}V^{711}K^{712}D^{713}L^{714}I^{715}A^{716}K^{717}A^{718}Q^{719}V^{720}Y^{721}L^{722}T^{723}C^{724}G^{725}D^{726}G^{727}S^{728}R^{729}V^{730}P^{731}$

$P^{732}V^{733}V^{734}V^{735}Y^{736}M^{737}Y^{738}G^{739}D^{740}A^{741}G^{742}C^{743}G^{744}K^{745}T^{746}E^{747}L^{748}S^{749}M^{750}A^{751}L^{752}Q^{753}D^{754}H^{755}F^{756}A^{757}T^{758}K^{759}Y^{760}F^{761}G^{762}E^{763}V^{764}P^{765}K^{766}K^{767}D^{768}V^{769}I^{770}Y^{771}S^{772}R^{773}K^{774}A^{775}E^{776}N^{777}E^{778}F^{779}W^{780}D^{781}G^{782}V^{783}K^{784}Q^{785}S^{786}H^{787}K^{788}I^{789}I^{790}A^{791}Y^{792}D^{793}D^{794}V^{795}L^{796}Q^{797}I^{798}V^{799}D^{800}S^{801}A^{802}Q^{803}K^{804}P^{805}N^{806}P^{807}E^{808}L^{809}F^{810}E^{811}F^{812}I^{813}R^{814}L^{815}N^{816}N^{817}S^{818}D^{819}P^{820}Y^{821}Q^{822}V^{823}H^{824}M^{825}S^{826}S^{827}V^{828}S^{829}D^{830}K^{831}A^{832}N^{833}T^{834}F^{835}I^{836}A^{837}P^{838}S^{839}F^{840}$

$V^{841}F^{842}A^{843}T^{844}S^{845}N^{846}V^{847}N^{848}P^{849}G^{850}T^{851}Y^{852}V^{853}P^{854}K^{855}S^{856}I^{857}H^{858}S^{859}A^{860}D^{861}A^{862}F^{863}R^{864}R^{865}R^{866}L^{867}$

$D^{868}L^{869}C^{870}V^{871}Y^{872}V^{873}D^{874}V^{875}K^{876}D^{877}E^{878}F^{879}A^{880}R^{881}I^{882}V^{883}A^{884}G^{885}S^{886}K^{887}G^{888}H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}$

$E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}$

$I^{922}T^{923}P^{924}E^{925}T^{926}A^{927}V^{928}Y^{929}E^{930}L^{931}H^{932}V^{933}D^{934}T^{935}T^{936}L^{937}A^{938}G^{939}D^{940}A^{941}Q^{942}S^{943}K^{944}V^{945}C^{946}A^{947}Y^{948}$

$D^{949}G^{950}L^{951}V^{952}S^{953}L^{954}I^{955}E^{956}Q^{957}V^{958}R^{959}R^{960}L^{961}R^{962}V^{963}A^{964}A^{965}H^{966}S^{967}D^{968}K^{969}V^{970}E^{971}T^{972}D^{973}V^{974}P^{975}$

$V^{976}L^{977}P^{978}T^{979}R^{980}L^{981}H^{982}E^{983}L^{984}S^{985}Q^{986}E^{987}T^{988}F^{989}P^{990}N^{991}T^{992}H^{993}A^{994}G^{995}V^{996}G^{997}F^{998}Q^{999}F^{1000}A^{1001}T^{1002}D^{1003}W^{1004}L^{1005}G^{1006}D^{1007}F^{1008}D^{1009}R^{1010}P^{1011}V^{1012}E^{1013}A^{1014}L^{1015}S^{1016}Y^{1017}L^{1018}N^{1019}K^{1020}T^{1021}L^{1022}E^{1023}A^{1024}$

$H^{1025}F^{1026}V^{1027}S^{1028}R^{1029}S^{1030}A^{1031}N^{1032}D^{1033}G^{1034}S^{1035}M^{1036}F^{1037}I^{1038}P^{1039}A^{1040}S^{1041}E^{1042}V^{1043}A^{1044}D^{1045}L^{1046}L^{1047}C^{1048}Q^{1049}R^{1050}H^{1051}N^{1052}N^{1053}T^{1054}N^{1055}L^{1056}N^{1057}E^{1058}E^{1059}L^{1060}V^{1061}Y^{1062}L^{1063}T^{1064}W^{1065}M^{1066}T^{1067}Q^{1068}I^{1069}$

$T^{1070}D^{1071}K^{1072}E^{1073}L^{1074}A^{1075}S^{1076}S^{1077}L^{1078}V^{1079}Y^{1080}F^{1081}T^{1082}N^{1083}N^{1084}G^{1085}M^{1086}D^{1087}K^{1088}S^{1089}I^{1090}W^{1091}$

$K^{1092}K^{1093}S^{1094}A^{1095}E^{1096}R^{1097}S^{1098}A^{1099}Q^{1100}A^{1101}I^{1102}S^{1103}Q^{1104}C^{1105}K^{1106}N^{1107}A^{1108}W^{1109}T^{1110}R^{1111}I^{1112}N^{1113}D^{1114}F^{1115}L^{1116}K^{1117}N^{1118}H^{1119}W^{1120}I^{1121}S^{1122}I^{1123}S^{1124}A^{1125}V^{1126}I^{1127}G^{1128}S^{1129}A^{1130}L^{1131}L^{1132}I^{1133}G^{1134}G^{1135}V^{1136}S^{1137}$

$S^{1138}A^{1139}V^{1140}K^{1141}C^{1142}A^{1143}T^{1144}K^{1145}C^{1146}R^{1147}V^{1148}R^{1149}K^{1150}I^{1151}L^{1152}Q^{1153}D^{1154}G^{1155}G^{1156}S^{1157}I^{1158}M^{1159}Q^{1160}L^{1161}V^{1162}G^{1163}V^{1164}R^{1165}S^{1166}C^{1167}M^{1168}Y^{1169}A^{1170}C^{1171}Q^{1172}L^{1173}C^{1174}K^{1175}R^{1176}I^{1177}K^{1178}N^{1179}C^{1180}D^{1181}L^{1182}$

$R^{1183}L^{1184}R^{1185}V^{1186}R^{1187}N^{1188}R^{1189}S^{1190}E^{1191}G^{1192}V^{1193}T^{1194}T^{1195}F^{1196}V^{1197}P^{1198}G^{1199}D^{1200}V^{1201}R^{1202}R^{1203}V^{1204}$

$A^{1205}R^{1206}H^{1207}V^{1208}I^{1209}S^{1210}A^{1211}A^{1212}D^{1213}V^{1214}C^{1215}E^{1216}V^{1217}P^{1218}V^{1219}H^{1220}H^{1221}S^{1222}F^{1223}I^{1224}Q^{1225}S^{1226}L^{1227}C^{1228}D^{1229}E^{1230}A^{1231}F^{1232}T^{1233}V^{1234}H^{1235}S^{1236}D^{1237}K^{1238}E^{1239}E^{1240}T^{1241}F^{1242}S^{1243}I^{1244}L^{1245}D^{1246}F^{1247}T^{1248}P^{1249}E^{1250}$

<237> $A^{1251}K^{1252}G^{1253}R^{1254}N^{1255}P^{1256}P^{1257}E^{1258}S^{1259}A^{1260}V^{1261}V^{1262}E^{1263}S^{1264}H^{1265}Q^{1266}D^{1267}Y^{1268}R^{1269}V^{1270}K^{1271}A^{12}$

72

A[1273]V[1274]V[1275]E[1276]S[1277]H[1278]Q[1279]D[1280]F[1281]K[1282]P[1283]K[1284]D[1285]A[1286]I[1287]V[1288]E[1289]S[1290]T[1291]I[1292]D[1293]T[1294]
V[1295]F[1296]T[1297]E[1298]S[1299]H[1300]Q[1301]D[1302]V[1303]R[1304]V[1305]K[1306]L[1307]H[1308]P[1309]Q[1310]I[1311]E[1312]S[1313]H[1314]Q[1315]D[1316]
F[1317]R[1318]A[1319]K[1320]N[1321]P[1322]I[1323]V[1324]E[1325]S[1326]R[1327]K[1328]P[1329]D[1330]Y[1331]Q[1332]V[1333]E[1334]W[1335]T[1336]D[1337]L[1338]
R[1339]T[1340]E[1341]S[1342]S[1343]N[1344]D[1345]R[1346]N[1347]A[1348]Q[1349]D[1350]I[1351]S[1352]N[1353]R[1354]I[1355]L[1356]S[1357]R[1358]N[1359]F[1360]
V[1361]R[1362]L[1363]Y[1364]V[1365]P[1366]G[1367]S[1368]S[1369]L[1370]Y[1371]T[1372]H[1373]G[1374]L[1375]F[1376]A[1377]Y[1378]G[1379]R[1380]M[1381]L[1382]
L[1383]M[1384]P[1385]K[1386]

H[1387]M[1388]F[1389]D[1390]M[1391]L[1392]N[1393]G[1394]S[1395]V[1396]E[1397]I[1398]V[1399]S[1400]I[1401]A[1402]D[1403]K[1404]G[1405]N[1406]T[1407]R[1408]

V[1409]H[1410]V[1411]K[1412]I[1413]Q[1414]S[1415]H[1416]K[1417]T[1418]V[1419]T[1420]R[1421]G[1422]G[1423]Y[1424]E[1425]V[1426]D[1427]I[1428]V[1429]I[1430]
C[1431]E[1432]M[1433]G[1434]N[1435]S[1436]I[1437]S[1438]A[1439]R[1440]K[1441]D[1442]I[1443]T[1444]S[1445]Y[1446]F[1447]P[1448]T[1449]V[1450]K[1451]E[1452]
L[1453]P[1454]

G[1455]L[1456]T[1457]G[1458]M[1459]M[1460]S[1461]S[1462]G[1463]R[1464]M[1465]R[1466]V[1467]F[1468]S[1469]T[1470]A[1471]K[1472]F[1473]K[1474]A[1475]S[1476]

D[1477]S[1478]C[1479]S[1480]Y[1481]L[1482]M[1483]P[1484]Q[1485]D[1486]F[1487]V[1488]A[1489]K[1490]Y[1491]I[1492]A[1493]A[1494]V[1495]D[1496]H[1497]I[1498]
T[1499]S[1500]K[1501]S[1502]P[1503]E[1504]K[1505]K[1506]S[1507]Y[1508]F[1509]I[1510]R[1511]Q[1512]G[1513]F[1514]E[1515]A[1516]E[1517]S[1518]D[1519]S[1520]
M[1521]Q[1522]G[1523]D[1524]C[1525]C[1526]S[1527]P[1528]Y[1529]V[1530]L[1531]F[1532]N[1533]S[1534]A[1535]S[1536]R[1537]A[1538]K[1539]I[1540]V[1541]G[1542]
L[1543]H[1544]C[1545]A[1546]G[1547]F[1548]D[1549]G[1550]T[1551]A[1552]R[1553]V[1554]F[1555]A[1556]Q[1557]I[1558]I[1559]T[1560]Q[1561]E[1562]D[1563]I[1564]
M[1565]A[1566]A[1567]T[1568]P[1569]T[1570]T[1571]H[1572]A[1573]G[1574]R[1575]V[1576]T[1577]T[1578]E[1579]F[1580]P[1581]H[1582]T[1583]S[1584]L[1585]R[1586]
D[1587]S[1588]P[1589]L[1590]P[1591]

N[1592]S[1593]M[1594]A[1595]I[1596]G[1597]S[1598]V[1599]K[1600]T[1601]A[1602]P[1603]N[1604]P[1605]T[1606]K[1607]S[1608]E[1609]I[1610]T[1611]R[1612]S[1613]P[1614]

I[1615]H[1616]G[1617]C[1618]F[1619]P[1620]V[1621]R[1622]T[1623]A[1624]P[1625]A[1626]T[1627]L[1628]Y[1629]S[1630]P[1631]T[1632]E[1633]N[1634]L[1635]L[1636]I[1637]

K[1638]N[1639]A[1640]M[1641]K[1642]V[1643]T[1644]K[1645]N[1646]V[1647]E[1648]L[1649]L[1650]E[1651]E[1652]D[1653]L[1654]I[1655]D[1656]A[1657]C[1658]V[1659]

H[1660]D[1661]V[1662]K[1663]R[1664]I[1665]L[1666]N[1667]A[1668]P[1669]G[1670]V[1671]S[1672]D[1673]V[1674]E[1675]K[1676]R[1677]V[1678]L[1679]T[1680]H[1681]
E[1682]E[1683]S[1684]I[1685]T[1686]G[1687]I[1688]E[1689]N[1690]R[1691]Q[1692]Y[1693]M[1694]N[1695]A[1696]L[1697]N[1698]R[1699]S[1700]T[1701]S[1702]A[1703]
G[1704]F[1705]

P[1706]Y[1707]S[1708]S[1709]R[1710]K[1711]A[1712]K[1713]G[1714]K[1715]S[1716]G[1717]K[1718]Q[1719]T[1720]W[1721]L[1722]G[1723]S[1724]E[1725]E[1726]F[1727]
I[1728]V[1729]D[1730]N[1731]P[1732]D[1733]L[1734]K[1735]E[1736]H[1737]V[1738]E[1739]K[1740]I[1741]V[1742]D[1743]K[1744]A[1745]K[1746]D[1747]G[1748]I[1749]
V[1750]

D[1751]V[1752]S[1753]L[1754]G[1755]I[1756]F[1757]A[1758]A[1759]T[1760]L[1761]K[1762]D[1763]E[1764]R[1765]R[1766]P[1767]L[1768]E[1769]K[1770]V[1771]Q[1772]
A[1773]N[1774]K[1775]T[1776]R[1777]V[1778]F[1779]A[1780]A[1781]S[1782]N[1783]Q[1784]G[1785]L[1786]A[1787]L[1788]A[1789]L[1790]R[1791]R[1792]Y[1793]Y[1794]
L[1795]

S[1796]F[1797]L[1798]D[1799]H[1800]V[1801]M[1802]T[1803]N[1804]R[1805]I[1806]D[1807]N[1808]E[1809]I[1810]G[1811]L[1812]G[1813]V[1814]N[1815]V[1816]Y[1817]
S[1818]Y[1819]D[1820]W[1821]T[1822]R[1823]I[1824]V[1825]N[1826]K[1827]L[1828]K[1829]R[1830]V[1831]G[1832]D[1833]K[1834]V[1835]I[1836]A[1837]G[1838]D[1839]
F[1840]

<238> S[1841]N[1842]F[1843]D[1844]G[1845]S[1846]L[1847]N[1848]S[1849]Q[1850]I[1851]L[1852]S[1853]R[1854]V[1855]S[1856]E[1857]I[1858]V[1859]T[1860]D[1861]W[1862]

$Y^{1863}G^{1864}D^{1865}D^{1866}A^{1867}E^{1868}N^{1869}G^{1870}L^{1871}I^{1872}R^{1873}H^{1874}T^{1875}L^{1876}L^{1877}E^{1878}Y^{1879}L^{1880}F^{1881}N^{1882}A^{1883}T^{1884}W^{1885}L^{1886}M^{1887}N^{1888}G^{1889}K^{1890}V^{1891}F^{1892}Q^{1893}L^{1894}N^{1895}H^{1896}S^{1897}Q^{1898}P^{1899}S^{1900}G^{1901}N^{1902}P^{1903}L^{1904}T^{1905}T^{1906}L^{1907}I^{1908}N^{1909}C^{1910}V^{1911}Y^{1912}N^{1913}M^{1914}I^{1915}I^{1916}F^{1917}R^{1918}Y^{1919}V^{1920}Y^{1921}L^{1922}L^{1923}A^{1924}Q^{1925}R^{1926}E^{1927}N^{1928}G^{1929}F^{1930}P^{1931}M^{1932}T^{1933}L^{1934}S^{1935}G^{1936}F^{1937}T^{1938}T^{1939}N^{1940}V^{1941}A^{1942}C^{1943}I^{1944}F^{1945}Y^{1946}G^{1947}D^{1948}D^{1949}S^{1950}L^{1951}C^{1952}S^{1953}V^{1954}S^{1955}D^{1956}K^{1957}V^{1958}S^{1959}E^{1960}W^{1961}F^{1962}N^{1963}Q^{1964}H^{1965}V^{1966}I^{1967}I^{1968}R^{1969}L^{1970}M^{1971}A^{1972}A^{1973}T^{1974}G^{1975}H^{1976}E^{1977}$

$Y^{1978}T^{1979}D^{1980}E^{1981}T^{1982}K^{1983}S^{1984}G^{1985}S^{1986}P^{1987}P^{1988}P^{1989}Y^{1990}R^{1991}S^{1992}L^{1993}N^{1994}E^{1995}V^{1996}T^{1997}F^{1998}L^{1999}K^{2000}R^{2001}E^{2002}F^{2003}V^{2004}L^{2005}R^{2006}D^{2007}H^{2008}F^{2009}W^{2010}I^{2011}A^{2012}P^{2013}L^{2014}S^{2015}R^{2016}N^{2017}T^{2018}I^{2019}E^{2020}D^{2021}M^{2022}C^{2023}M^{2024}W^{2025}S^{2026}R^{2027}K^{2028}N^{2029}I^{2030}D^{2031}A^{2032}Q^{2033}D^{2034}A^{2035}L^{2036}L^{2037}Q^{2038}T^{2039}T^{2040}R^{2041}I^{2042}A^{2043}S^{2044}F^{2045}E^{2046}A^{2047}S^{2048}L^{2049}H^{2050}E^{2051}K^{2052}N^{2053}Y^{2054}F^{2055}L^{2056}M^{2057}F^{2058}C^{2059}D^{2060}V^{2061}I^{2062}K^{2063}K^{2064}A^{2065}C^{2066}R^{2067}N^{2068}$

$A^{2069}G^{2070}Y^{2071}K^{2072}E^{2073}A^{2074}C^{2075}L^{2076}H^{2077}E^{2078}L^{2079}D^{2080}C^{2081}K^{2082}S^{2083}F^{2084}L^{2085}L^{2086}A^{2087}Q^{2088}Q^{2089}G^{2090}R^{2091}A^{2092}G^{2093}A^{2094}H^{2095}D^{2096}S^{2097}E^{2098}F^{2099}L^{2100}S^{2101}Q^{2102}L^{2103}L^{2104}D^{2105}L^{2106}N^{2107}$ (SEQ ID NO: 113)

Replikin Sequences in Amino-Terminal Portion of Peptide

(1) $H^{20}R^{21}A^{22}F^{23}Y^{24}V^{25}M^{26}N^{27}D^{28}D^{29}G^{30}E^{31}N^{32}R^{33}I^{34}Y^{35}S^{36}L^{37}I^{38}G^{39}T^{40}L^{41}R^{42}R^{43}A^{44}P^{45}A^{46}F^{47}K^{48}V^{49}G^{50}S^{51}R^{52}R^{53}Y^{54}K^{55}S^{56}H^{57}I^{58}P^{59}Y^{60}R^{61}R^{62}K^{63}$ (SEQ ID NO: 114)

(2) $K^{48}V^{49}G^{50}S^{51}R^{52}R^{53}Y^{54}K^{55}S^{56}H^{57}$ (SEQ ID NO: 115)

(3) $K^{48}V^{49}G^{50}S^{51}R^{52}R^{53}Y^{54}K^{55}S^{56}H^{57}I^{58}P^{59}Y^{60}R^{61}R^{62}K^{63}A^{64}T^{65}V^{66}A^{67}E^{68}L^{69}C^{70}N^{71}Q^{72}L^{73}H^{74}$ (SEQ ID NO: 116)

(4) $K^{55}S^{56}H^{57}I^{58}P^{59}Y^{60}R^{61}R^{62}K^{63}$ (SEQ ID NO: 117)

(5) $K^{55}S^{56}H^{57}I^{58}P^{59}Y^{60}R^{61}R^{62}K^{63}A^{64}T^{65}V^{66}A^{67}E^{68}L^{69}C^{70}N^{71}Q^{72}L^{73}H^{74}$ (SEQ ID NO: 118)

(6) $H^{57}I^{58}P^{59}Y^{60}R^{61}R^{62}K^{63}A^{64}T^{65}V^{66}A^{67}E^{68}L^{69}C^{70}N^{71}Q^{72}L^{73}H^{74}D^{75}R^{76}V^{77}L^{78}P^{79}F^{80}A^{81}N^{82}P^{83}Q^{84}V^{85}W^{86}K^{87}E^{88}V^{89}I^{90}S^{91}E^{92}N^{93}K^{94}$ (SEQ ID NO: 119)

(7) $H^{57}I^{58}P^{59}Y^{60}R^{61}R^{62}K^{63}A^{64}T^{65}V^{66}A^{67}E^{68}L^{69}C^{70}N^{71}Q^{72}L^{73}H^{74}D^{75}R^{76}V^{77}L^{78}P^{79}F^{80}A^{81}N^{82}P^{83}Q^{84}V^{85}W^{86}K^{87}E^{88}V^{89}I^{90}S^{91}E^{92}N^{93}K^{94}V^{95}Q^{96}P^{97}D^{98}S^{99}M^{100}L^{101}K^{102}$ (SEQ ID NO: 120)

(8) $H^{74}D^{75}R^{76}V^{77}L^{78}P^{79}F^{80}A^{81}N^{82}P^{83}Q^{84}V^{85}W^{86}K^{87}E^{88}V^{89}I^{90}S^{91}E^{92}N^{93}K^{94}V^{95}Q^{96}P^{97}D^{98}S^{99}M^{100}L^{101}K^{102}$ (SEQ ID NO: 121)

(9) $H^{74}D^{75}R^{76}V^{77}L^{78}P^{79}F^{80}A^{81}N^{82}P^{83}Q^{84}V^{85}W^{86}K^{87}E^{88}V^{89}I^{90}S^{91}E^{92}N^{93}K^{94}$ (SEQ ID NO: 122)

(10) $K^{145}C^{146}N^{147}D^{148}C^{149}I^{150}L^{151}K^{152}M^{153}N^{154}R^{155}N^{156}V^{157}E^{158}Y^{159}P^{160}Y^{161}H^{162}$ (SEQ ID NO: 123)

(11) $K^{469}I^{470}I^{471}D^{472}L^{473}I^{474}K^{475}E^{476}T^{477}F^{478}V^{479}S^{480}L^{481}F^{482}F^{483}A^{484}I^{485}L^{486}T^{487}K^{488}S^{489}L^{490}Y^{491}P^{492}I^{493}I^{494}Q^{495}G^{496}I^{497}S^{498}S^{499}Y^{500}A^{501}L^{502}R^{503}N^{504}N^{505}L^{506}M^{507}A^{508}N^{509}H^{510}$ (SEQ ID NO: 124)

(12) $K^{634}S^{635}R^{636}K^{637}N^{638}L^{639}D^{640}L^{641}L^{642}K^{643}E^{644}Y^{645}P^{646}S^{647}L^{648}D^{649}S^{650}L^{651}L^{652}S^{653}I^{654}F^{655}N^{656}Y^{657}F^{658}H^{659}$ (SEQ ID NO: 125)

(13) $K^{637}N^{638}L^{639}D^{640}L^{641}L^{642}K^{643}E^{644}Y^{645}P^{646}S^{647}L^{648}D^{649}S^{650}L^{651}L^{652}S^{653}I^{654}F^{655}N^{656}Y^{657}F^{658}H^{659}$ (SEQ ID NO: 126)

(14) $H^{697}R^{698}E^{699}I^{700}S^{701}S^{702}R^{703}L^{704}K^{705}E^{706}A^{707}R^{708}N^{709}S^{710}V^{711}K^{712}$ (SEQ ID NO: 127)

Replikin Sequences in Mid-Molecule Portion of Peptide

(15) $K^{705}E^{706}A^{707}R^{708}N^{709}S^{710}V^{711}K^{712}D^{713}L^{714}I^{715}A^{716}K^{717}A^{718}Q^{719}V^{720}Y^{721}L^{722}T^{723}C^{724}G^{725}D^{726}G^{727}S^{728}R^{729}V^{730}P^{731}P^{732}V^{733}V^{734}V^{735}Y^{736}M^{737}Y^{738}G^{739}D^{740}A^{741}G^{742}C^{743}G^{744}K^{745}T^{746}E^{747}L^{748}S^{749}M^{750}A^{751}L$

<239>

$^{752}Q^{753}D^{754}H^{755}$ (SEQ ID NO: 128)

(16) $H^{755}F^{756}A^{757}T^{758}K^{759}Y^{760}F^{761}G^{762}E^{763}V^{764}P^{765}K^{766}$ (SEQ ID NO: 129)

(17) $H^{755}F^{756}A^{757}T^{758}K^{759}Y^{760}F^{761}G^{762}E^{763}V^{764}P^{765}K^{766}K^{767}$ (SEQ ID NO: 130)

(18) $H^{755}F^{756}A^{757}T^{758}K^{759}Y^{760}F^{761}G^{762}E^{763}V^{764}P^{765}K^{766}K^{767}D^{768}V^{769}I^{770}Y^{771}S^{772}R^{773}K^{774}$ (SEQ ID NO: 131)

(19) $H^{755}F^{756}A^{757}T^{758}K^{759}Y^{760}F^{761}G^{762}E^{763}V^{764}P^{765}K^{766}K^{767}D^{768}V^{769}I^{770}Y^{771}S^{772}R^{773}K^{774}A^{775}E^{776}N^{777}E^{778}F^{779}W^{780}D^{781}G^{782}V^{783}K^{784}$ (SEQ ID NO: 132)

(20) $K^{759}Y^{760}F^{761}G^{762}E^{763}V^{764}P^{765}K^{766}K^{767}D^{768}V^{769}I^{770}Y^{771}S^{772}R^{773}K^{774}A^{775}E^{776}N^{777}E^{778}F^{779}W^{780}D^{781}G^{782}V^{783}K^{784}Q^{785}S^{786}H^{787}$ (SEQ ID NO: 133)

(21) $K^{766}K^{767}D^{768}V^{769}I^{770}Y^{771}S^{772}R^{773}K^{774}A^{775}E^{776}N^{777}E^{778}F^{779}W^{780}D^{781}G^{782}V^{783}K^{784}Q^{785}S^{786}H^{787}$ (SEQ ID NO: 134)

(22) $K^{767}D^{768}V^{769}I^{770}Y^{771}S^{772}R^{773}K^{774}A^{775}E^{776}N^{777}E^{778}F^{779}W^{780}D^{781}G^{782}V^{783}K^{784}Q^{785}S^{786}H^{787}$ (SEQ ID NO: 135)

(23) $K^{774}A^{775}E^{776}N^{777}E^{778}F^{779}W^{780}D^{781}G^{782}V^{783}K^{784}Q^{785}S^{786}H^{787}$ (SEQ ID NO: 136)

(24) $K^{774}A^{775}E^{776}N^{777}E^{778}F^{779}W^{780}D^{781}G^{782}V^{783}K^{784}Q^{785}S^{786}H^{787}K^{788}I^{789}I^{790}A^{791}Y^{792}D^{793}D^{794}V^{795}L^{796}Q^{797}I^{798}$

$V^{799}D^{800}S^{801}A^{802}Q^{803}K^{804}P^{805}N^{806}P^{807}E^{808}L^{809}F^{810}E^{811}F^{812}I^{813}R^{814}L^{815}N^{816}N^{817}S^{818}D^{819}P^{820}Y^{821}Q^{822}V^{823}H^{824}$ (SEQ ID NO: 137)

(25) $H^{858}S^{859}A^{860}D^{861}A^{862}F^{863}R^{864}R^{865}R^{866}L^{867}D^{868}L^{869}C^{870}V^{871}Y^{872}V^{873}D^{874}V^{875}K^{876}D^{877}E^{878}F^{879}A^{880}R^{881}I^{882}V^{883}A^{884}G^{885}S^{886}K^{887}G^{888}H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}$ (SEQ ID NO: 138)

(26) $H^{858}S^{859}A^{860}D^{861}A^{862}F^{863}R^{864}R^{865}R^{866}L^{867}D^{868}L^{869}C^{870}V^{871}Y^{872}V^{873}D^{874}V^{875}K^{876}D^{877}E^{878}F^{879}A^{880}R^{881}I^{882}V^{883}A^{884}G^{885}S^{886}K^{887}G^{888}H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}$ (SEQ ID NO: 139)

(27) $K^{887}G^{888}H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}I^{922}T^{923}P^{924}E^{925}T^{926}A^{927}V^{928}Y^{929}E^{930}L^{931}H^{932}$ (SEQ ID NO: 140)

(28) $K^{887}G^{888}H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}$ (SEQ ID NO: 141)

(29) $K^{887}G^{888}H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}$ (SEQ ID NO: 142)

(30) $K^{887}G^{888}H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}$ (SEQ ID NO: 143)

(31) $K^{887}G^{888}H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}$ (SEQ ID NO: 144)

(32) $H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}$ (SEQ ID NO: 145)

(33) $H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}$ (SEQ ID NO: 146)

(34) $H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}$ (SEQ ID NO: 147)

(35) $H^{889}R^{890}K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}$ (SEQ ID NO: 148)

<240> (36) $K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}$ (SEQ ID NO: 149)

(37) $K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}$ (SEQ ID NO: 150)

(38) $K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}$ (SEQ ID NO: 151)

(39) $K^{891}V^{892}P^{893}C^{894}E^{895}Q^{896}K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}I^{922}T^{923}P^{924}E^{925}T^{926}A^{927}V^{928}Y^{929}E^{930}L^{931}H^{932}$ (SEQ ID NO: 152)

(40) $K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}$ (SEQ ID NO: 153)

(41) $K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}$ (SEQ ID NO: 154)

(42) $K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}$ (SEQ ID NO: 155)

(43) $K^{897}I^{898}W^{899}L^{900}H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}I^{922}T^{923}P^{924}E^{925}T^{926}A^{927}V^{928}Y^{929}E^{930}L^{931}H^{932}$ (SEQ ID NO: 156)

(44) $H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}$ (SEQ ID NO: 157)

(45) $H^{901}Q^{902}N^{903}P^{904}G^{905}K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}$ (SEQ ID NO: 158)

(46) $K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}$ (SEQ ID NO: 159)

(47) $K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}$ (SEQ ID NO: 160)

(48) $K^{906}T^{907}Q^{908}H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}I^{922}T^{923}P^{924}E^{925}T^{926}A^{927}V^{928}Y^{929}E^{930}L^{931}H^{932}$ (SEQ ID NO: 161)

(49) $H^{909}D^{910}M^{911}K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}$ (SEQ ID NO: 162)

(50) $K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}$ (SEQ ID NO: 163)

(51) $K^{912}H^{913}E^{914}I^{915}V^{916}A^{917}G^{918}T^{919}Y^{920}K^{921}I^{922}T^{923}P^{924}E^{925}T^{926}A^{927}V^{928}Y^{929}E^{930}L^{931}H^{932}$ (SEQ ID NO: 164)

(52) $H^{1119}W^{1120}I^{1121}S^{1122}I^{1123}S^{1124}A^{1125}V^{1126}I^{1127}G^{1128}S^{1129}A^{1130}L^{1131}L^{1132}I^{1133}G^{1134}G^{1135}V^{1136}S^{1137}S^{1138}A^{1139}V^{1140}K^{1141}C^{1142}A^{1143}T^{1144}K^{1145}C^{1146}R^{1147}V^{1148}R^{1149}K^{1150}$ (SEQ ID NO: 165)

(53) $H^{1278}Q^{1279}D^{1280}F^{1281}K^{1282}P^{1283}K^{1284}D^{1285}A^{1286}I^{1287}V^{1288}E^{1289}S^{1290}T^{1291}I^{1292}D^{1293}T^{1294}V^{1295}F^{1296}T^{1297}E^{1298}$

$S^{1299}H^{1300}Q^{1301}D^{1302}V^{1303}R^{1304}V^{1305}K^{1306}L^{1307}H^{1308}P^{1309}Q^{1310}I^{1311}E^{1312}S^{1313}H^{1314}Q^{1315}D^{1316}F^{1317}R^{1318}A^{1319}K^{1320}N^{1321}P^{1322}I^{1323}V^{1324}E^{1325}S^{1326}R^{1327}K^{1328}$ (SEQ ID NO: 166)

(54) $H^{1300}Q^{1301}D^{1302}V^{1303}R^{1304}V^{1305}K^{1306}L^{1307}H^{1308}P^{1309}Q^{1310}I^{1311}E^{1312}S^{1313}H^{1314}Q^{1315}D^{1316}F^{1317}R^{1318}A^{1319}K^{1320}N^{1321}P^{1322}I^{1323}V^{1324}E^{1325}S^{1326}R^{1327}K^{1328}$ (SEQ ID NO: 167)

(55) $H^{1308}P^{1309}Q^{1310}I^{1311}E^{1312}S^{1313}H^{1314}Q^{1315}D^{1316}F^{1317}R^{1318}A^{1319}K^{1320}N^{1321}P^{1322}I^{1323}V^{1324}E^{1325}S^{1326}R^{1327}K^{1328}$ (SEQ ID NO: 168)

(56) $H^{1314}Q^{1315}D^{1316}F^{1317}R^{1318}A^{1319}K^{1320}N^{1321}P^{1322}I^{1323}V^{1324}E^{1325}S^{1326}R^{1327}K^{1328}$ (SEQ ID NO: 169)

(57) $H^{1373}G^{1374}L^{1375}F^{1376}A^{1377}Y^{1378}G^{1379}R^{1380}M^{1381}L^{1382}L^{1383}M^{1384}P^{1385}K^{1386}H^{1387}M^{1388}F^{1389}D^{1390}M^{1391}L^{1392}N^{1393}G^{1394}S^{1395}V^{1396}E^{1397}I^{1398}V^{1399}S^{1400}I^{1401}A^{1402}D^{1403}K^{1404}G^{1405}N^{1406}T^{1407}R^{1408}V^{1409}H^{1410}V^{1411}K^{1412}$ (SEQ ID NO: 170)

(58) $H^{1387}M^{1388}F^{1389}D^{1390}M^{1391}L^{1392}N^{1393}G^{1394}S^{1395}V^{1396}E^{1397}I^{1398}V^{1399}S^{1400}I^{1401}A^{1402}D^{1403}K^{1404}G^{1405}N^{1406}T^{1407}R^{1408}V^{1409}H^{1410}V^{1411}K^{1412}$ (SEQ ID NO: 171)

<241> (59) $K^{1404}G^{1405}N^{1406}T^{1407}R^{1408}V^{1409}H^{1410}V^{1411}K^{1412}$ (SEQ ID NO: 172)

(60) $K^{1404}G^{1405}N^{1406}T^{1407}R^{1408}V^{1409}H^{1410}V^{1411}K^{1412}I^{1413}Q^{1414}S^{1415}H^{1416}$ (SEQ ID NO: 173)

Replikin Sequences in Carboxy-Terminal Portion of Peptide

(61) $H^{1410}V^{1411}K^{1412}I^{1413}Q^{1414}S^{1415}H^{1416}K^{1417}T^{1418}V^{1419}T^{1420}R^{1421}G^{1422}G^{1423}Y^{1424}E^{1425}V^{1426}D^{1427}I^{1428}V^{1429}I^{1430}C^{1431}E^{1432}M^{1433}G^{1434}N^{1435}S^{1436}I^{1437}S^{1438}A^{1439}R^{1440}K^{1441}D^{1442}I^{1443}T^{1444}S^{1445}Y^{1446}F^{1447}P^{1448}T^{1449}V^{1450}K^{1451}$ (SEQ ID NO: 174)

(62) $H^{1416}K^{1417}T^{1418}V^{1419}T^{1420}R^{1421}G^{1422}G^{1423}Y^{1424}E^{1425}V^{1426}D^{1427}I^{1428}V^{1429}I^{1430}C^{1431}E^{1432}M^{1433}G^{1434}N^{1435}S^{1436}I^{1437}S^{1438}A^{1439}R^{1440}K^{1441}D^{1442}I^{1443}T^{1444}S^{1445}Y^{1446}F^{1447}P^{1448}T^{1449}V^{1450}K^{1451}$ (SEQ ID NO: 175)

(63) $H^{1582}T^{1583}S^{1584}L^{1585}R^{1586}D^{1587}S^{1588}P^{1589}L^{1590}P^{1591}N^{1592}S^{1593}M^{1594}A^{1595}I^{1596}G^{1597}S^{1598}V^{1599}K^{1600}T^{1601}A^{1602}P^{1603}N^{1604}P^{1605}T^{1606}K^{1607}$ (SEQ ID NO: 176)

(64) $K^{1600}T^{1601}A^{1602}P^{1603}N^{1604}P^{1605}T^{1606}K^{1607}S^{1608}E^{1609}I^{1610}T^{1611}R^{1612}S^{1613}P^{1614}I^{1615}H^{1616}$ (SEQ ID NO: 177)

(65) $H^{1616}G^{1617}C^{1618}F^{1619}P^{1620}V^{1621}R^{1622}T^{1623}A^{1624}P^{1625}A^{1626}T^{1627}L^{1628}Y^{1629}S^{1630}P^{1631}T^{1632}E^{1633}N^{1634}L^{1635}L^{1636}I^{1637}K^{1638}N^{1639}A^{1640}M^{1641}K^{1642}V^{1643}T^{1644}K^{1645}$ (SEQ ID NO: 178)

(66) $K^{1638}N^{1639}A^{1640}M^{1641}K^{1642}V^{1643}T^{1644}K^{1645}N^{1646}V^{1647}E^{1648}L^{1649}L^{1650}E^{1651}E^{1652}D^{1653}L^{1654}I^{1655}D^{1656}A^{1657}C^{1658}V^{1659}H^{1660}$ (SEQ ID NO: 179)

(67) $K^{1638}N^{1639}A^{1640}M^{1641}K^{1642}V^{1643}T^{1644}K^{1645}N^{1646}V^{1647}E^{1648}L^{1649}L^{1650}E^{1651}E^{1652}D^{1653}L^{1654}I^{1655}D^{1656}A^{1657}C^{1658}V^{1659}H^{1660}D^{1661}V^{1662}K^{1663}R^{1664}I^{1665}L^{1666}N^{1667}A^{1668}P^{1669}G^{1670}V^{1671}S^{1672}D^{1673}V^{1674}E^{1675}K^{1676}R^{1677}V^{1678}L^{1679}T^{1680}H^{1681}$ (SEQ ID NO: 180)

(68) $H^{1681}E^{1682}E^{1683}S^{1684}I^{1685}T^{1686}G^{1687}I^{1688}E^{1689}N^{1690}R^{1691}Q^{1692}Y^{1693}M^{1694}N^{1695}A^{1696}L^{1697}N^{1698}R^{1699}S^{1700}T^{1701}S^{1702}A^{1703}G^{1704}F^{1705}P^{1706}Y^{1707}S^{1708}S^{1709}R^{1710}K^{1711}A^{1712}K^{1713}G^{1714}K^{1715}S^{1716}G^{1717}K^{1718}$ (SEQ ID NO: 181)

(69) $K^{1711}A^{1712}K^{1713}G^{1714}K^{1715}S^{1716}G^{1717}K^{1718}Q^{1719}T^{1720}W^{1721}L^{1722}G^{1723}S^{1724}E^{1725}E^{1726}F^{1727}I^{1728}V^{1729}D^{1730}N^{1731}P^{1732}D^{1733}L^{1734}K^{1735}E^{1736}H^{1737}$ (SEQ ID NO: 182)

(70) $K^{1735}E^{1736}H^{1737}V^{1738}E^{1739}K^{1740}I^{1741}V^{1742}D^{1743}K^{1744}$ (SEQ ID NO: 183)

(71) $H^{1737}V^{1738}E^{1739}K^{1740}I^{1741}V^{1742}D^{1743}K^{1744}A^{1745}K^{1746}D^{1747}G^{1748}I^{1749}V^{1750}D^{1751}V^{1752}S^{1753}L^{1754}G^{1755}I^{1756}F^{1757}A^{1758}A^{1759}T^{1760}L^{1761}K^{1762}D^{1763}E^{1764}R^{1765}R^{1766}P^{1767}L^{1768}E^{1769}K^{1770}$ (SEQ ID NO: 184)

(72) $H^{1737}V^{1738}E^{1739}K^{1740}I^{1741}V^{1742}D^{1743}K^{1744}A^{1745}K^{1746}$ (SEQ ID NO: 185)

(73) $K^{1762}D^{1763}E^{1764}R^{1765}R^{1766}P^{1767}L^{1768}E^{1769}K^{1770}V^{1771}Q^{1772}A^{1773}N^{1774}K^{1775}T^{1776}R^{1777}V^{1778}F^{1779}A^{1780}A^{1781}S^{1782}N^{1783}Q^{1784}G^{1785}L^{1786}A^{1787}L^{1788}A^{1789}L^{1790}R^{1791}R^{1792}Y^{1793}Y^{1794}L^{1795}S^{1796}F^{1797}L^{1798}D^{1799}H^{1800}$ (SEQ ID NO: 186)

(74) $H^{1800}V^{1801}M^{1802}T^{1803}N^{1804}R^{1805}I^{1806}D^{1807}N^{1808}E^{1809}I^{1810}G^{1811}L^{1812}G^{1813}V^{1814}N^{1815}V^{1816}Y^{1817}S^{1818}Y^{1819}D^{1820}W^{1821}T^{1822}R^{1823}I^{1824}V^{1825}N^{1826}K^{1827}L^{1828}K^{1829}R^{1830}V^{1831}G^{1832}D^{1833}K^{1834}$ (SEQ ID NO: 187)

(75) $K^{1827}L^{1828}K^{1829}R^{1830}V^{1831}G^{1832}D^{1833}K^{1834}V^{1835}I^{1836}A^{1837}G^{1838}D^{1839}F^{1840}S^{1841}N^{1842}F^{1843}D^{1844}G^{1845}S^{1846}L^{1847}N^{1848}S^{1849}Q^{1850}I^{1851}L^{1852}S^{1853}R^{1854}V^{1855}S^{1856}E^{1857}I^{1858}V^{1859}T^{1860}D^{1861}W^{1862}Y^{1863}G^{1864}D^{1865}D^{1866}A^{1867}E^{1868}N^{1869}G^{1870}L^{1871}I^{1872}R^{1873}H^{1874}$ (SEQ ID NO: 188)

(76) $H^{2050}E^{2051}K^{2052}N^{2053}Y^{2054}F^{2055}L^{2056}M^{2057}F^{2058}C^{2059}D^{2060}V^{2061}I^{2062}K^{2063}K^{2064}A^{2065}C^{2066}R^{2067}N^{2068}A^{2069}G^{2070}Y^{2071}K^{2072}$ (SEQ ID NO: 189)

<242> (77) $H^{2050}E^{2051}K^{2052}N^{2053}Y^{2054}F^{2055}L^{2056}M^{2057}F^{2058}C^{2059}D^{2060}V^{2061}I^{2062}K^{2063}K^{2064}A^{2065}C^{2066}R^{2067}N^{2068}A^{2069}G^{2070}Y^{2071}K^{2072}E^{2073}A^{2074}C^{2075}L^{2076}H^{2077}E^{2078}L^{2079}D^{2080}C^{2081}K^{2082}$ (SEQ ID NO: 190)

(78) $K^{2063}K^{2064}A^{2065}C^{2066}R^{2067}N^{2068}A^{2069}G^{2070}Y^{2071}K^{2072}E^{2073}A^{2074}C^{2075}L^{2076}H^{2077}$ (SEQ ID NO: 191)

(79) $K^{2063}K^{2064}A^{2065}C^{2066}R^{2067}N^{2068}A^{2069}G^{2070}Y^{2071}K^{2072}E^{2073}A^{2074}C^{2075}L^{2076}H^{2077}E^{2078}L^{2079}D^{2080}C^{2081}K^{2082}S^{2083}F^{2084}L^{2085}L^{2086}A^{2087}Q^{2088}Q^{2089}G^{2090}R^{2091}A^{2092}G^{2093}A^{2094}H^{2095}$ (SEQ ID NO: 192)

(80) $K^{2064}A^{2065}C^{2066}R^{2067}N^{2068}A^{2069}G^{2070}Y^{2071}K^{2072}E^{2073}A^{2074}C^{2075}L^{2076}H^{2077}E^{2078}L^{2079}D^{2080}C^{2081}K^{2082}S^{2083}F^{2084}L^{2085}L^{2086}A^{2087}Q^{2088}Q^{2089}G^{2090}R^{2091}A^{2092}G^{2093}A^{2094}H^{2095}$ (SEQ ID NO: 193)

(81) $K^{2064}A^{2065}C^{2066}R^{2067}N^{2068}A^{2069}G^{2070}Y^{2071}K^{2072}E^{2073}A^{2074}C^{2075}L^{2076}H^{2077}$ (SEQ ID NO: 194)

(82) $K^{2072}E^{2073}A^{2074}C^{2075}L^{2076}H^{2077}E^{2078}L^{2079}D^{2080}C^{2081}K^{2082}$ (SEQ ID NO: 195)

(83) $K^{2072}E^{2073}A^{2074}C^{2075}L^{2076}H^{2077}E^{2078}L^{2079}D^{2080}C^{2081}K^{2082}S^{2083}F^{2084}L^{2085}L^{2086}A^{2087}Q^{2088}Q^{2089}G^{2090}R^{2091}A^{2092}G^{2093}A^{2094}H^{2095}$ (SEQ ID NO: 196)

<243> Replikin Count = Number of Replikins per 100 amino acids = 83/2107 = 3.9

<244> **실시예 6: West Nile 바이러스 레플리킨의 순환 생산과 매년 사람의 치사율 및 예측 방법**

<245> 본 발명의 추가 측면에서, 바이러스 생화학적 사이클과 바이러스 발병율 사이클간에 상관관계를 확인하고, 이를 숙주 집단에서 바이러스의 발병율 증가를 예측하는데 이용한다. 본 발명의 비-제한적인 구체예에서 바이러스성 질환에서 치사율을 예측하는 방법을 제공하는데: (1) 연속적인 여러 시간대에서 바이러스 분리된, 합성 또는 합성된 레플리킨 펩티드 서열 다수의 게놈에서 평균 레플리킨 카운트를 결정하고; (2) 최소 4가지 연속 시점에서 평균 레플리킨 카운트를 비교하고, 최소 4가지 시점을 통한 평균 레플리킨 카운트가 증가되는 최소 두 가지 사이클을 확인하고; 및 (4) 이 사이클중 하나 이상에서 평균 레플리킨 카운트의 증가가 있는 시간 이후에 발병율의 증가를 예측하는 것을 포함한다. 비-제한적 추가 구체예에서, 연속 시점간에 단계별 사이클이 확인된다. 추가 구체예에서, 단계별 사이클 내에 특정 보존된 레플리킨 서열이 확인되는데, 예를 들면, KIIQKAHK (서열번호: 199), HLKCRVKMEK (서열번호: 200), KLTSGHLK (서열번호: 201), 및HNDKRADPAFVCK (서열번호: 202)이다.

<246> West Nile 바이러스에서 다음의 데이터는 바이러스내에 평균 레플리킨 카운트에 사이클링의 예를 제공하는데, 이때 사이클은 발병율을 예측한다. 이 데이터는 추가적으로 무척추동물의 수산양식에 백신을 지원하는데, 그 이유는 특히, 레플리킨 서열의 역할이 바이러스 질환에서 독성 및 발병율에 있고, 병인성을 가지는 질환에서의 레플리킨 카운트의 상관관계, 그리고 신속한 복제 및 질환을 조절함에 있어서 레플리킨 구조의 표적화를 포함하는 이론에 이와 같은 레플리킨 백신과 다른 요법이 기초한다는 것을 뒷받침하기 때문이다.

<247> 시간을 통하여 보존된 바이러스 구조가 반복되고, 레플리킨 현상의 지속성 때문에 사이클은 감지가능하다. 확인된 사이클은 ReplikinsForecast™(Replikins LLC)과 같은 컴퓨터 프로그램 또는 수작업으로 레플리킨 카운트의 변화를 추적함으로써 (2005년 4월 28일자 출원된 미국 출원. 출원번호 11/116,203; 전문을 참고문헌으로 혼입함), (1) 새로 출현하는 질환의 생장, 확산 및 경로를 결정하고, (2) 바이러스 및 다른 유기체의 강도 그리고 발생 예측 및 추적하고, (3) 가장 정확하고, 최대의 항-유기체 면역 자극 성질을 제공하기 위하여, 더 오래 보존된 레플리킨 뿐만 아니라 새로 보존된 레플리킨을 모두 포함하는 백신을 고안하고, 화학적으로 합성하여, (4) 가장 정확하고, 최대의 항-유기체 면역 보호 성질을 제공하기 위하여, 더 오래 보존된 레플리킨 뿐만 아니라 새로 보존된 레플리킨에 대항한 반응 부위를 포함하는 항체를 고안하고, 화학적으로 합성하여, 그리고 (5) 가장 정확하고, 최대의 항-유기체 면역 보호 성질을 제공하기 위하여, 더 오래 보존된 레플리킨 뿐만 아니라 새로 보존된 레플리킨을 모두 포함하는 화합물을 고안하고, 화학적으로 합성하는 신규한 방법을 제공한다.

<248> 도 7에서는 West Nile 바이러스 발병율과 연관하여 West Nile 바이러스에서 레플리킨 카운트의 사이클링 데이터를 제공한다. WNV 의 외피 단백질의 매년 레플리킨 카운트(black), 평균 및 표준편차를 CDC 리포트에서 미국내 사람의 경우 매년 수치(gray)와 비교하였다.

<249> 2000년 내지 2003년: 2000년부터 2001년까지 외피 단백질에서 레플리킨 카운트 평균의 표준 편차는 급속히 증가된다. ($p<0.001$). 이와같은 변화는 바이러스 발병에 선행하여, 신속한 복제와 레플리킨 카운트 범위의 확장되어, 레플리킨 카운트로 정의되는 바이러스 집단을 신호하는 것으로, 인플루엔자 바이러스 (WNV와 동일한 바이러스 속은 아님)의 모든 공통 균주에서 관찰되었다. 2000년부터 2003년까지 평균 레플리킨 카운트의 증가는 질병 통제 센터(CDC)에 의해 독립적으로 기록되고 공개된 사람 WNV의 수 증가를 수반하거나 또는 선행하는 것으로 나타났다. 발병에 대한 레플리킨 카운트의 동일한 상관관계가 인플루엔자 균주 예를 들면, 사람 발병에 대한 H5N1, 말 발병에 대한 H3N8 말 뇌염, 그리고 사람 발병에 대한 트립파노좀 *Plasmodium falciparum* (말라리아), 그리고 새우 바이러스를 가진 새우의 치사율에서도 나타났다. 이와 같은 상관관계는 갑각류, 말 및 사람을 포함하는 몇 가지 종에서 이미 설명되었기 때문에, 광범위하게 분포된 일반 원리로 보인다. 2004년부터 2008년: 2004년과 2005년에, 레플리킨 카운트와 WNV의 사람 경우 모두 2003년부터 감소가 있었다. 2006년, 레플리킨 카운트가 증가되었고, 이어 2007년 사람의 경우 증가가 있었다.

<250> 도 7에서, 레플리킨 농도(카운트)의 두 개 사이클과, WNV 사람 발병의 두 개 사이클이 관찰될 수 있을 것이다. 바이러스의 레플리킨 카운트를 반영하고, 매년 사람의 WNV 경우의 수를 반영한, 동일자의 두 개의 "바이러스 레플리킨 사이클" 2000-2003과 2004-2008이 도면에서 서로 관련된 것으로 나타났다. 이와 같은 방식으로 레플리킨 카운트 데이터 사이클이 H1N1과 H3N2으로 기존 응용의 기존 인플루엔자 바이러스 데이터로부터 제안되나, 명백하지는 못한데, 그 이유는 West Nile 바이러스에 대해 여기에 있는 것과 같이, H1N1 또는 H3N2 특정 균주 때문에 케이스의 실제 수가 기록되지 못하였기 때문이다(단순히 "발병", "유행" 또는 "대유행"으로만 기록됨).

<251> 첫 번째 사이클과 비교하였을 때, 두 번째 사이클, 2004-2008에서 레플리킨 카운트와 경우의 수의 증가로 첫 번과 비교하였을 때 증가된 또는 "개선된" 감염성 효과는 증가된 레플리킨 카운트를 수반한다고 제안된다. 바이러스 효과의 급락은 아마도 숙주에서 저항성 생성으로 인한 것이며; 제2사이클에서 감염성의 후속 상승은 WNV

에서 새로운 레플리킨의 출현과 연관된다. 다시, 감염성에 대해 레플리킨의 밀접한 관계가 설명되고, 이둘은 말 그대로 함께 상승되고, 그리고 함께 감소된다.

<252> 따라서, 본 데이터는 기존 이용된 것보다 좀더 정확한 수준으로, 감염성에 대한 레플리킨의 직접적, 정량적 상관 관계에 대한 증거를 제공한다. 예를 들면, H5N1 인플루엔자, 1996년에 홍콩 발병으로 사이클이 시작하였다. 홍콩에서 닭을 완전히 폐사시킴으로써 1998년에 일시적으로 중단되었다. H5N1 임상적 "서브-사이클"이 2000년에 재개되어, 현재까지 지속되고, 그리고, 레플리킨 카운트에 의해 매년 예상적으로 예측된다. 동아시아에서 거의 발생되는, 이 경우에서, 현재 여기에서 제시되는 바와 같이, 미국에서 West Nile 바이러스의 경우와 같이 CDC가 발병율과 치사율의 좀 더 정확한 조사 기록을 유지시키는 것에 반해, H5N1은 정확한 유행병학 보고의 대상이 아니다.

<253> 특정 이론에 한정되지 않고, 치사율 및 발병율에 대하여 레플리킨 카운트의 밀접한 상관 관계와 다른 증거로, 신속한 복제의 생화학에 밀접하게 연관된 것에 추가하여, 레플리킨은 실제, 감염 단위이며, 바이러스와 트립파노좀은 단순히 레플리킨 감염 단위들의 운반 담체라는 가설과, 그러나, 다른 바이러스 또는 트립파노좀 구조는 숙주에서 감염성을 만드는데 필요하다는 가설을 이끌었다.

<254> 도 7은 레플리킨 카운트의 변화의 초기 감지는 ReplikinForecast™ 소프트웨어(Replikins LLC)를 이용하여 새로 출현하는 레플리킨 서열을 동정한 후 7일 또는 그 이내에 합성될 수 있는 백신으로 신속한 반응하는 것으로 해석될 수 있다.

<255> 다음의 데이터는 www.pubmed.com.에서 West Nile 바이러스 외피 단백질에 대한 수탁번호에 대한 수탁번호, 분리체 번호, 평균 레플리킨 카운트, 표준 편차 및 수탁번호의 유의성을 제공한다. 데이터는 도 7에 반영된다.

<256>

Year	PubMed Accession Number Replikin Count West Nile Virus Envelope Protein	No. of Isolates per year	Mean Replikin Count per year	S.D.	Significance
2000	ABR19638 102 AAK06624 97 AAG02039 98 AAG02038 97	4	2.9	0.1	low p<.001, prev p<.001
2001	AAM70028 28 AAL07765 6 AAL07764 6 AAL07763 6 AAL07762 6 AAL07761 6 AAL14222 30 AAL14221 30 AAL14220 30 AAL14219 30 AAL14218 30 AAL14217 30 AAL14216 30 AAL14215 30 AAK58104 30 AAK58103 31 AAK58102 30 AAK58101 30 AAK58100 30 AAK58099 31 AAK58098 30 AAK58097 30 AAK58096 30 AAK52303 30 AAK52302 30 AAK52301 30 AAK52300 30 AAK62766 32 AAK62765 32 AAK62764 32 AAK62763 32 AAK62762 32 AAK62761 32 AAK62760 32 AAK62759 32 AAK62758 32 AAK62757 32 AAK62756 32 AAK91592 20 ABR19637 111 AAM81753 97 AAM81752 97 AAM81751 97 AAM81750 97 AAM81749 97 AAK67141 7 AAK67140 7 AAK67139 7 AAK67138 7 AAK67137 7 AAK67136 7 AAK67135 7 AAK67134 7 AAK67133 7 AAK67132 7 AAK67131 7 AAK67130 7 AAK67129 7 AAK67128 7 AAK67127 7 AAK67126 7 AAK67125 7 AAK67124 3 AAK67123 7 AAK67122 7 AAK67121 7 AAK67120 7 AAK67119 7 AAK67118 7 AAK67117 7 AAK67116 7 AAK67115 7 AAK67114 7 AAK67113 7 AAK67112 7 AAK67111 7 AAK67110 7 AAK67109 7 AAK67108 7 AAK67107 7 AAK67106 7 AAK67105 7 AAK67104 7 AAK67103 7 AAK67102 7 AAK67101 7 AAK67100 7 AAK67099 7 AAK67098 7 AAK67097 7 AAK67096 7 AAK67095 7 AAK67094 7 AAK67093 7 AAK67092 7 AAK67091 7 AAK67090 7 AAK67089 7 AAK67088 7 AAK67087 7 AAK67086 7 AAK67085 7 AAK67084 7 AAK67083 7 AAK67082 7 AAK67081 7 AAK67080 7 AAK67079 7 AAK67078 7 AAK67077 7 AAK67076 7 AAK67075 7 AAK67074 7 AAK67073 7 AAK67072 7 AAK67071 7 AAK67070 5 AAK67069 7 AAK67068 7 AAK67067 7 AAK67066 7 AAK67065 7 AAK67064 7 AAL87748 19 AAL87747 18 AAL87746 19 AAL87745 18 AAL37596 18 AAM21944 24 AAM21941 32	130	3.6	2.0	low p<.02, prev p<.001
2002	AAM09856 6 AAM09855 6 AAM09854 6 AAO26579 30 AAO26578 30 AAN77484 3 AAN85090 97 AAO73303 36 AAO73302 36 AAO73301 36 AAO73300 36 AAO73299 36 AAO73298 36 AAO73297 36 AAO73296 36 AAO73295 36 AAL87234 96 CAD60131 96	18	4.7	1.5	low p<.001, prev p<.005
2003	AAP20887 96 AAR10793 6 AAR10784 6 AAR17575 32 AAR17574 32 AAR17573 32 AAR17572 32 AAR17571 32 AAR17570 32 AAR17569 32 AAR17568 32 AAR17567 32 AAR17566 32 AAR17565 32 AAR17564 32 AAR17563 32 AAR17562 32 AAR17561 32 AAR17560 32 AAR17559 32 AAR17558 32 AAR17557 32 AAR17556 32 AAR17555 32 AAR17554 32 AAR17553 32 AAR17552 32 AAR17551 32 AAR17550 32 AAR17549 32 AAR17548 32 AAR17547 32 AAR17546 32 AAR17545 32 AAR17544 32 AAR17543 32 AAR17542 32 AAQ87608 16 AAQ87607 16 AAQ87606 14 AAR10804 6 AAR10803 6 AAR10802 6 AAR10801 6 AAR10800 6 AAR10799 6 AAR10798 6 AAR10797 6 AAR10796 6 AAR10795 6 AAR10794 6 AAR10792 6 AAR10791 6 AAR10790 6 AAR10789 6 AAR10788 6 AAR10787 6 AAR10786 6 AAR10785 6 AAR10783 6	94	5.3	1.5	low p<.001, prev p<.05

	AAR10782 6 AAR10781 6 AAR10780 6 AAQ88403 10 AAQ88402 10 AAX99361 97 AAR84198 36 AAQ55854 97 AAR14153 36 AAR84614 95 AAR06948 36 AAR06947 36 AAR06946 36 AAR06945 36 AAR06944 36 AAR06943 36 AAR06942 36 AAR06941 36 AAR06940 36 AAR06939 36 AAR06938 36 AAR06937 36 AAR06936 35 AAR06935 36 AAR06934 36 AAR06933 36 AAR06932 36 AAR06931 36 AAQ00999 100 AAQ00998 97 AAP22087 97 AAP22086 97 AAP22089 97 AAP22088 96				
2004	AAT11553 32 AAT11552 32 AAT11551 32 AAT11550 32 AAT11549 32 AAT11548 32 AAT11547 32 AAT11546 32 AAT11545 32 AAT11544 32 AAT11543 32 AAT11542 32 AAT11541 32 AAT11540 32 AAT11539 32 AAT11538 32 AAT11537 32 AAT11536 32 AAT11535 32 AAT11534 28 AAS75296 6 AAS75295 6 AAS75294 6 AAS75293 6 AAS75292 6 AAS75291 6 AAT95390 108 AAU00153 96 AAV54504 97 AAT02759 111 ABG67747 99 ABG67746 99 BAD34491 97 BAD34490 97 BAD34489 97 BAD34488 97 ABV82765 97 AAZ91684 106 AAW56064 97 AAW56066 97 AAW56065 97 AAW28871 97 AAV49728 6 AAV49727 6 AAV49726 6 AAV49725 6 AAV49724 6 AAT92099 97 AAT92098 97 AAV52690 96 AAV52689 97 AAV52688 97 AAV52687 97 AAV68177 97 AAX09982 97	55	4.2	1.7	low p<.001, prev p<.001
2005	YP_001527880 32 ABC18309 8 ABC18308 9 ABC02196 3 AAY67877 9 AAY67876 11 AAY67875 11 AAY67874 8 AAY67873 8 AAY67872 8 AAY67871 8 AAY67870 8 AAY67869 8 AAY67868 8 AAY67867 8 AAY67866 8 AAY57985 8 ABB01532 97 ABC40712 100 YP_001527877 97 ABB01533 101 ABA62343 97 AAY32590 36 AAY32589 36 YP_001527879 4 AAY55949 97 AAY29684 6 AAY29685 6 AAY29683 6 AAY29682 6 AAY29681 6 AAY29680 6 AAY29679 6 AAY29678 6 AAY29677 7 AAY29676 7 AAZ32750 97 AAZ32749 97 AAZ32748 94 AAZ32747 94 AAZ32746 94 AAZ32745 94 AAZ32744 94 AAZ32743 94 AAZ32742 94 AAZ32741 95 AAZ32740 96 AAZ32739 97 AAZ32738 97 AAZ32737 97 AAZ32736 97 AAZ32735 97 AAZ32734 96 AAZ32733 96 AAZ32732 97 AAZ32731 97 AAZ32730 97 AAZ32729 97 ABC49716 111 ABA43046 36 ABA43045 36 ABA43044 36 ABA43043 36 ABA43042 36 ABA43041 36 ABA43040 36 ABA43039 36 ABA43038 36 ABA43037 36 ABA43036 36 ABA43035 36 ABA43034 36 ABA43033 37 ABA43032 37 ABA43031 36 ABA43030 37 ABA43029 37 ABA43028 36 ABA43027 36 ABA43026 36 ABA43025 36 ABA43024 36 ABA43023 36 ABA43022 36 ABA43021 36 ABA43020 36 ABA43019 36 ABA43018 36 ABA43017 36 ABA43016 36 ABA43015 36 ABA43014 36 ABA43013 36 ABA43012 36 ABA43011 36 ABA43010 36 ABA43009 34 ABA43008 36 ABA43007 36 ABA43006 36 ABA43005 36 ABA43004 36 ABA43003 36 ABA54595 97 ABA54594 97 ABA54593 97 ABA54592 97 ABA54591 97 ABA54590 97 ABA54589 97 ABA54588 97 ABA54587 97 ABA54586 97 ABA54585 98 ABA54584 97 ABA54583 105 ABA54582 97 ABA54581 93 ABA54580 97 ABA54579 97 ABA54578 97 ABA54577 97 ABA54576 97 ABA54575 97 AAY54162 97	125	4.3	1.8	low p<.001, prev p>.50
2006	ABI81406 32 ABI81405 32 ABI81404 32 ABI81403 32 ABI81402 32 ABI81401 32 ABI81400 32 ABI81399 32 ABI81398 32 ABI81397 32 ABI81396 32 ABI81395 32 ABI81394 32 ABI81393 32 ABI81392 32 ABI81391 32 ABI81390 32 ABI81389 32 ABI81388 32 ABI81387 32 ABI81386 32 ABI81385 32 ABI81384 32 ABI81383 32 ABI81382 32 ABI81381 32 ABI81380 32 ABI81379 32 ABI81378 32 ABI81377 32 ABI81376 32 ABI81375 32 ABI81374 32 ABI81373 32 ABI81372 32 ABI81371 32 ABI81370 32 ABI81369 32 ABI81368 32 ABI81367 32 ABI81366 32 ABI81365 32 ABI81364 32 ABI81363 32 ABI81362 32 ABI81361 32 ABI81360 32 ABI81359 32 ABI81358 32 ABI81357 32 ABI81356 32 ABI81355 32 ABI81354 32 ABI81353 32 ABI81351 32 ABI81350 32 ABI81349 32 ABI81348 32 ABI81347 32 ABI81346 32 ABI81345 32 ABI81344 32 ABI81343 32 ABI81342 32 ABI81341 32 ABI81340 32 ABI81339 32 ABI81338 32 ABI81337 32 ABI81336 32 ABI81335 32 ABI81334 32 ABI81333 32 ABI81332 32 ABI81331 32 ABI81330 32 ABI81329 32 ABI81328 32 ABI81327 32 ABI81326 32 ABI81325 32 ABI81324 32 ABI81323 32 ABI81322 32 ABI81321 34 ABI81320 32 ABI81319 32 ABI81318 32 ABI81317 32 ABI81316 32 ABI81315 32 ABI81314 32 ABI81313 32 ABI81312 32 ABI81311 32 ABI81310 32 ABI81309 32 ABI81308 32 ABI81307 32 ABI81306 32 ABI81305 32 ABI81304 32 ABI81303 32 ABI81302 32 ABI81301 32 ABI81300 32 ABI81299 32 ABI81298 32 ABI81297 32 ABI81296 32 ABI81295 32 ABI81294 32 ABI81293 32 ABI81292 32 ABI81291 32 ABI81290 32 ABI81289 32 ABI81288 32 ABI81287 32 ABI81286 32 ABI81285 32 ABI81284 32 ABI81283 32 ABI81282 32 ABI81281 32 ABI81280 32 ABI81279 32 ABI81278 32 ABI81277 32 ABI81276 32 ABI81275 32 ABI81274 32 ABI81273 32 ABI81272 32 ABI81271 32 ABI81270 32 ABI81269 32 ABI81268 32 ABI81267 32 ABI81266 32 ABI81265 32 ABI81264 32 ABI81263 32 ABI81262 32 ABI81261 32 ABI81260 32 ABI81259 32 ABI81258 32 ABI81257 32 ABI81256 32	312	6.0	1.3	low p<.001, prev p<.001

<257>

	ABI81255 32 ABI81254 32 ABI81253 32 ABI81252 32 ABI81251 32 ABI81250 32 ABI81249 32 ABI81248 32 ABI81247 32 ABI81246 32 ABI81245 32 ABI81244 32 ABI81243 32 ABI81242 32 ABI81241 32 ABI81240 32 ABI81239 32 ABI81238 32 ABI81237 32 ABI81236 32 ABI81235 32 ABI81234 32 ABI81233 32 ABI81232 32 ABI81231 32 ABI81230 32 ABI81229 32 ABI81228 32 ABJ90133 32 ABJ90132 32 ABJ90131 32 ABJ90130 32 ABJ90129 32 ABJ90128 32 ABJ90127 32 ABJ90126 32 ABJ90125 32 ABJ90124 32 ABJ90123 32 ABJ90122 32 ABJ90121 32 ABJ90120 32 ABJ90119 32 ABJ90118 32 ABJ90117 32 ABJ90116 32 ABJ90115 32 ABJ90114 32 ABJ90113 32 ABJ90112 32 ABJ90111 32 ABJ90110 32 ABJ90109 32 ABJ90108 32 ABJ90107 32 ABJ90106 32 ABJ90105 32 ABJ90104 32 ABJ90103 32 ABJ90102 32 ABJ90101 32 ABJ90100 32 ABJ90099 32 ABJ90098 32 ABJ90097 32 ABJ90096 32 ABJ90095 32 ABJ90094 32 ABJ90093 32 ABJ90092 32 ABJ90091 32 ABJ90090 32 ABJ90089 32 ABJ90088 32 ABJ90087 32 ABJ90086 32 ABJ90085 32 ABJ90084 32 ABJ90083 32 ABJ90082 32 ABJ90081 32 ABJ90080 32 ABJ90079 32 ABJ90078 32 ABJ90077 32 ABJ90076 32 ABJ90075 32 ABJ90074 32 ABJ90073 32 ABJ90072 32 ABJ90071 32 ABJ90070 32 ABJ90069 32 ABJ90068 32 ABJ90067 32 ABJ90066 32 CAL49454 98 ABI97486 99 ABG36517 36 ABG81344 92 ABG81343 97 ABG81342 97 ABG81341 97 ABG81340 99 ABG76816 41 ABG76815 43 ABG76814 43 ABG76813 43 ABG76812 43 ABG76811 43 ABG76810 43 ABG76809 43 ABG76808 43 ABG76807 43 ABG76806 43 ABG76805 43 ABG76804 43 ABG76803 43 ABG76802 43 ABG76801 43 ABG76800 43 ABG76799 43 ABG76798 43 ABG76797 43 ABG76796 43 ABG76795 43 ABI26622 40 ABI26621 40 ABD19642 97 ABD19641 97 ABD19640 97 ABD19513 97 ABD19512 96 ABD19511 97 ABD19510 97 ABD85083 98 ABD85082 93 ABD85081 97 ABD85080 97 ABD85078 97 ABD85077 97 ABD85076 97 ABD85075 97 ABD85074 99 ABD85073 97 ABD85072 99 ABD85070 97 ABD85069 96 ABD85068 97 ABD85067 97 ABD85066 95 ABD85065 97 ABD85064 97 ABD67762 97 ABD67761 97 ABD67760 97 ABD67759 97 ABD67758 97 ABD67757 97				
2007	ABR19639 111 ABV22897 97 ABU54838 97 ABU52997 98 ABQ52692 97 ABO69610 36 ABO69609 36 ABO69608 36 ABO69607 36 ABO69606 36 ABO69605 36 ABO69604 36 ABO69603 36 ABO69602 36 ABO69601 36 ABO69600 36 ABO69599 36 ABO69598 36 ABO69597 36 ABO69596 36 ABO69595 36 ABO69594 36 ABO69593 36 ABO69592 36 ABU41789 114 CAM91200 97 ABR10608 56	(Incomplete) 27	(Incomplete) 4.6	(Incomplete) 1.2	(Incomplete) low p<.001, prev p<.001
2008	ABZ10682 21 ABZ10681 29 ABZ10680 29 ABZ10679 29 ABZ10678 29	(Incomplete) 5	(Incomplete) 5.5	(Incomplete) 0.7	(Incomplete) low p<.002, prev p<.04

<258>

<259> **보존된 WNV 레플리킨의 실시예**

<260> 년도별 서열 기록: 대략 2000년, 미국에서 WNV가 나타나기 전에 엔트리는 미국 이외의, 중동 및 아프리카로부터 얻은 것들이다.

KIIQKAHK (SEQ ID NO: 199)

All occurrences of the sequence by year:

1988
P14335 position 835 , BAA00176 position 835 .
1999
AAF20205 position 835 , AAF20092 position 835 , AAG02040 position 835 , AAF18443 position 835 .
2000
AAK06624 position 835 , AAG02039 position 835 , AAG02038 position 835 .
2001
AAM81753 position 835 , AAM81752 position 835 , AAM81751 position 835 , AAM81750 position 835 , AAM81749 position 835 .
2002
AAN85090 position 835 , AAL87234 position 835 , CAD60131 position 835 .
2003

<261> AAP20887 position 835 , AAX99361 position 835 , AAQ55854 position 835 , AAR84614 position 835 ,

AAQ00999 position 835 , AAP22087 position 835 , AAP22086 position 835 , AAP22089 position 835 .
2004
AAU00153 position 835 , AAV54504 position 835 , ABG67747 position 835 , ABG67746 position 835 , BAD34491 position 835 , BAD34490 position 835 , BAD34489 position 835 , BAD34488 position 835 , ABV82765 position 835 , AAW56064 position 835 , AAW56066 position 835 , AAW56065 position 835 , AAW28871 position 835 , AAT92099 position 835 , AAT92098 position 835 , AAV52690 position 835 , AAV52689 position 835 , AAV52688 position 835 , AAV52687 position 835 , AAV68177 position 835 , AAX09982 position 835 .
2005
YP_001527877 position 835 , ABB01533 position 835 , ABA62343 position 835 , AAY55949 position 835 , AAZ32750 position 835 , AAZ32749 position 835 , AAZ32748 position 835 , AAZ32747 position 835 , AAZ32746 position 835 , AAZ32745 position 835 , AAZ32744 position 835 , AAZ32743 position 835 , AAZ32742 position 835 , AAZ32741 position 835 , AAZ32740 position 835 , AAZ32739 position 835 , AAZ32738 position 835 , AAZ32737 position 835 , AAZ32736 position 835 , AAZ32735 position 835 , AAZ32734 position 835 , AAZ32733 position 835 , AAZ32732 position 835 , AAZ32731 position 835 , AAZ32730 position 835 , AAZ32729 position 835 , ABA54595 position 835 , ABA54594 position 835 , ABA54593 position 835 , ABA54592 position 835 , ABA54591 position 835 , ABA54590 position 835 , ABA54589 position 835 , ABA54588 position 835 , ABA54587 position 835 , ABA54586 position 835 , ABA54585 position 835 , ABA54584 position 835 , ABA54583 position 835 , ABA54582 position 835 , ABA54581 position 835 , ABA54580 position 835 , ABA54579 position 835 , ABA54578 position 835 , ABA54577 position 835 , ABA54576 position 835 , ABA54575 position 835 , AAY54162 position 835 .
2006
CAL49454 position 835 , ABI97486 position 835 , ABG81344 position 835 , ABG81343 position 835 , ABG81342 position 835 , ABG81341 position 835 , ABG81340 position 835 , ABG76816 position 835 , ABG76815 position 835 , ABG76814 position 835 , ABG76813 position 835 , ABG76812 position 835 , ABG76811 position 835 , ABG76810 position 835 , ABG76809 position 835 , ABG76808 position 835 , ABG76807 position 835 , ABG76806 position 835 , ABG76805 position 835 , ABG76804 position 835 , ABG76803 position 835 , ABG76802 position 835 , ABG76801 position 835 , ABG76800 position 835 , ABG76799 position 835 , ABG76798 position 835 , ABG76797 position 835 , ABG76796 position 835 , ABG76795 position 835 , ABD19642 position 835 , ABD19641 position 835 , ABD19640 position 835 , ABD19513 position 835 , ABD19512 position 835 , ABD19511 position 835 , ABD19510 position 835 , ABD85083 position 835 , ABD85082 position 835 , ABD85081 position 835 , ABD85080 position 835 , ABD85078 position 835 , ABD85077 position 835 , ABD85076 position 835 , ABD85075 position 835 , ABD85074 position 835 , ABD85073 position 835 , ABD85072 position 835 , ABD85070 position 835 , ABD85069 position 835 , ABD85068 position 835 , ABD85067 position 835 , ABD85066 position 835 , ABD85065 position 835 , ABD85064 position 835 , ABD67762 position 835 , ABD67761 position 835 , ABD67760 position 835 , ABD67759 position 835 , ABD67758 position 835 , ABD67757 position 835 , ABD67756 position 835 .
2007
ABV22897 position 835 , ABU54838 position 835 , ABU52997 position 835 , ABQ52692 position 835 , CAM91200 position 835 , ABR10608 position 377 .

[000137] Sequence History by Year

HLKCRVKMEK (SEQ ID NO: 200)

All occurences of the sequence by year:

1982
ABC49717 position 575 .
1985
P06935 position 571 , AAA48498 position 571 .
1988
P14335 position 575 , BAA00176 position 575 .
1989
ABR19636 position 575 .
1993
NP_776014 position 281 , NP_041724 position 571 .

<262>

1998
AAD28624 position 550 .
1999
AAD31720 position 285 , AAF20205 position 575 , AAF26360 position 575 , AAD28623 position 550 , AAF20092 position 575 , AAG02040 position 575 , AAF18443 position 575 .
2000
ABR19638 position 575 , AAK06624 position 575 , AAG02039 position 575 , AAG02038 position 575 .
2001
AAM70028 position 285 , AAL14222 position 285 , AAL14221 position 285 , AAL14220 position 285 , AAL14219 position 285 , AAL14218 position 285 , AAL14217 position 285 , AAL14216 position 285 , AAL14215 position 285 , AAK58104 position 285 , AAK58103 position 285 , AAK58102 position 285 , AAK58101 position 285 , AAK58100 position 285 , AAK58099 position 285 , AAK58098 position 285 , AAK58097 position 285 , AAK58096 position 285 , AAK52303 position 285 , AAK52302 position 285 , AAK52301 position 285 , AAK52300 position 285 , AAK62766 position 285 , AAK62765 position 285 , AAK62764 position 285 , AAK62763 position 285 , AAK62762 position 285 , AAK62761 position 285 , AAK62760 position 285 , AAK62759 position 285 , AAK62758 position 285 , AAK62757 position 285 , AAK62756 position 285 , AAK91592 position 176 , ABR19637 position 575 , AAM81753 position 575 , AAM81752 position 575 , AAM81751 position 575 , AAM81750 position 575 , AAM81749 position 575 , AAM21944 position 198 , AAM21941 position 264 .
2002
AAO26579 position 285 , AAO26578 position 285 , AAN85090 position 575 , AAO73303 position 452 , AAO73302 position 452 , AAO73301 position 452 , AAO73300 position 452 , AAO73299 position 452 , AAO73298 position 452 , AAO73297 position 452 , AAO73296 position 452 , AAO73295 position 452 , AAL87234 position 575 , CAD60131 position 575 .
2003
AAP20887 position 575 , AAR10793 position 128 , AAR10784 position 128 , AAR17575 position 285 , AAR17574 position 285 , AAR17573 position 285 , AAR17572 position 285 , AAR17571 position 285 , AAR17570 position 285 , AAR17569 position 285 , AAR17568 position 285 , AAR17567 position 285 , AAR17566 position 285 , AAR17565 position 285 , AAR17564 position 285 , AAR17563 position 285 , AAR17562 position 285 , AAR17561 position 285 , AAR17560 position 285 , AAR17559 position 285 , AAR17558 position 285 , AAR17557 position 285 , AAR17556 position 285 , AAR17555 position 285 , AAR17554 position 285 , AAR17553 position 285 , AAR17552 position 285 , AAR17551 position 285 , AAR17550 position 285 , AAR17549 position 285 , AAR17548 position 285 , AAR17547 position 285 , AAR17546 position 285 , AAR17545 position 285 , AAR17544 position 285 , AAR17543 position 285 , AAR17542 position 285 , AAQ87608 position 194 , AAQ87607 position 194 , AAQ87606 position 58 , AAR10804 position 128 , AAR10803 position 128 , AAR10802 position 128 , AAR10801 position 128 , AAR10800 position 128 , AAR10799 position 128 , AAR10798 position 128 , AAR10797 position 128 , AAR10796 position 128 , AAR10795 position 128 , AAR10794 position 128 , AAR10792 position 128 , AAR10791 position 128 , AAR10790 position 128 , AAR10789 position 128 , AAR10788 position 128 , AAR10787 position 128 , AAR10786 position 128 , AAR10785 position 128 , AAR10783 position 128 , AAR10782 position 128 , AAR10781 position 128 , AAR10780 position 128 , AAX99361 position 575 , AAR84198 position 452 , AAQ55854 position 575 , AAR14153 position 452 , AAR84614 position 575 , AAR06948 position 452 , AAR06947 position 452 , AAR06946 position 452 , AAR06945 position 452 , AAR06944 position 452 , AAR06943 position 452 , AAR06942 position 452 , AAR06941 position 452 , AAR06940 position 452 , AAR06939 position 452 , AAR06938 position 452 , AAR06937 position 452 , AAR06936 position 452 , AAR06935 position 452 , AAR06934 position 452 , AAR06933 position 452 , AAR06932 position 452 , AAR06931 position 452 , AAQ00999 position 575 , AAQ00998 position 575 , AAP22087 position 575 , AAP22086 position 575 , AAP22089 position 575 , AAP22088 position 572 .
2004
AAT11553 position 285 , AAT11552 position 285 , AAT11551 position 285 , AAT11550 position 285 , AAT11549 position 285 , AAT11548 position 285 , AAT11547 position 285 , AAT11546 position 285 , AAT11545 position 285 , AAT11544 position 285 , AAT11543 position 285 , AAT11542 position 285 , AAT11541 position 285 , AAT11540 position 285 , AAT11539 position 285 , AAT11538 position 285 , AAT11537 position 285 , AAT11536 position 285 , AAT11535 position 285 , AAT11534 position 285 , AAS75296 position 128 , AAS75295 position 128 , AAS75294 position 128 , AAS75293 position 128 , AAS75292 position 128 , AAS75291 position 128 , AAT95390 position 575 , AAU00153 position 575 , AAV54504 position 575 , AAT02759 position 571 , ABG67747 position 575 , ABG67746 position 575 , BAD34491 position 575 , BAD34490 position 575 , BAD34489 position 575 , BAD34488 position 575 ,

<263>

ABV82765 position 575 , AAZ91684 position 575 , AAW56064 position 575 , AAW56066 position 575 , AAW56065 position 575 , AAW28871 position 575 , AAT92099 position 575 , AAT92098 position 575 , AAV52690 position 575 , AAV52689 position 575 , AAV52688 position 575 , AAV52687 position 575 , AAV68177 position 575 , AAX09982 position 575 .

2005

YP_001527880 position 285 , ABC40712 position 575 , YP_001527877 position 575 , ABB01533 position 575 , ABA62343 position 575 , AAY32590 position 452 , AAY32589 position 452 , AAY55949 position 575 , AAZ32750 position 575 , AAZ32749 position 575 , AAZ32740 position 575 , AAZ32739 position 575 , AAZ32738 position 575 , AAZ32737 position 575 , AAZ32736 position 575 , AAZ32735 position 575 , AAZ32734 position 575 , AAZ32733 position 575 , AAZ32732 position 575 , AAZ32731 position 575 , AAZ32730 position 575 , AAZ32729 position 575 , ABC49716 position 571 , ABA43046 position 452 , ABA43045 position 452 , ABA43044 position 452 , ABA43043 position 452 , ABA43042 position 452 , ABA43041 position 452 , ABA43040 position 452 , ABA43039 position 452 , ABA43038 position 452 , ABA43037 position 452 , ABA43036 position 452 , ABA43035 position 452 , ABA43034 position 452 , ABA43033 position 452 , ABA43032 position 452 , ABA43031 position 452 , ABA43030 position 452 , ABA43029 position 452 , ABA43028 position 452 , ABA43027 position 452 , ABA43026 position 452 , ABA43025 position 452 , ABA43024 position 452 , ABA43023 position 452 , ABA43022 position 452 , ABA43021 position 452 , ABA43020 position 452 , ABA43019 position 452 , ABA43018 position 452 , ABA43017 position 452 , ABA43016 position 452 , ABA43015 position 452 , ABA43014 position 452 , ABA43013 position 452 , ABA43012 position 452 , ABA43011 position 452 , ABA43010 position 452 , ABA43009 position 452 , ABA43008 position 452 , ABA43007 position 452 , ABA43006 position 452 , ABA43005 position 452 , ABA43004 position 452 , ABA43003 position 452 , ABA54595 position 575 , ABA54594 position 575 , ABA54593 position 575 , ABA54592 position 575 , ABA54591 position 575 , ABA54590 position 575 , ABA54589 position 575 , ABA54588 position 575 , ABA54587 position 575 , ABA54586 position 575 , ABA54585 position 575 , ABA54584 position 575 , ABA54583 position 575 , ABA54582 position 575 , ABA54581 position 575 , ABA54580 position 575 , ABA54579 position 575 , ABA54578 position 575 , ABA54577 position 575 , ABA54576 position 575 , ABA54575 position 575 , AAY54162 position 575 .

2006

ABI81406 position 275 , ABI81405 position 275 , ABI81404 position 275 , ABI81403 position 275 , ABI81402 position 275 , ABI81401 position 275 , ABI81400 position 275 , ABI81399 position 275 , ABI81398 position 275 , ABI81397 position 275 , ABI81396 position 275 , ABI81395 position 275 , ABI81394 position 275 , ABI81393 position 275 , ABI81392 position 275 , ABI81391 position 275 , ABI81390 position 275 , ABI81389 position 275 , ABI81388 position 275 , ABI81387 position 275 , ABI81386 position 275 , ABI81385 position 275 , ABI81384 position 275 , ABI81383 position 275 , ABI81382 position 275 , ABI81381 position 275 , ABI81380 position 275 , ABI81379 position 275 , ABI81378 position 275 , ABI81377 position 275 , ABI81376 position 275 , ABI81375 position 275 , ABI81374 position 275 , ABI81373 position 275 , ABI81372 position 275 , ABI81371 position 275 , ABI81370 position 275 , ABI81369 position 275 , ABI81368 position 275 , ABI81367 position 275 , ABI81366 position 275 , ABI81365 position 275 , ABI81364 position 275 , ABI81363 position 275 , ABI81362 position 275 , ABI81361 position 275 , ABI81360 position 275 , ABI81359 position 275 , ABI81358 position 275 , ABI81357 position 275 , ABI81356 position 275 , ABI81355 position 275 , ABI81354 position 275 , ABI81353 position 275 , ABI81351 position 275 , ABI81350 position 275 , ABI81349 position 275 , ABI81348 position 275 , ABI81347 position 275 , ABI81346 position 275 , ABI81345 position 275 , ABI81344 position 275 , ABI81343 position 275 , ABI81342 position 275 , ABI81341 position 275 , ABI81340 position 275 , ABI81339 position 275 , ABI81338 position 275 , ABI81337 position 275 , ABI81336 position 275 , ABI81335 position 275 , ABI81334 position 275 , ABI81333 position 275 , ABI81332 position 275 , ABI81331 position 275 , ABI81330 position 275 , ABI81329 position 275 , ABI81328 position 275 , ABI81327 position 275 , ABI81326 position 275 , ABI81325 position 275 , ABI81324 position 275 , ABI81323 position 275 , ABI81322 position 275 , ABI81321 position 275 , ABI81320 position 275 , ABI81319 position 275 , ABI81318 position 275 , ABI81317 position 275 , ABI81316 position 275 , ABI81315 position 275 , ABI81314 position 275 , ABI81313 position 275 , ABI81312 position 275 , ABI81311 position 275 , ABI81310 position 275 , ABI81309 position 275 , ABI81308 position 275 , ABI81307 position 275 , ABI81306 position 275 , ABI81305 position 275 , ABI81304 position 275 , ABI81303 position 275 , ABI81302 position 275 , ABI81301 position 275 , ABI81300 position 275 , ABI81299 position 275 , ABI81298 position 275 , ABI81297 position 275 , ABI81296 position 275 , ABI81295 position 275 , ABI81294 position 275 , ABI81293 position 275 , ABI81292 position 275 , ABI81291 position 275 , ABI81290 position 275 ,

<264>

ABI81289 position 275 , ABI81288 position 275 , ABI81287 position 275 , ABI81286 position 275 , ABI81285 position 275 , ABI81284 position 275 , ABI81283 position 275 , ABI81282 position 275 , ABI81281 position 275 , ABI81280 position 275 , ABI81279 position 275 , ABI81278 position 275 , ABI81277 position 275 , ABI81276 position 275 , ABI81275 position 275 , ABI81274 position 275 , ABI81273 position 275 , ABI81272 position 275 , ABI81271 position 275 , ABI81270 position 275 , ABI81269 position 275 , ABI81268 position 275 , ABI81267 position 275 , ABI81266 position 275 , ABI81265 position 275 , ABI81264 position 275 , ABI81263 position 275 , ABI81262 position 275 , ABI81261 position 275 , ABI81260 position 275 , ABI81259 position 275 , ABI81258 position 275 , ABI81257 position 275 , ABI81256 position 275 , ABI81255 position 275 , ABI81254 position 275 , ABI81253 position 275 , ABI81252 position 275 , ABI81251 position 275 , ABI81250 position 275 , ABI81249 position 275 , ABI81248 position 275 , ABI81247 position 275 , ABI81246 position 275 , ABI81245 position 275 , ABI81244 position 275 , ABI81243 position 275 , ABI81242 position 275 , ABI81241 position 275 , ABI81240 position 275 , ABI81239 position 275 , ABI81238 position 275 , ABI81237 position 275 , ABI81236 position 275 , ABI81235 position 275 , ABI81234 position 275 , ABI81233 position 275 , ABI81232 position 275 , ABI81231 position 275 , ABI81230 position 275 , ABI81229 position 275 , ABI81228 position 275 , ABJ90133 position 309 , ABJ90132 position 309 , ABJ90131 position 309 , ABJ90130 position 309 , ABJ90129 position 309 , ABJ90128 position 309 , ABJ90127 position 309 , ABJ90126 position 309 , ABJ90125 position 309 , ABJ90124 position 309 , ABJ90123 position 309 , ABJ90122 position 309 , ABJ90121 position 309 , ABJ90120 position 309 , ABJ90119 position 309 , ABJ90118 position 309 , ABJ90117 position 309 , ABJ90116 position 309 , ABJ90115 position 309 , ABJ90114 position 309 , ABJ90113 position 309 , ABJ90112 position 309 , ABJ90111 position 309 , ABJ90110 position 309 , ABJ90109 position 309 , ABJ90108 position 309 , ABJ90107 position 309 , ABJ90106 position 309 , ABJ90105 position 309 , ABJ90104 position 309 , ABJ90103 position 309 , ABJ90102 position 309 , ABJ90101 position 309 , ABJ90100 position 309 , ABJ90099 position 309 , ABJ90098 position 309 , ABJ90097 position 309 , ABJ90096 position 309 , ABJ90095 position 309 , ABJ90094 position 309 , ABJ90093 position 309 , ABJ90092 position 309 , ABJ90091 position 309 , ABJ90090 position 309 , ABJ90088 position 309 , ABJ90087 position 309 , ABJ90086 position 309 , ABJ90085 position 309 , ABJ90084 position 309 , ABJ90083 position 309 , ABJ90082 position 309 , ABJ90081 position 309 , ABJ90080 position 309 , ABJ90079 position 309 , ABJ90078 position 309 , ABJ90077 position 309 , ABJ90076 position 309 , ABJ90075 position 309 , ABJ90074 position 309 , ABJ90073 position 309 , ABJ90072 position 309 , ABJ90071 position 309 , ABJ90070 position 309 , ABJ90069 position 309 , ABJ90068 position 309 , ABJ90067 position 309 , ABJ90066 position 309 , CAL49454 position 575 , ABI97486 position 575 , ABG36517 position 452 , ABG81344 position 575 , ABG81343 position 575 , ABG81342 position 575 , ABG81341 position 575 , ABG81340 position 575 , ABG76816 position 575 , ABG76815 position 575 , ABG76814 position 575 , ABG76813 position 575 , ABG76812 position 575 , ABG76811 position 575 , ABG76810 position 575 , ABG76809 position 575 , ABG76808 position 575 , ABG76807 position 575 , ABG76806 position 575 , ABG76805 position 575 , ABG76804 position 575 , ABG76803 position 575 , ABG76802 position 575 , ABG76801 position 575 , ABG76800 position 575 , ABG76799 position 575 , ABG76798 position 575 , ABG76797 position 575 , ABG76796 position 575 , ABG76795 position 575 , ABI26622 position 575 , ABI26621 position 575 , ABD19642 position 575 , ABD19641 position 575 , ABD19640 position 575 , ABD19513 position 575 , ABD19512 position 575 , ABD19511 position 575 , ABD19510 position 575 , ABD85083 position 575 , ABD85082 position 575 , ABD85081 position 575 , ABD85080 position 575 , ABD85078 position 575 , ABD85077 position 575 , ABD85076 position 575 , ABD85075 position 575 , ABD85074 position 575 , ABD85073 position 575 , ABD85072 position 575 , ABD85070 position 575 , ABD85069 position 575 , ABD85068 position 575 , ABD85067 position 575 , ABD85066 position 575 , ABD85065 position 575 , ABD85064 position 575 , ABD67762 position 575 , ABD67761 position 575 , ABD67760 position 575 , ABD67759 position 575 , ABD67758 position 575 , ABD67757 position 575 , ABD67756 position 575 , CAM90885 position 285 , CAM90884 position 285 .

2007

ABR19639 position 575 , ABV22897 position 575 , ABU54838 position 575 , ABU52997 position 575 , ABQ52692 position 575 , ABO69610 position 452 , ABO69609 position 452 , ABO69608 position 452 , ABO69607 position 452 , ABO69606 position 452 , ABO69605 position 452 , ABO69604 position 452 , ABO69603 position 452 , ABO69602 position 452 , ABO69601 position 452 , ABO69600 position 452 , ABO69599 position 452 , ABO69598 position 452 , ABO69597 position 452 , ABO69596 position 452 , ABO69595 position 452 , ABO69594 position 452 , ABO69593 position 452 , ABO69592 position 452 , ABU41789 position 575 , CAM91200 position 575 .

<265> 2008

ABZ10682 position 285 , ABZ10681 position 285 , ABZ10680 position 285 , ABZ10679 position 285 , ABZ10678 position 285 .

[000138] Sequence History by Year

KLTSGHLK (SEQ ID NO: 201)

All occurences of the sequence by year:

1982
ABC49717 position 570 .
1985
P06935 position 566 , AAA48498 position 566 .
1988
P14335 position 570 , BAA00176 position 570 .
1989
ABR19636 position 570 .
1993
NP_776014 position 276 , NP_041724 position 566 .
1998
AAD28624 position 545 , AAW81711 position 570 .
1999
AAD31720 position 280 , AAF20205 position 570 , AAF26360 position 570 , AAD28623 position 545 , AAF20092 position 570 , AAG02040 position 570 , AAF18443 position 570 .
2000
ABR19638 position 570 , AAK06624 position 570 , AAG02039 position 570 , AAG02038 position 570 .
2001
AAM70028 position 280 , AAL14222 position 280 , AAL14221 position 280 , AAL14220 position 280 , AAL14219 position 280 , AAL14218 position 280 , AAL14217 position 280 , AAL14216 position 280 , AAL14215 position 280 , AAK58104 position 280 , AAK58103 position 280 , AAK58102 position 280 , AAK58101 position 280 , AAK58100 position 280 , AAK58099 position 280 , AAK58098 position 280 , AAK58097 position 280 , AAK58096 position 280 , AAK52303 position 280 , AAK52302 position 280 , AAK52301 position 280 , AAK52300 position 280 , AAK62766 position 280 , AAK62765 position 280 , AAK62764 position 280 , AAK62763 position 280 , AAK62762 position 280 , AAK62761 position 280 , AAK62760 position 280 , AAK62759 position 280 , AAK62758 position 280 , AAK62757 position 280 , AAK62756 position 280 , AAK91592 position 171 , ABR19637 position 570 , AAM81753 position 570 , AAM81752 position 570 , AAM81751 position 570 , AAM81750 position 570 , AAM81749 position 570 , AAM21944 position 193 , AAM21941 position 259 .
2002
AAO26579 position 280 , AAO26578 position 280 , AAN77484 position 129 , AAN85090 position 570 , AAO73303 position 447 , AAO73302 position 447 , AAO73301 position 447 , AAO73300 position 447 , AAO73299 position 447 , AAO73298 position 447 , AAO73297 position 447 , AAO73296 position 447 , AAO73295 position 447 , AAL87234 position 570 , CAD60131 position 570 .
2003
AAP20887 position 570 , AAR10793 position 123 , AAR10784 position 123 , AAR17575 position 280 , AAR17574 position 280 , AAR17573 position 280 , AAR17572 position 280 , AAR17571 position 280 , AAR17570 position 280 , AAR17569 position 280 , AAR17568 position 280 , AAR17567 position 280 , AAR17566 position 280 , AAR17565 position 280 , AAR17564 position 280 , AAR17563 position 280 , AAR17562 position 280 , AAR17561 position 280 , AAR17560 position 280 , AAR17559 position 280 , AAR17558 position 280 , AAR17557 position 280 , AAR17556 position 280 , AAR17555 position 280 , AAR17554 position 280 , AAR17553 position 280 , AAR17552 position 280 , AAR17551 position 280 , AAR17550 position 280 , AAR17549 position 280 , AAR17548 position 280 , AAR17547 position 280 , AAR17546 position 280 , AAR17545 position 280 , AAR17544 position 280 , AAR17543 position 280 , AAR17542 position 280 , AAQ87608 position 189 , AAQ87607 position 189 , AAQ87606 position 53 , AAR10804 position 123 , AAR10803 position 123 , AAR10802 position 123 , AAR10801 position 123 , AAR10800 position 123 , AAR10799 position 123 , AAR10798 position 123 , AAR10797 position 123 , AAR10796 position 123 , AAR10795 position 123 , AAR10794 position 123 , AAR10792 position 123 , AAR10791 position 123 , AAR10790 position 123 , AAR10789 position 123 , AAR10788 position 123 , AAR10787 position 123 , AAR10786 position 123 , AAR10785 position 123 , AAR10783 position 123 , AAR10782 position 123 , AAR10781 position 123 , AAR10780 position 123 , AAX99361 position 570 ,

<266>

AAR84198 position 447 , AAQ55854 position 570 , AAR14153 position 447 , AAR84614 position 570 , AAR06948 position 447 , AAR06947 position 447 , AAR06946 position 447 , AAR06945 position 447 , AAR06944 position 447 , AAR06943 position 447 , AAR06942 position 447 , AAR06941 position 447 , AAR06940 position 447 , AAR06939 position 447 , AAR06938 position 447 , AAR06937 position 447 , AAR06936 position 447 , AAR06935 position 447 , AAR06934 position 447 , AAR06933 position 447 , AAR06932 position 447 , AAR06931 position 447 , AAQ00999 position 570 , AAQ00998 position 570 , AAP22087 position 570 , AAP22086 position 570 , AAP22089 position 570 .

2004

AAT11553 position 280 , AAT11552 position 280 , AAT11551 position 280 , AAT11550 position 280 , AAT11549 position 280 , AAT11548 position 280 , AAT11547 position 280 , AAT11546 position 280 , AAT11545 position 280 , AAT11544 position 280 , AAT11543 position 280 , AAT11542 position 280 , AAT11541 position 280 , AAT11540 position 280 , AAT11539 position 280 , AAT11538 position 280 , AAT11537 position 280 , AAT11536 position 280 , AAT11535 position 280 , AAT11534 position 280 , AAS75296 position 123 , AAS75295 position 123 , AAS75294 position 123 , AAS75293 position 123 , AAS75292 position 123 , AAS75291 position 123 , AAT95390 position 570 , AAU00153 position 570 , AAV54504 position 570 , AAT02759 position 566 , ABG67747 position 570 , ABG67746 position 570 , BAD34491 position 570 , BAD34490 position 570 , BAD34489 position 570 , BAD34488 position 570 , ARV82765 position 570 , AAZ91684 position 570 , AAW56064 position 570 , AAW56066 position 570 , AAW56065 position 570 , AAW28871 position 570 , AAT92099 position 570 , AAT92098 position 570 , AAV52690 position 570 , AAV52689 position 570 , AAV52688 position 570 , AAV52687 position 570 , AAV68177 position 570 , AAX09982 position 570 .

2005

YP_001527880 position 280 , ABC40712 position 570 , YP_001527877 position 570 , ABB01533 position 570 , ABA62343 position 570 , AAY32590 position 447 , AAY32589 position 447 , AAY55949 position 570 , AAZ32750 position 570 , AAZ32749 position 570 , AAZ32748 position 570 , AAZ32747 position 570 , AAZ32746 position 570 , AAZ32745 position 570 , AAZ32744 position 570 , AAZ32743 position 570 , AAZ32742 position 570 , AAZ32741 position 570 , AAZ32740 position 570 , AAZ32739 position 570 , AAZ32738 position 570 , AAZ32737 position 570 , AAZ32736 position 570 , AAZ32735 position 570 , AAZ32734 position 570 , AAZ32733 position 570 , AAZ32732 position 570 , AAZ32731 position 570 , AAZ32730 position 570 , AAZ32729 position 570 , ABC49716 position 566 , ABA43046 position 447 , ABA43045 position 447 , ABA43044 position 447 , ABA43043 position 447 , ABA43042 position 447 , ABA43041 position 447 , ABA43040 position 447 , ABA43039 position 447 , ABA43038 position 447 , ABA43037 position 447 , ABA43036 position 447 , ABA43035 position 447 , ABA43034 position 447 , ABA43033 position 447 , ABA43032 position 447 , ABA43031 position 447 , ABA43030 position 447 , ABA43029 position 447 , ABA43028 position 447 , ABA43027 position 447 , ABA43026 position 447 , ABA43025 position 447 , ABA43024 position 447 , ABA43023 position 447 , ABA43022 position 447 , ABA43021 position 447 , ABA43020 position 447 , ABA43019 position 447 , ABA43018 position 447 , ABA43017 position 447 , ABA43016 position 447 , ABA43015 position 447 , ABA43014 position 447 , ABA43013 position 447 , ABA43012 position 447 , ABA43011 position 447 , ABA43010 position 447 , ABA43009 position 447 , ABA43008 position 447 , ABA43007 position 447 , ABA43006 position 447 , ABA43005 position 447 , ABA43004 position 447 , ABA43003 position 447 , ABA54595 position 570 , ABA54594 position 570 , ABA54593 position 570 , ABA54592 position 570 , ABA54591 position 570 , ABA54590 position 570 , ABA54589 position 570 , ABA54588 position 570 , ABA54587 position 570 , ABA54586 position 570 , ABA54585 position 570 , ABA54584 position 570 , ABA54583 position 570 , ABA54582 position 570 , ABA54581 position 570 , ABA54580 position 570 , ABA54579 position 570 , ABA54578 position 570 , ABA54577 position 570 , ABA54576 position 570 , ABA54575 position 570 , AAY54162 position 570 .

2006

ABI81406 position 270 , ABI81405 position 270 , ABI81404 position 270 , ABI81403 position 270 , ABI81402 position 270 , ABI81401 position 270 , ABI81400 position 270 , ABI81399 position 270 , ABI81398 position 270 , ABI81397 position 270 , ABI81396 position 270 , ABI81395 position 270 , ABI81394 position 270 , ABI81393 position 270 , ABI81392 position 270 , ABI81391 position 270 , ABI81390 position 270 , ABI81389 position 270 , ABI81388 position 270 , ABI81387 position 270 , ABI81386 position 270 , ABI81385 position 270 , ABI81384 position 270 , ABI81383 position 270 , ABI81382 position 270 , ABI81381 position 270 , ABI81380 position 270 , ABI81379 position 270 , ABI81378 position 270 , ABI81377 position 270 , ABI81376 position 270 , ABI81375 position 270 , ABI81374 position 270 , ABI81373 position 270 , ABI81372 position 270 , ABI81371 position 270 , ABI81370 position 270 , ABI81369 position 270 , ABI81368 position 270 , ABI81367 position 270 .

<267>

ABI81366 position 270 , ABI81365 position 270 , ABI81364 position 270 , ABI81363 position 270 ,
ABI81362 position 270 , ABI81361 position 270 , ABI81360 position 270 , ABI81359 position 270 ,
ABI81358 position 270 , ABI81357 position 270 , ABI81356 position 270 , ABI81355 position 270 ,
ABI81354 position 270 , ABI81353 position 270 , ABI81351 position 270 , ABI81350 position 270 ,
ABI81349 position 270 , ABI81348 position 270 , ABI81347 position 270 , ABI81346 position 270 ,
ABI81345 position 270 , ABI81344 position 270 , ABI81343 position 270 , ABI81342 position 270 ,
ABI81341 position 270 , ABI81340 position 270 , ABI81339 position 270 , ABI81338 position 270 ,
ABI81337 position 270 , ABI81336 position 270 , ABI81335 position 270 , ABI81334 position 270 ,
ABI81333 position 270 , ABI81332 position 270 , ABI81331 position 270 , ABI81330 position 270 ,
ABI81329 position 270 , ABI81328 position 270 , ABI81327 position 270 , ABI81326 position 270 ,
ABI81325 position 270 , ABI81324 position 270 , ABI81323 position 270 , ABI81322 position 270 ,
ABI81321 position 270 , ABI81320 position 270 , ABI81319 position 270 , ABI81318 position 270 ,
ABI81317 position 270 , ABI81316 position 270 , ABI81315 position 270 , ABI81314 position 270 ,
ABI81313 position 270 , ABI81312 position 270 , ABI81311 position 270 , ABI81310 position 270 ,
ABI81309 position 270 , ABI81308 position 270 , ABI81307 position 270 , ABI81306 position 270 ,
ABI81305 position 270 , ABI81304 position 270 , ABI81303 position 270 , ABI81302 position 270 ,
ABI81301 position 270 , ABI81300 position 270 , ABI81299 position 270 , ABI81298 position 270 ,
ABI81297 position 270 , ABI81296 position 270 , ABI81295 position 270 , ABI81294 position 270 ,
ABI81293 position 270 , ABI81292 position 270 , ABI81291 position 270 , ABI81290 position 270 ,
ABI81289 position 270 , ABI81288 position 270 , ABI81287 position 270 , ABI81286 position 270 ,
ABI81285 position 270 , ABI81284 position 270 , ABI81283 position 270 , ABI81282 position 270 ,
ABI81281 position 270 , ABI81280 position 270 , ABI81279 position 270 , ABI81278 position 270 ,
ABI81277 position 270 , ABI81276 position 270 , ABI81275 position 270 , ABI81274 position 270 ,
ABI81273 position 270 , ABI81272 position 270 , ABI81271 position 270 , ABI81270 position 270 ,
ABI81269 position 270 , ABI81268 position 270 , ABI81267 position 270 , ABI81266 position 270 ,
ABI81265 position 270 , ABI81264 position 270 , ABI81263 position 270 , ABI81262 position 270 ,
ABI81261 position 270 , ABI81260 position 270 , ABI81259 position 270 , ABI81258 position 270 ,
ABI81257 position 270 , ABI81256 position 270 , ABI81255 position 270 , ABI81254 position 270 ,
ABI81253 position 270 , ABI81252 position 270 , ABI81251 position 270 , ABI81250 position 270 ,
ABI81249 position 270 , ABI81248 position 270 , ABI81247 position 270 , ABI81246 position 270 ,
ABI81245 position 270 , ABI81244 position 270 , ABI81243 position 270 , ABI81242 position 270 ,
ABI81241 position 270 , ABI81240 position 270 , ABI81239 position 270 , ABI81238 position 270 ,
ABI81237 position 270 , ABI81236 position 270 , ABI81235 position 270 , ABI81234 position 270 ,
ABI81233 position 270 , ABI81232 position 270 , ABI81231 position 270 , ABI81230 position 270 ,
ABI81229 position 270 , ABI81228 position 270 , ABJ90133 position 304 , ABJ90132 position 304 ,
ABJ90131 position 304 , ABJ90130 position 304 , ABJ90129 position 304 , ABJ90128 position 304 ,
ABJ90127 position 304 , ABJ90126 position 304 , ABJ90125 position 304 , ABJ90124 position 304 ,
ABJ90123 position 304 , ABJ90122 position 304 , ABJ90121 position 304 , ABJ90120 position 304 ,
ABJ90119 position 304 , ABJ90118 position 304 , ABJ90117 position 304 , ABJ90116 position 304 ,
ABJ90115 position 304 , ABJ90114 position 304 , ABJ90113 position 304 , ABJ90112 position 304 ,
ABJ90111 position 304 , ABJ90110 position 304 , ABJ90109 position 304 , ABJ90108 position 304 ,
ABJ90107 position 304 , ABJ90106 position 304 , ABJ90105 position 304 , ABJ90104 position 304 ,
ABJ90103 position 304 , ABJ90102 position 304 , ABJ90101 position 304 , ABJ90100 position 304 ,
ABJ90099 position 304 , ABJ90098 position 304 , ABJ90097 position 304 , ABJ90096 position 304 ,
ABJ90095 position 304 , ABJ90094 position 304 , ABJ90093 position 304 , ABJ90092 position 304 ,
ABJ90091 position 304 , ABJ90090 position 304 , ABJ90089 position 304 , ABJ90088 position 304 ,
ABJ90087 position 304 , ABJ90086 position 304 , ABJ90085 position 304 , ABJ90084 position 304 ,
ABJ90083 position 304 , ABJ90082 position 304 , ABJ90081 position 304 , ABJ90080 position 304 ,
ABJ90079 position 304 , ABJ90078 position 304 , ABJ90077 position 304 , ABJ90076 position 304 ,
ABJ90075 position 304 , ABJ90074 position 304 , ABJ90073 position 304 , ABJ90072 position 304 ,
ABJ90071 position 304 , ABJ90070 position 304 , ABJ90069 position 304 , ABJ90068 position 304 ,
ABJ90067 position 304 , ABJ90066 position 304 , CAL49454 position 570 , ABI97486 position 570 ,
ABG36517 position 447 , ABGi81344 position 570 , ABG81343 position 570 , ABG81342 position 570 ,
ABG81341 position 570 , ABGi81340 position 570 , ABGi76816 position 570 , ABGi76815 position 570 ,
ABGi76814 position 570 , ABGi76813 position 570 , ABGi76812 position 570 , ABGi76811 position 570 ,
ABG76810 position 570 , ABGi76809 position 570 , ABG76808 position 570 , ABGi76807 position 570 ,
ABG76806 position 570 , ABGi76805 position 570 , ABG76804 position 570 , ABGi76803 position 570 ,
ABGi76802 position 570 , ABGi76801 position 570 , ABGi76800 position 570 , ABGi76799 position 570 ,

<268>

ABG76798 position 570 , ABG76797 position 570 , ABG76796 position 570 , ABG76795 position 570 , ABI26622 position 570 , ABI26621 position 570 , ABD19642 position 570 , ABD19641 position 570 , ABD19640 position 570 , ABD19513 position 570 , ABD19512 position 570 , ABD19511 position 570 , ABD19510 position 570 , ABD85083 position 570 , ABD85082 position 570 , ABD85081 position 570 , ABD85080 position 570 , ABD85078 position 570 , ABD85077 position 570 , ABD85076 position 570 , ABD85075 position 570 , ABD85074 position 570 , ABD85073 position 570 , ABD85072 position 570 , ABD85070 position 570 , ABD85069 position 570 , ABD85068 position 570 , ABD85067 position 570 , ABD85066 position 570 , ABD85065 position 570 , ABD85064 position 570 , ABD67762 position 570 , ABD67761 position 570 , ABD67760 position 570 , ABD67759 position 570 , ABD67758 position 570 , ABD67757 position 570 , ABD67756 position 570 , CAM90885 position 280 , CAM90884 position 280 .
2007
ABR19639 position 570 , ABV22897 position 570 , ABU54838 position 570 , ABU52997 position 570 , ABQ52692 position 570 , ABO69610 position 447 , ABO69609 position 447 , ABO69608 position 447 , ABO69607 position 447 , ABO69606 position 447 , ABO69605 position 447 , ABO69604 position 447 , ABO69603 position 447 , ABO69602 position 447 , ABO69601 position 447 , ABO69600 position 447 , ABO69599 position 447 , ABO69598 position 447 , ABO69597 position 447 , ABO69596 position 447 , ABO69595 position 447 , ABO69594 position 447 , ABO69593 position 447 , ABO69592 position 447 , ABU41789 position 570 , CAM91200 position 570 .
2008
ABZ10682 position 280 , ABZ10681 position 280 , ABZ10680 position 280 , ABZ10679 position 280 , ABZ10678 position 280 .

<269>

<270> 좀더 최근에 출현-1998년에 출현한 WNV 레플리킨

<271> 년도별 서열 기록

<272> HNDKRADPAFVCK (서열번호: 202)

<273> 년도별 모든 발생 서열:

<274> 1998

<275> AAD28624 position 346 .

<276> 2000

<277> AAG02039 position 371 .

<278> 2001

<279> AAL87748 position 346 , AAL87746 position 346 .

<280> 2003

<281> AAR84614 position 371 .

<282> 2008년 4월 23일자로 만든, 총 87000바이트의 475764-seqlisting.txt 파일로 저장된 서열 리스트를 참고자료로 전문 첨부한다.

도면의 간단한 설명

<144> 도 1은 15일의 시험 기간에 걸쳐 타우라 증후군 바이러스를 접종받은 새우(*Penaeus vannamei*)의 생존 비율을 도시한다. 도 1a는 타우라 증후군 바이러스(TSV)로부터의 레플리킨 서열을 포함하는 백신 접종을 받은 새우를 도시한다. 도 1b는 백신 접종을 받지 않은 새우(대조군)를 도시한다. 도 1의 데이터는 하기 실시예 2에서 설정된 시험을 반영한다. 도 1a는 대조군과 함께 동일한 15일 기간에 걸쳐 실시한 5가지 각 시험을 도시한다. 도 1b는 동일한 15일 기간에 걸친 세 가지 대조군 시험을 도시한다. 총 6회 시험에서 한 개를 뺀 후(그 이유는 하기 실시예 2에서 설명됨), 백신접종을 받은 새우의 누적 생존율은 59%이다(도 1a). 백신접종을 받지 않은 새우는 25%의 누적 생존율을 보인다(도 1b). 백신 접종을 받은 새우의 누적 생존율은 백신 접종을 받지 않은 새우보다 훨씬 높다. 이와 같은 데이터는 레플리킨 서열로 백신 접종하면 TSV 감염으로부터 보호된다는 것을 말한다. 백신 접종 후 TSV에 대항한 관련 생존율은 45%였다.

<145> 도 2에서는 타우라 증후군 바이러스(TSV)로 미리 접종을 받고(만성적으로 감염됨), T1 백신, T2 저해된 또는 "차단된" 백신 또는 무-백신(대조군)으로 처리후 TSV로 두 번째로 접종을 받은 새우(*Penaeus vannamei*)의 15일 누적 생존율을 도시한다. TSV로 기존에 접종을 받지 않은(만성적 감염이 없음) 새우를 대조군으로 하는 추가 연구를 도시한다. 이 추가 대조군은 백신으로 처리되지 않았다. T1-백신 접종을 받은 새우에서, 13일까지 죽은 것이 없었다. 이 집단에서 TSV에 노출 후 15일에 91% 생존율을 나타내었다. 저해된-백신 T2를 제공받은 새우

집단에서 2일 째에 첫 죽음이 관찰되었다. 이 집단은 60% 생존율을 보였다. 기존에 TSV 접종을 받고, 백신접종되지 않은 대조군에서, 10일째에 첫 사망이 발생되었고, 이 집단의 생존율은 75%였다. 기존에 타우라 증후군 바이러스(TSV)로 접종을 받지 않은 추가 대조군의 경우, 누적 생존율이 25%였다. 이와 같은 결과로부터, TSV에 만성적으로 감염된 새우는 TSV로 재 접종을 받을 경우, 훨씬 높은 생존율(60-91%)을 보였다. 특히, T1-백신접종된 *P. vannamei* 는 최대 생존율과 최저 수준의 바이러스 로드를 가졌다. TSV로 접종을 받은 SPF *P. vannamei* 의 생존율은 25%였다. 하기 실시예 3에서 도 2의 시험이 설명된다.

<146> 도 3은 벨리즈, 타이완, 하와이 및 베네수엘라에서 각각 수거한 타우라 증후군 바이러스(TSV) 분리체의 레플리킨 농도와 1일, 2일, 및 3일에 각 TSV 분리체로 접종을 받은 리토페나우스 반나메이(*Litopenaeus vannamei*) 새우에서 50% 치사율에 도달하는 평균 일 수 사이에 직접적 연속성 상관관계를 도시한다. 각 분리체에 레플리킨 농도간에 통계학적 차이는 $p<0.001$ 수준에서 유의적이다. 도 3에서 도시되는 데이터는 하기 실시예 1에서 설명된다.

<147> 도 4는 벨리즈, 타이완, 하와이 및 베네수엘라에서 각각 수거한 타우라 증후군 바이러스(TSV) 분리체의 레플리킨 농도와 각 TSV 분리체로 접종을 받은 후 15일에 리토페나우스 반나메이(*Litopenaeus vannamei*) 새우의 평균 누적 생존율간에 직접적 연속성 상관관계를 도시한다. 각 분리체에 레플리킨 농도간에 통계학적 차이는 $p<0.001$ 수준에서 유의적이다. 도 4에서 도시되는 데이터는 하기 실시예 1에서 설명된다.

<148> 도 5에서는 15일(15일전에 100% 치사가 발생하지 않는 경우)에 걸쳐 4가지 상이한 타우라 증후군 바이러스 분리체로 접종을 받은 리토페나우스 반나메이(*Litopenaeus vannamei*) 새우의 누적 생존율과 각 분리체의 오픈 리딩 프레임1(ORF1)의 레플리킨 농도 사이에 관계를 도시한다. 벨리즈, 타이완, 하와이 및 베네수엘라에서 수거한 각각 TSV 분리체의 게놈의 ORF1의 해독된 아미노산 서열을 레플리킨 농도에 대해 분석하였다. 레플리킨 농도는 벨리즈 분리체의 경우, 3.5; 타이완 분리체의 경우, 3.4; 하와이 분리체의 경우, 3.3; 및 베네수엘라 분리체의 경우, 3.0이었다. 그래프 A에서는 벨리즈 TSV 분리체로 접종을 받은 새우의 세 가지 시험에서 관측된 생존율을 설명한다. 한 시험에서, 전체 치사율이 6일째에 관측되었다. 다른 시험들에서, 전체 치사율이 11일에 관찰되었다. 그래프 B, C, D는 15일에 걸쳐 세 가지 시험 각각에서 타이완, 하와이 및 베네수엘라에서 수거한 각각 TSV 분리체로 접종을 받은 새우에서 관찰된 생존율을 도시한다. 타이완 분리체의 경우 15일에 80%의 평균 치사율이 관찰되었다. 하와이 분리체의 경우 15일에 78.3%의 평균 치사율이 관찰되었다. 베네수엘라 분리체의 경우 15일에 58.3%의 평균 치사율이 관찰되었다. 도 4에서 도시되는 데이터는 하기 실시예 1에서 설명된다.

<149> 도 6에서는 타우라 증후군 바이러스의 게놈에서 증가된 레플리킨 농도와 2000년 및 2007년에서 새우에서 바이러스 발병간에 상관관계를 도시한다. 발명자들은 www.pubmed.com에서 이용할 수 있는 공개적으로 이용가능한 타우라 증후군 바이러스 펩티드 서열을 평균 레플리킨 농도에 대해 분석하였다. 도 6은 각 년도의 평균 레플리킨 농도와 타우라 증후군 바이러스의 심각한 발병 일자를 비교한 그래프이다(표준 편차와 함께). 각 그래프에 반영된 레플리킨 농도는 하기 표 13에서 볼 수 있다. 2000년과 2007년에 질환이 심각하게 발병된 것으로 기록되어 있다. 그래프로부터, 레플리킨의 농도가 증가된 후 바이러스 발병되었다는 것을 관찰할 수 있을 것이다. 2000년에, TSV는 레플리킨 농도가 2.7이었다. 2001년과 2004년 사이에, TSV는 0.6정도로 낮은 평균 레플리킨 농도를 가졌고, 확인된 레플리킨 스캐폴드가 사라졌다. 2005년에, 리신 및 히스트딘이 증가된, 레플리킨 스캐폴드가 다시 나타났고, 레플리킨 농도도 1.8까지 증가된 후, 2006-2007년에 TSV 발생의 증가가 이어졌다(*Replikin Scaffold*s in Example 5 for TSV in 2000 and 2005 참고).

<150> 도 7은 West Nile 바이러스의 외피 단백질의 100개 아미노산당 매년 레플리킨 농도(레플리킨 카운트)와, 미국 주 전체에 근거하여 질병 통제 센터(CDC)가 보고한 미국에서 년간 사람 케이스 수 사이에 상관관계를 도시함으로써 매년 사람의 치사률 및 West Nile 바이러스 레플리킨의 주기적 생산을 도시한다(레플리킨 카운트 평균은 나타낸 표준 편차를 가진 검정색 막대로 설명된다). 외피 단백질의 레플리킨 카운트의 평균의 표준 편차가 2000년과 2001년 사이에 급격히 증가된 것으로 나타났다(통계학적 유의성 $p<0.001$). 바이러스 집단의 레플리킨 카운트의 평균으로부터 표준 편차가 이와 같이 변화된 것은 인플루엔자 바이러스 (인플루엔자 바이러스는 West Nile 바이러스와는 상당히 다른 바이러스 패밀리로 분류된다)의 모든 공통 균주에서 레플리킨 카운트의 신속한 복제와 확장을 암시하는 것으로 관찰되었다. 인플루엔자에서, 레플리킨 카운트의 두드러진 통계학적 변화가 바이러스 발병에 선행하여 관찰되었다.

<151> West Nile 바이러스에서 2000년부터 2003년까지 관찰된 평균 레플리킨 카운트의 증가는 CDC에 의해 독립적으로 기록 및 공개된 West Nile 바이러스(WNV)의 사람에 발병 수에 있어서 증가보다 선행한다. 치사율에 대한 레플리킨 카운트의 동일한 상세한 상관관계가 인플루엔자 균주, 예를 들면, 사람 치사율에 대한 H5N1 (도 8 참고),

말 치사율에 대한 H3N8 말(equine) 뇌염(도 12 참고), 사람 치사율에 대한 트립파노좀 *Plasmodium falciparum* (말라리아) (도 9 참고), 및 타우라 증후군 바이러스에 감염된 새우에서 치사율(도 3-5 참고)에서 나타났다. 이와 같은 상관관계는 몇 가지 종, 즉, 갑각류, 말, 및 사람에서 이미 도시되었으며, 레플리킨 서열이 식물, 무척추동물, 척추동물, 프로토조아(트리파노좀과 같은), 박테리아(탄저병과 같은) 및 바이러스(예를 들면, 미국 특허. 7,176,275 및 7,189,800 참고)에서 신속한 복제와 연관이 있기 때문에, 치사율에 대한 레플리킨 카운트의 관련성은 광범위하게 분포된 일반적 법칙으로 보인다.

<152> 도 7의 데이터는 2004년 및 다시 2005년에, 레플리킨 카운트와 WNV의 사람의 경우 모두에서 개수의 감소가 있었다는 것을 추가적으로 도시한다. 2006년, 레플리킨 카운트의 증가에 이어, 2007년 사람의 경우(치사율) 수가 증가되었다. 따라서, 도 7에서는 레플리킨 농도(레플리킨 카운트)의 두 가지 사이클과 WNV 사람 치사율을 변화시키는 두 가지 사이클을 설명한다. 2000-2003년과 2004-2008년 사이에 두 사이클(바이러스 레플리킨 사이클)이 도 7에서 연관된 것으로 관찰된다. H1N1 과 H3N2의 기존 인플루엔자 바이러스에서 레플리킨 카운트에 사이클이 관찰되었다(예를 들면, 도 11 참고). 이 상관관계는 인플루엔자보다 WNV 데이터에서 더욱 명확하게 설명되는데, 그 이유는 H1N1 또는 H3N2 인플루엔자 바이러스로 인한 실제 케이스 수가 West Nile 바이러스에 대해 기록된 것 만큼 정확하게 특정 균주에 대해 사실적으로 기록되지 않았기 때문이다. 대신, H1N1 및 H3N2는 발병, 유행병 또는 대유행으로 기록되었다. 반복된 사이클에서 레플리킨 농도(레플리킨 카운트)의 단계적 증가는 바이러스 확장을 예측하는 방법으로 작용할 수 있다. 레플리킨 카운트의 단계적 증가를 모니터링함으로써 당업자에게 바이러스 집단의 확장 및 그 결과로 바이러스 질환의 발병, 유행 및 대유행을 포함하는 병적 상태를 예측하는 데이터를 제공한다. 이와 같은 경우에서 실질적인 병적 상태가 기록되지는 않았다. 도 7에서는 2007년과 2008년에 레플리킨 카운트에 대한 데이터가 배제되었는데, 그 이유는 WNV 서열의 CDC 보고가 본 출원의 초안시까지 지연되었기 때문이다.

<153> 도 7에서 데이터는, 많은 기존의 유행이후에 바이러스가 다시 도래한 나라에 대한 것이 아닌, 예를 들면, H1N1 또는 H3N2의 경우에서와 같이 도 7이 1999년 뉴욕시에 바이러스가 처음 도래한 바이러스의 진행과 그 이후 미국 전역으로 확산을 설명하기 때문에 중요하다. 바이러스의 새로 인지된 레플리킨 구조에 대해 그리고 CDC에 의해 제공되는 우수한 유행병학적 데이터에 근거하여 이와 같은 확산에서 단계들을 점검하는 기회가 제공된다.

<154> 도 8은 H5N1 인체 감염의 경우, 2003년과 2007년 사이에 사람의 치사률에 대해 사람 H5N1에서 레플리킨 피크 유전자 pB1 유전자 부위의 레플리킨 카운트와의 상관관계를 도시한다. H5N1의 pB1 유전자 부위에 레플리킨 카운트의 증가는 숙주에서 더 높은 치사율과 정량적으로 관련된 것으로 관찰된다. 그래프에서, (1) 밝은 회색은 당해년도에 전체 바이러스 분리체의 평균 레플리킨 카운트를 나타내고, (2) 짙은 회색은 당해년도에 사람 H5N1의 분리체의 공개적으로 이용가능한 서열의 pB1 부위에 평균 레플리킨 카운트를 나타내고, (3) 흰색 막대는 당해년도에 레플리킨 카운트의 평균으로부터 표준 편차를 나타내고, (4) 검정 막대는 당해연도에 H5N1 확인된 인체 감염의 평균 치사율 10%를 나타내고, 최종 86% 치사율에 이른다(도 8에서 8.6으로 나타냄).

<155> 도 9는 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*)으로부터 사람의 1000명 임상 케이스에서 치사율은 *P. falciparum* ATP-ase 효소에서 레플리킨 카운트와 관련된다는 것을 도시한다. 1990년도 후기에 높은 말라리아 발병률과 치사률이 발생되었고, 이와 같은 높은 비율은 미생물의 적응과 항-말라리아 물질의 감소된 효과 때문으로 간주되었다. ATP-ase는 말라리아 치료의 아르테미니신(arteminisin)의 1차 표적이다. 아르테미니신의 사용 증가와, 공중 보건 수단의 개선으로, 1999년부터 2006년까지 발병률 및 치사율이 감소되었다. *P. falciparum* ATP-ase의 레플리킨 카운트는 1997년부터 1998년까지 말라리아 경우에 치사율이 증가됨과 함께 증가되었다. 1998년부터 2006년까지 치사율과 함께 *P. falciparum* ATP-ase의 레플리킨 카운트가 감소되었다(2005년에만 현재 이용가능한 치사율과 일치). 1997년부터 2005년까지 1000건의 말라리아의 사람 감염에서 치사율은 다음과 같다: 1997년 치사율은 17; 1998년 치사율은 17; 1999년 치사율은 19; 2000년 치사율은 16; 2001년 치사율은 13; 2002년 치사율은 10; 2003년 치사율은 10; 2004년 치사율은 9; 및 2005년 치사율은 9이었다. 치사율은 세계 보건 기구에서 선언한 것과 같이 기록된다(www.who.int 참조).

<156> 도 10은 새우에서 1995년과 2007년 사이에 분리된 흰점 증후군 바이러스(WSSV)의 공연히 이용되는 아미노산 서열에서 관찰된 평균 레플리킨 카운트 및 레플리킨 서열의 표준 편차와, 2001년 WSSV의 심각한 발병 사이에 상관관계를 도시한다. 2000년의 레플리킨 농도 97.6은 2001년의 발병을 예견한다. 또한, 103.8의 레플리킨 농도가 2000년의 WSSV 분리체내에 리보뉴클레오티드 환원효소 단백질 서열에서 관찰되었는데, 이때, 레플리킨 피크 유전자는 110.7의 훨씬 높은 레플리킨 농도를 가지는 것으로 확인되었다.

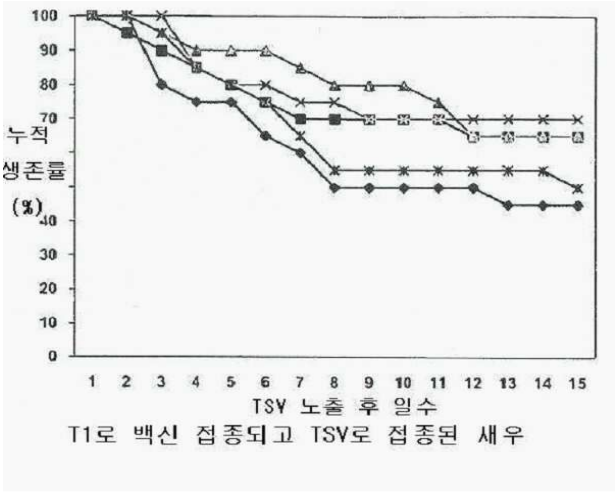
<157> 도 11은 지난 세기의 세 가지 인플루엔자 대유행에서 전체 헤마글루티닌 레플리킨 카운트를 도시한다. 균주-특

이적인 높은 레플리킨 카운트는 세 번의 대유행; 1918년, 1957년 및 1968년에서 수반된다. 각 경우에서, 이 피크는 감소되고(숙주의 면역성으로 인한 것으로 보인다), 그 다음 회복되고, 그리고 "반등된" 유행이다. 이들 상관관계는 우연에 기인한 것이기 때문에 가능성은 매우 낮은데, 그 이유는 각 균주에 특이적이며, 한 세기에서 세 번의 대유행 연도 각각에 특이적이며, 각 대유행이후 감소에 특이적이며, 그리고 각 반등된 유행에 특이적이기 때문이다.

<158> 도 12는 1977-2007년 말 인플루엔자의 pB1, pB2 및 pA 게놈 부위내에서 확인된 레플리킨 피크 유전자의 레플리킨 카운트와 H3N8 말 인플루엔자에 의한 말 뇌염 유행 사이에 상관관계를 도시한다. 시리즈 1은 게놈의 pB1 부위에서 레플리킨 피크 유전자에서 확인된 평균 레플리킨 카운트를 반영한다. 시리즈 2는 pB1 유전자 부위에서 평균 레플리킨 카운트로부터 표준 편차를 반영한다. 시리즈 3은 게놈의 pA 유전자 부위의 레플리킨 피크 유전자에서 확인된 레플리킨 카운트를 반영하는데, 이 부위는 pB1 유전자 부위에 이웃한다. 시리즈 4는 게놈의 pB2 유전자 부위의 레플리킨 피크 유전자에서 확인된 레플리킨 카운트를 반영하고, 이 또한 pB1 유전자 부위에 이웃한다. pB1 유전자 부위에 레플리킨 카운트 증가는 유행 발병이 있기 1년 내지 3년전에 발생하는 것으로 관찰되며, pB2와 pA 유전자 부위에서 레플리킨 카운트의 증가가 관찰되지는 않는다.

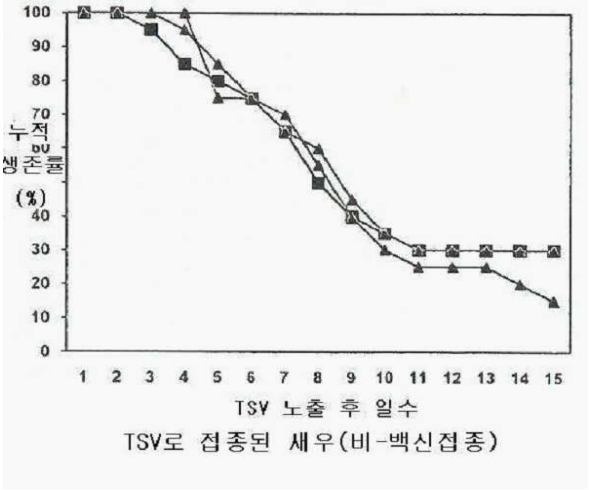
도면

도면1a



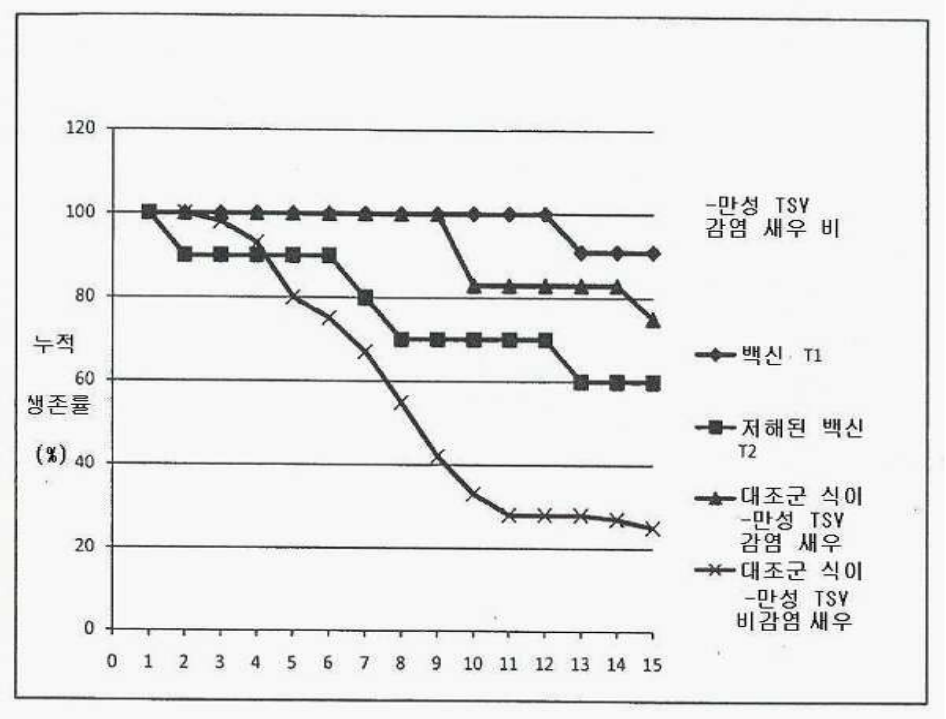
T1로 백신 접종되고 TSV로 접종된 새우

도면1b

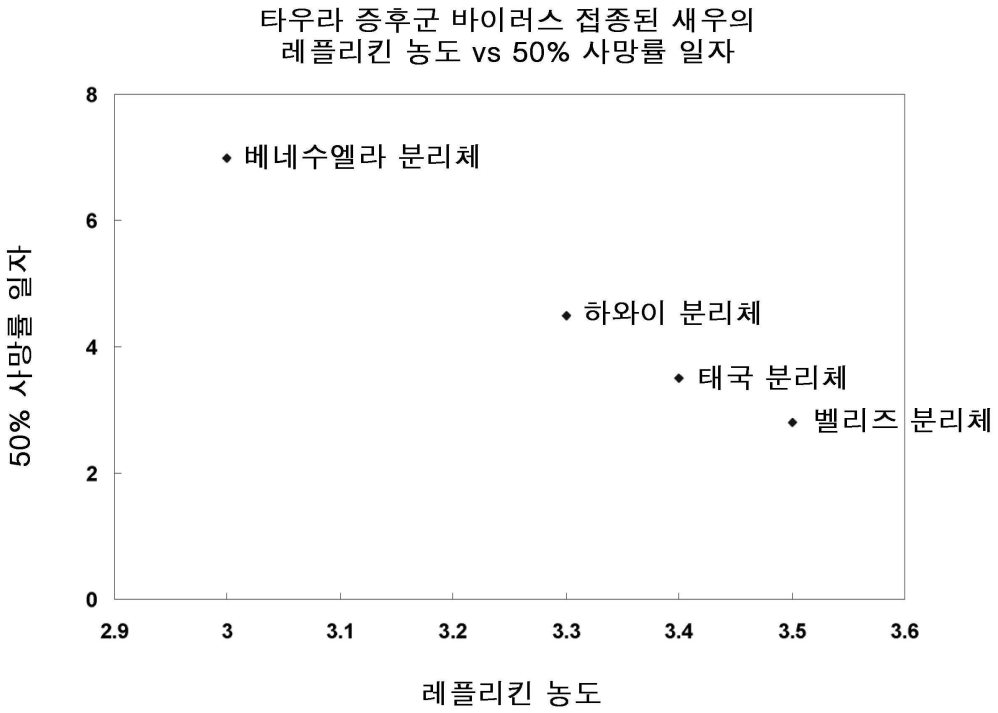


TSV로 접종된 새우(비-백신접종)

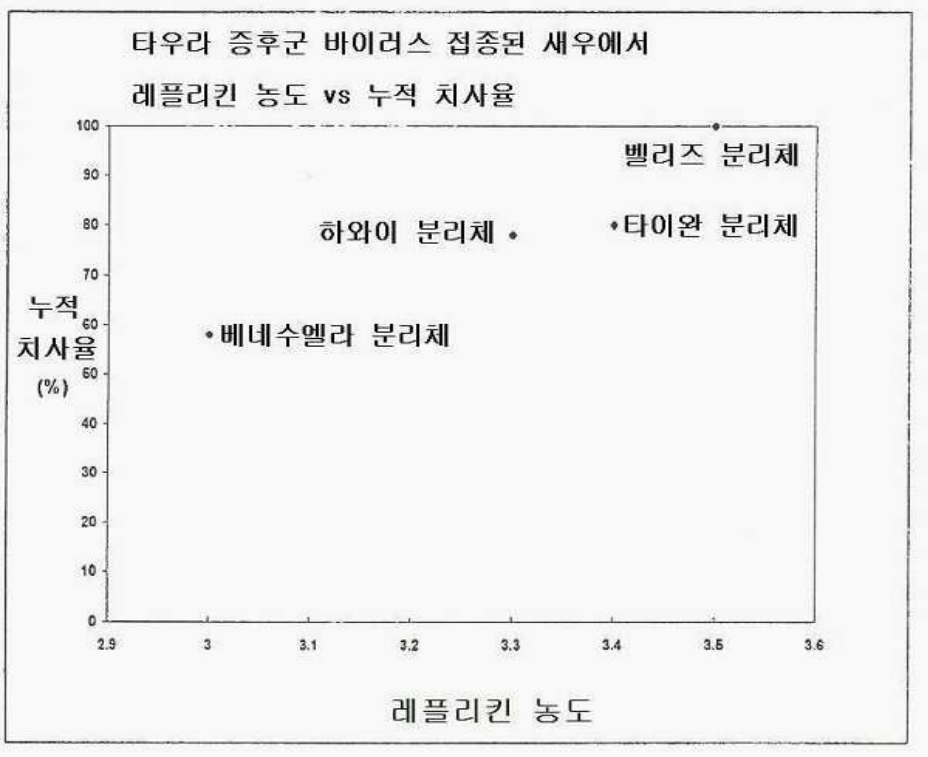
도면2


120
100
80
누적
60
생존률
(%) 40
20
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
-만성 TSV
감염 새우 비
백신 T1
저해된 백신
T2
대조군 식이
-만성 TSV
감염 새우
대조군 식이
-만성 TSV
비감염 새우

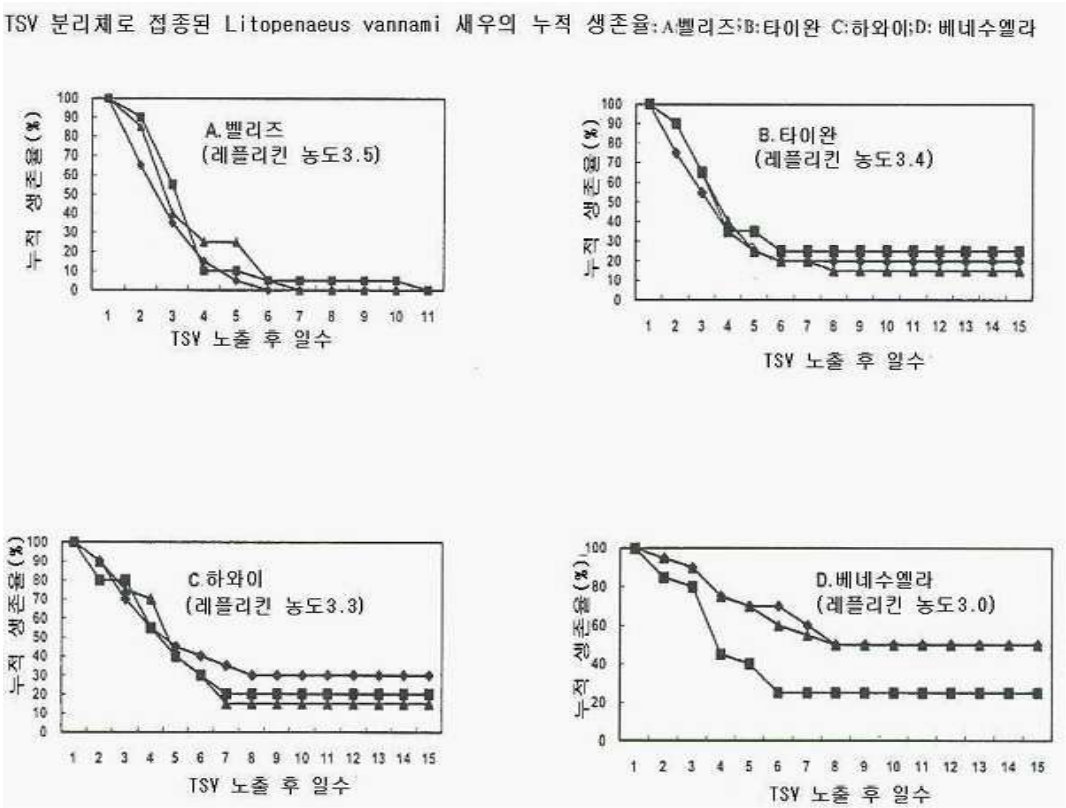
도면3


타우라 증후군 바이러스 접종된 새우의
레플리킨 농도 vs 50% 사망률 일자
50% 사망률 일자
8
6
4
2
0
베네수엘라 분리체
하와이 분리체
태국 분리체
벨리즈 분리체
2.9
3
3.1
3.2
3.3
3.4
3.5
3.6
레플리킨 농도

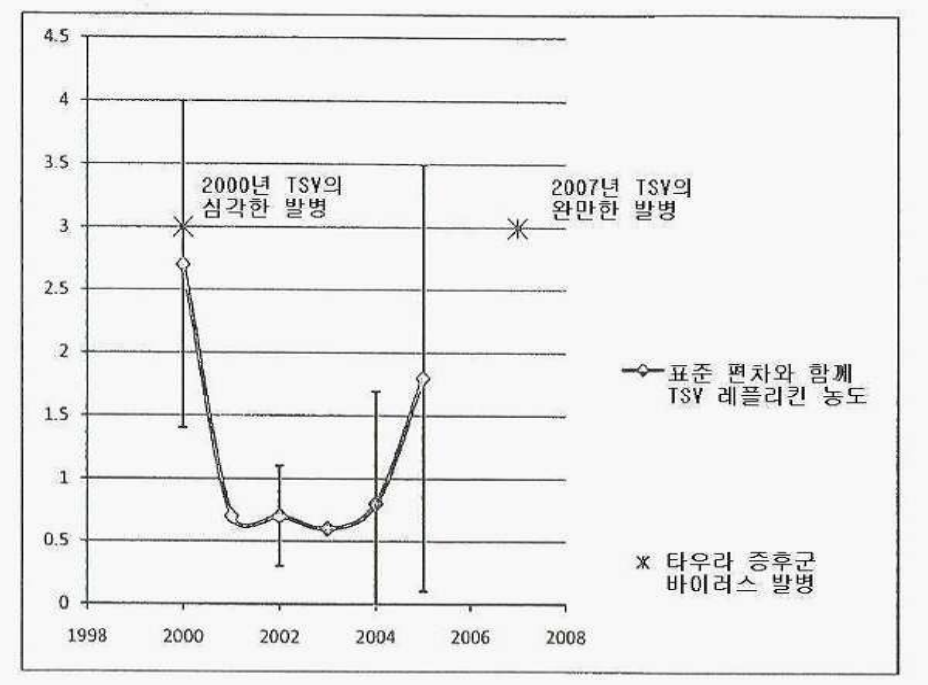
도면4


타우라 증후군 바이러스 접종된 새우에서
레플리킨 농도 vs 누적 치사율
벨리즈 분리체
하와이 분리체
타이완 분리체
베네수엘라 분리체
누적 치사율 (%)
레플리킨 농도

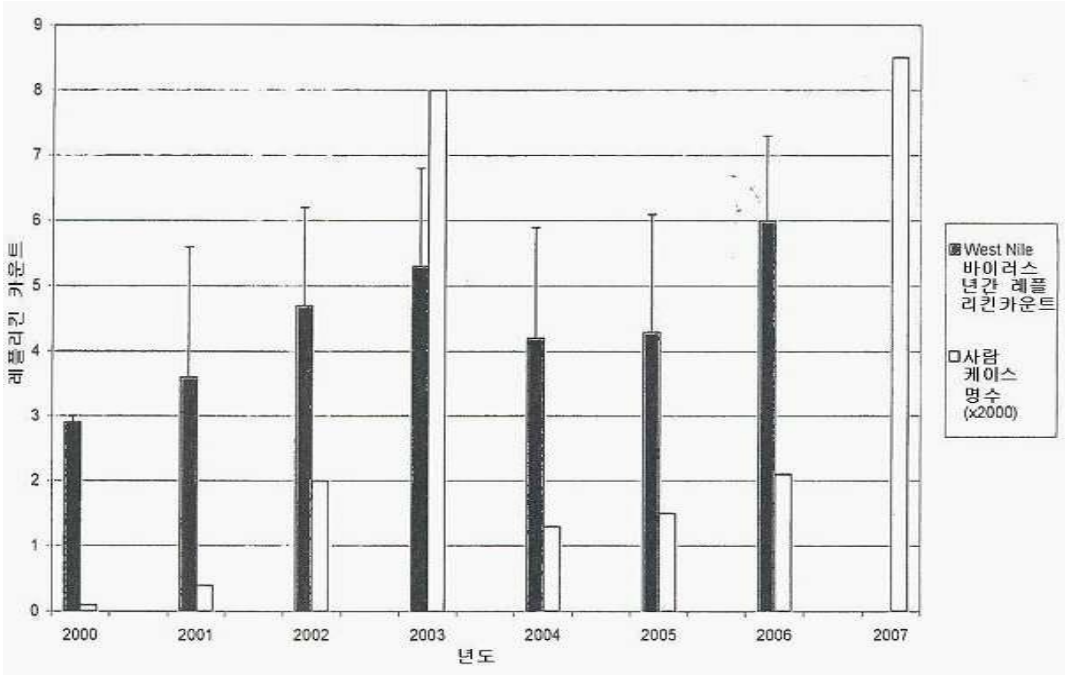
도면5


TSV 분리체로 접종된 Litopenaeus vannami 새우의 누적 생존율:A:벨리즈;B:타이완 C:하와이;D: 베네수엘라
A.벨리즈 (레플리킨 농도3.5)
B.타이완 (레플리킨 농도3.4)
C.하와이 (레플리킨 농도3.3)
D.베네수엘라 (레플리킨 농도3.0)
누적 생존율(%)
TSV 노출 후 일수

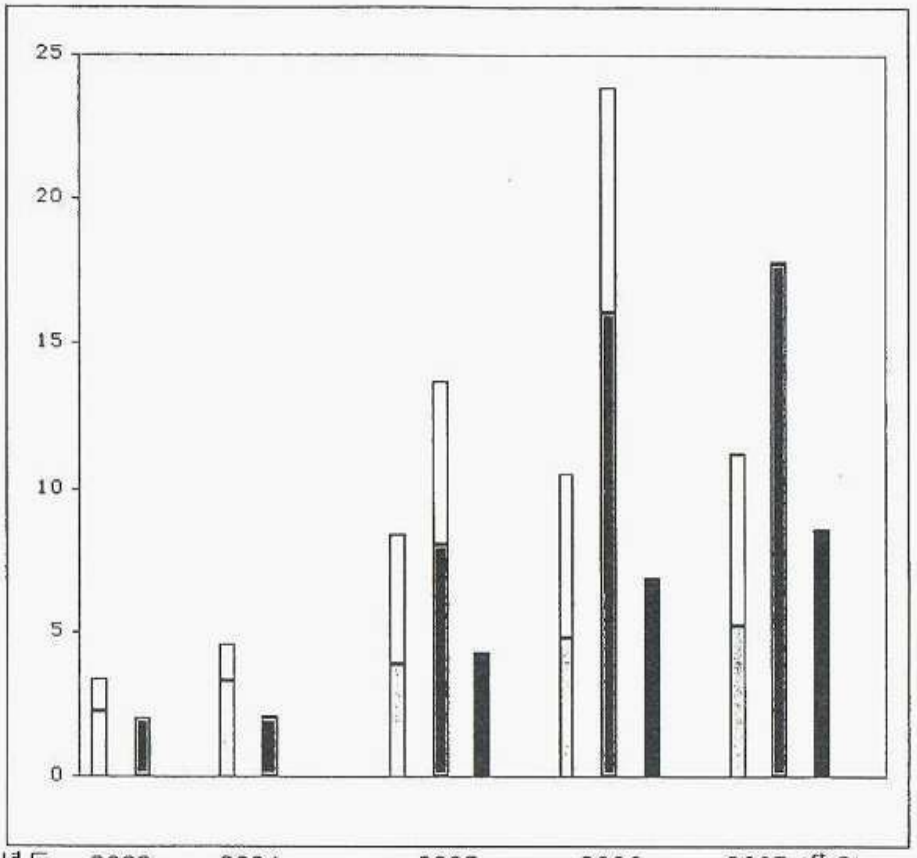
도면6


4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1998
2000
2002
2004
2006
2008
2000년 TSV의
심각한 발병
2007년 TSV의
완만한 발병
표준 편차와 함께
TSV 레플리킨 농도
타우라 증후군
바이러스 발병

도면7


레플리킨 카운트
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
년도
West Nile
바이러스
년간 레플
리킨카운트
사람
케이스
명수
(x2000)

도면8

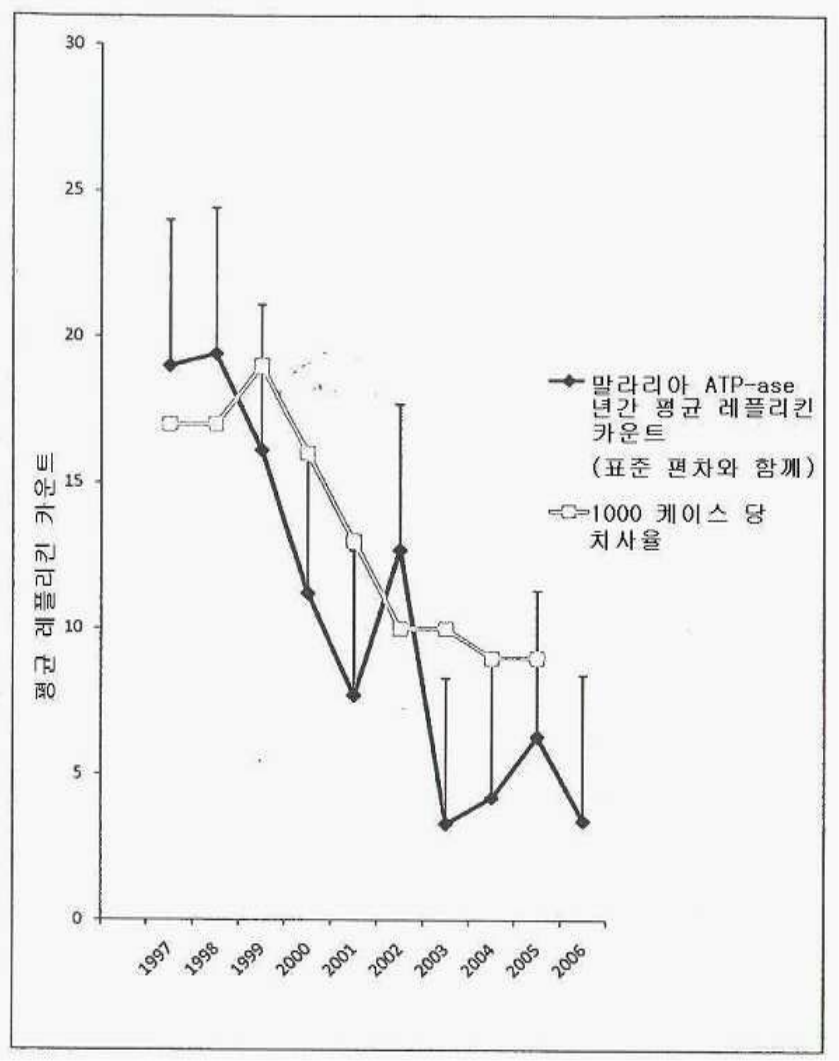


사람 H5N1
밝은 회색=전체 바이러스 레플리킨 농도(100개 아미노산 당 레플리킨 개수)

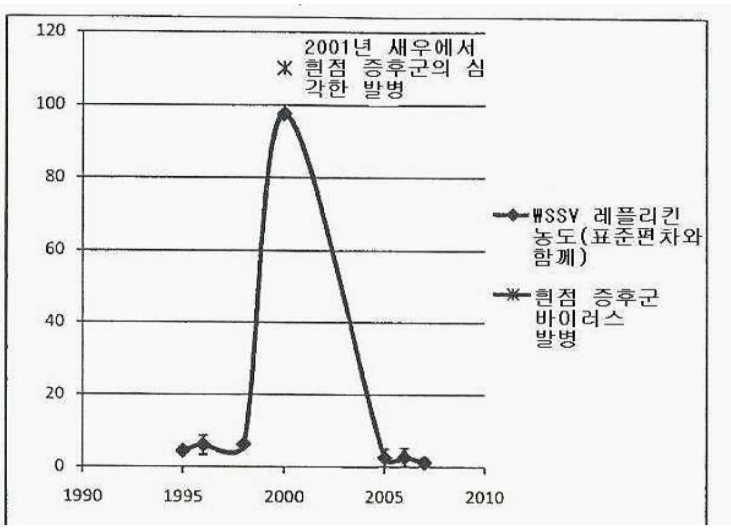
어두운 회색=레플리킨 피크 유전자 레플리킨 농도

무색 바=표준 편차
흑색=사람 치사율(%)(x 10)

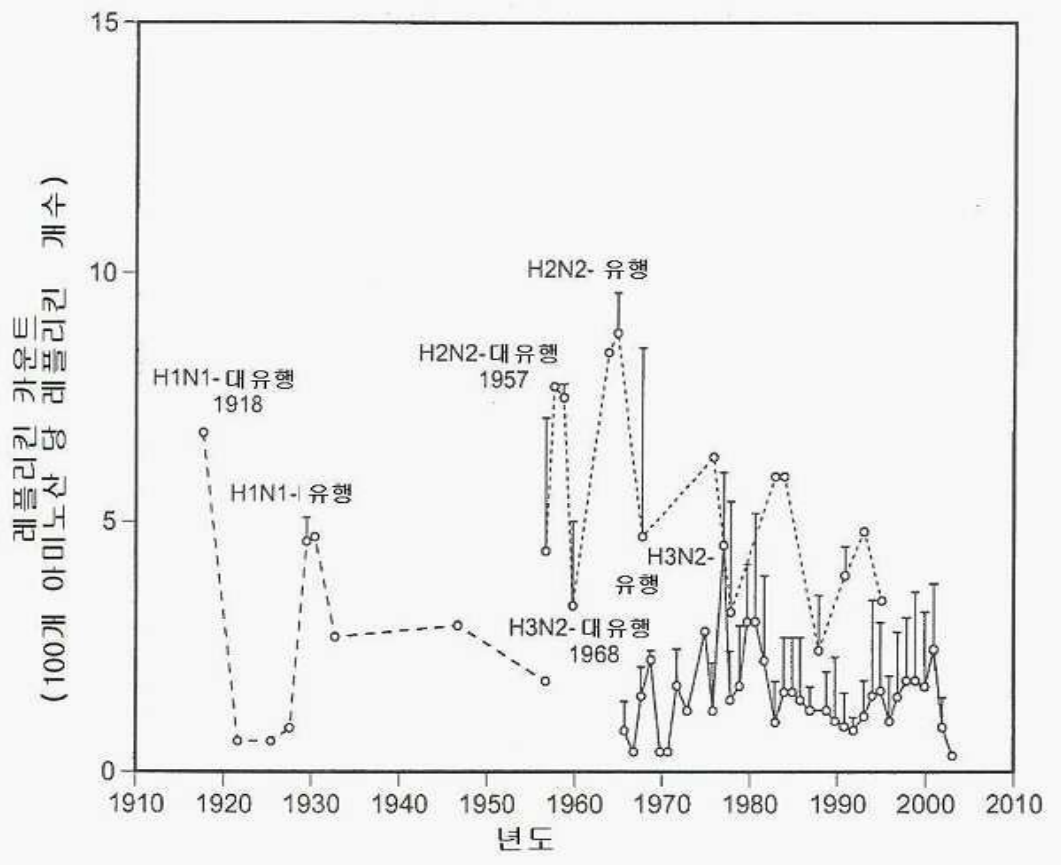
도면9


30
25
20
15
10
5
0
평균 레플리킨 카운트
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
말라리아 ATP-ase
년간 평균 레플리킨
카운트
(표준 편차와 함께)
1000 케이스 당
치사율

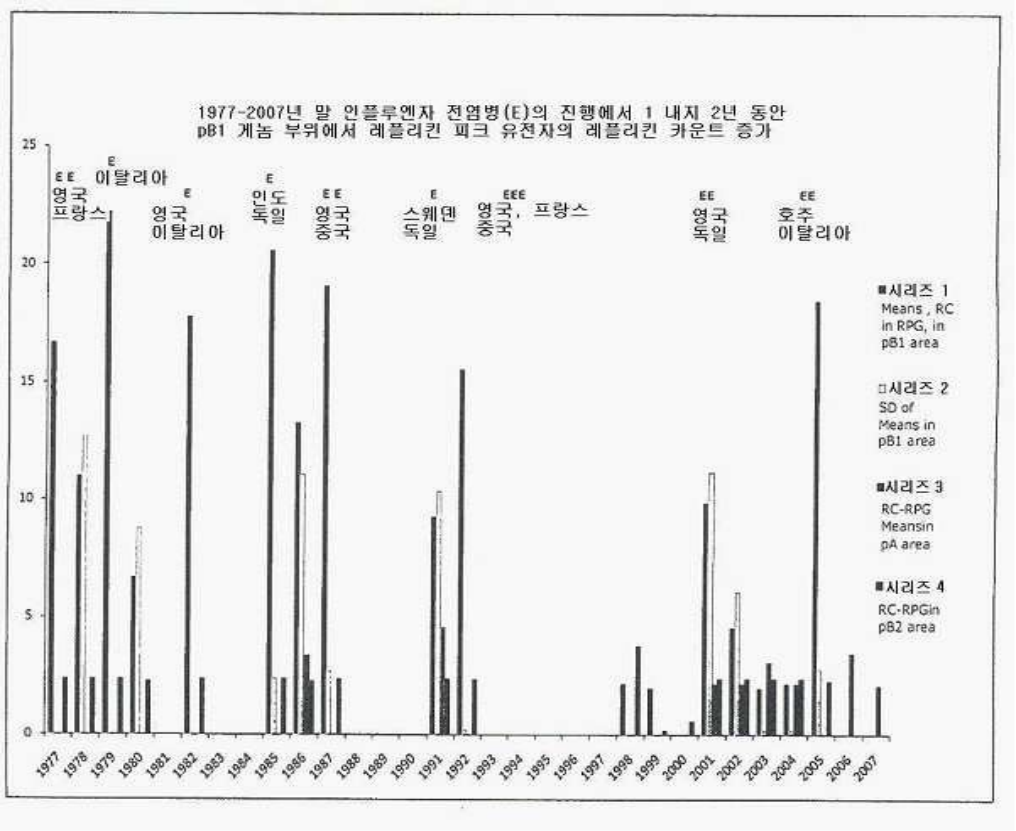
도면10


120
100
80
60
40
20
0
1990
1995
2000
2005
2010
2001년 새우에서
※ 흰점 증후군의 심
각한 발병
WSSV 레플리킨
농도(표준편차와
함께)
흰점 증후군
바이러스
발병

도면11


15
10
5
0
1910
1920
1930
1940
1950
1960
1970
1980
1990
2000
2010
년도
(100개 아미노산 당 레플리킨 개수)
레플리킨 카운트
H1N1-대유행
1918
H1N1-유행
H2N2-대유행
1957
H2N2-유행
H3N2-대유행
1968
H3N2-
유행

도면12



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BOGOCH, SAMUEL
BOGOCH, ELENORE S.
BOGOCH, SAMUEL WINSTON

BORSANYI, ANNE ELENORE

<120> SYNTHETIC REPLIKIN PEPTIDES AGAINST PATHOGENIC INFECTION OF INVERTEBRATES IN AQUACULTURE

<130> 13795/475764

<140>
<141>

<150> 12/010,027
<151> 2008-01-18

<150> 60/991,676
<151> 2007-11-30

<150> 11/923,559
<151> 2007-10-24

<150> 60/982,336
<151> 2007-10-24

<150> 60/982,333
<151> 2007-10-24

<150> 60/982,338
<151> 2007-10-24

<150> 60/935,816
<151> 2007-08-31

<150> 60/935,499
<151> 2007-08-16

<150> 60/954,743
<151> 2007-08-08

<150> 11/755,597
<151> 2007-05-30

<160> 203

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 1
Lys Val Gly Ser Arg Arg Tyr Lys Ser His
1 5 10

<210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 2
His Phe Ala Thr Lys Cys Phe Gly Glu Val Pro Lys Lys

1 5 10

<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 3
Lys Ala Glu Asn Glu Phe Trp Asp Gly Val Lys Gln Ser His

1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 4
Lys Gly His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys

1 5 10

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 5
His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys

1 5

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 6
Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His

1 5 10

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 7
Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys

1 5 10

<210> 8
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 8
His Gln Asn Pro Gly Lys Thr Gln Gln Asp Met Lys

1 5 10

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 9
Lys Gly Asn Thr Arg Val His Val Lys

1 5

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 10
Lys Glu His Val Glu Lys Ile Val Asp Lys

1 5 10

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 11
His Val Glu Lys Ile Val Asp Lys Ala Lys

1 5 10

<210> 12
<211> 29
<212> PRT

<213> Goose Influenza virus

<400> 12
Lys Lys Gly Thr Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 13
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 13
Lys Lys Gly Ser Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 14
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 14
Lys Lys Glu Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 15
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 15

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

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 16
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 16
Lys Lys Gly Thr Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 17
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 17
Lys Lys Gly Thr Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 18
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 18
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 19
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 19
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn
1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 20
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 20
Lys Lys Gly Thr Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn
1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 21
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 21
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn
1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His

20 25

<210> 22
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 22
Lys Lys Gly Thr Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 23
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 23
Lys Lys Gly Thr Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 24
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 24
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 25
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 25
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 26
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 26
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 27
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 27
Lys Lys Gly Asp Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 28
<211> 29
<212> PRT

<213> Human influenza virus

<400> 28
Lys Lys Gly Ser Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn
1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 29
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 29
Lys Lys Gly Ser Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn
1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 30
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 30
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn
1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 31
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 31

Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 32
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 32
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 33
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 33
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 34
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 34
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Ile Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asn

1 5 10 15

Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 35
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 35
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asn

1 5 10 15

Lys Lys Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 36
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 36
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Lys Val Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 37
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 37
Lys Lys Gly Thr Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Lys Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His

20 25

<210> 38
<211> 28
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 38
Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn Leu Ser Lys Ser Tyr Ala Asn Asn Lys

1 5 10 15

Glu Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 39
<211> 28
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 39
Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn Leu Ser Lys Ser Tyr Ala Asn Asn Lys

1 5 10 15

Glu Lys Glu Val Leu Ile Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 40
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 40
Lys Lys Gly Pro Asn Tyr Pro Val Ala Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 41
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 41
Lys Lys Gly Pro Asn Tyr Pro Val Ala Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 42
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 42
Lys Lys Glu Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Arg Lys Ser Ile Ile Ile Asn

1 5 10 15

Lys Lys Glu Val Lys Leu Val Ile Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 43
<211> 19
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 43
Lys Ser Tyr Lys Asn Thr Arg Lys Asp Pro Ala Leu Ile Ile Trp Gly

1 5 10 15

Ile His His

<210> 44
<211> 29
<212> PRT

<213> Human influenza virus

<400> 44
Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Thr Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Val Glu Asp Leu Leu Ile Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 45
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 45
Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Ser Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 46
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 46
Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Thr Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Ile Glu Asp Leu Leu Ile Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 47
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 47

Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Thr Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Met Glu Asp Leu Leu Ile Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 48
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 48
Lys Lys Gly Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Thr Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Val Glu Asp Leu Leu Ile Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 49
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 49
Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Ile Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 50
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 50
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 51
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 51
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 52
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 52
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 53
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 53
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His

20 25

<210> 54
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 54
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 55
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 55
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 56
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 56
Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 57
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 57
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 58
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 58
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 59
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 59
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 60
<211> 29
<212> PRT

<213> Human influenza virus

<400> 60
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 61
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 61
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 62
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 62
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr
1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 63
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 63

Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 64
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 64
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Met Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 65
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 65
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 66
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 66
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 67
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 67
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 68
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 68
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile Gln His
20 25

<210> 69
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 69
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Ile Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His

20 25

<210> 70
<211> 29
<212> PRT
<213> Goose influenza virus

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Any amino acid

<400> 70
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Xaa Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn His Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 71
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 71
Lys Lys Asn Ser Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 72
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 72
Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 73
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 73
Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Lys Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 74
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 74
Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Ile Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 75
Leu Val Leu Trp Gly

1 5

<210> 76

<211> 29
<212> PRT
<213> Goose influenza virus

<400> 76
Lys Lys Gly Thr Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 77
<211> 29
<212> PRT
<213> Pig influenza virus

<400> 77
Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 78
<211> 29
<212> PRT
<213> Shrimp white spot virus

<400> 78
Lys Lys Asn Val Lys Ser Ala Lys Gln Leu Pro His Leu Lys Val Leu

1 5 10 15

Lys Lys Leu Asp Val Arg Gly Ala Lys Gln Leu Pro His
20 25

<210> 79
<211> 28
<212> PRT
<213> Shrimp white spot virus

<400> 79
Lys Val His Leu Asp Val Lys Gly Val Lys Gln Leu Leu His Leu Lys

1 5 10 15

Val Arg Leu Asp Val Arg Gly Ala Lys Gln Leu His
20 25

<210> 80
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 80
Lys Lys Glu Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Arg Lys Ser Ile Ile Ile Asn

1 5 10 15

Lys Lys Glu Val Lys Leu Val Ile Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 81
<211> 19
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 81
Lys Ser Tyr Lys Asn Thr Arg Lys Asp Pro Ala Leu Ile Ile Trp Gly

1 5 10 15

Ile His His

<210> 82
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 82

Lys Lys Gly Pro Asn Tyr Pro Val Ala Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Val His His
20 25

<210> 83
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 83
Lys Lys Gly Pro Asn Tyr Pro Val Ala Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 84
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 84
Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Thr Tyr Asn Asn Thr

1 5 10 15

Asn Val Glu Asp Leu Leu Ile Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 85
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 85
Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Ser Asn Thr

1 5 10 15

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
20 25

<210> 86
<211> 32
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 86
Lys Lys Val Gln Ala Asn Lys Thr Arg Val Phe Ala Ala Ser Asn Gln

1 5 10 15

Gly Leu Ala Leu Ala Leu Arg Arg Tyr Tyr Leu Ser Phe Leu Asp His
20 25 30

<210> 87
<211> 33
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 87
Lys Lys Ala Cys Arg Asn Ala Gly Tyr Lys Glu Ala Cys Leu His Glu

1 5 10 15

Leu Asp Cys Lys Ser Phe Leu Leu Ala Gln Gln Gly Arg Ala Gly Ala
20 25 30

His

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 88
Lys Val Gly Ser Arg Arg Tyr Lys Ser His Lys Lys Lys Lys Lys His

1 5 10 15

Lys

<210> 89
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 89
His Phe Ala Thr Lys Cys Phe Gly Glu Val Pro Lys Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15

Lys Lys His Lys
20

<210> 90
<211> 21
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 90
Lys Ala Glu Asn Glu Phe Trp Asp Gly Val Lys Gln Ser His Lys Lys

1 5 10 15

Lys Lys Lys His Lys
20

<210> 91
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 91
Lys Gly His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Lys Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15

His Lys

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 92
His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Lys Lys Lys Lys Lys His Lys

1 5 10 15

<210> 93
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 93
Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Lys Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15

His Lys

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 94
Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys Lys Lys Lys Lys Lys His

1 5 10 15

Lys

<210> 95
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 95
His Gln Asn Pro Gly Lys Thr Gln Gln Asp Met Lys Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15

Lys His Lys

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 96
Lys Gly Asn Thr Arg Val His Val Lys Lys Lys Lys Lys Lys His Lys

1 5 10 15

<210> 97
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 97
Lys Glu His Val Glu Lys Ile Val Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys His

1 5 10 15

Lys

<210> 98
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 98
His Val Glu Lys Ile Val Asp Lys Ala Lys Lys Lys Lys Lys Lys His

1 5 10 15

Lys

<210> 99
<211> 29
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 99

Lys Lys Gly Ser Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn

1 5 10 15

Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 100
<211> 28
<212> PRT
<213> Human influenza virus

<400> 100
Lys Gly Ser Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys

1 5 10 15

Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His
20 25

<210> 101
<211> 28
<212> PRT
<213> Shrimp White spot virus

<400> 101
Lys Val His Leu Asp Val Lys Gly Val Lys Gln Leu Leu His Leu Lys

1 5 10 15

Val Arg Leu Asp Val Arg Gly Ala Lys Gln Leu His
20 25

<210> 102
<211> 29
<212> PRT
<213> Shrimp White spot virus

<400> 102
Lys Lys Asn Val Lys Ser Ala Lys Gln Leu Pro His Leu Lys Val Leu

1 5 10 15

Lys Lys Leu Asp Val Arg Gly Ala Lys Gln Leu Pro His
20 25

<210> 103
<211> 32
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 103
Lys Lys Val Gln Ala Asn Lys Thr Arg Val Phe Ala Ala Ser Asn Gln

1 5 10 15

Gly Leu Ala Leu Ala Leu Arg Arg Tyr Tyr Leu Ser Phe Leu Asp His
20 25 30

<210> 104
<211> 33
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 104
Lys Lys Ala Cys Arg Asn Ala Gly Tyr Lys Glu Ala Cys Leu His Glu

1 5 10 15

Leu Asp Cys Lys Ser Phe Leu Leu Ala Gln Gln Gly Arg Ala Gly Ala
20 25 30

His

<210> 105
<211> 1011
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 105
Met Pro Ala Asn Pro Val Glu Ile Asp Asn Phe Asp Thr Thr Thr Ser

1 5 10 15

Gly Gly Leu Ile Pro Gly Gly Ser Val Thr Asn Ser Glu Gly Ser Thr
20 25 30

Ile Leu Met Asn Asp Ile Pro Ile Thr Asn Gln Asn Val Val Leu Ser
35 40 45

Lys Asn Val Thr Asp Asn Leu Phe Glu Val Gln Asp Gln Ala Leu Ile
50 55 60

Glu Ser Leu Ser Arg Asp Val Leu Leu His Asn Asp Ser Trp Thr Ser
65 70 75 80

Ser Asp Asp Glu Ile Gly Thr Thr Met Thr Gln Glu Gln Leu Ala Thr
85 90 95

Glu Phe Asn Gln Pro His Leu Tyr Glu Ile Ser Leu Pro Asp Asp Ile
100 105 110

Val Arg Lys Ser Leu Phe Met Ser Asn Lys Leu Ala Asn Ile Ala Tyr
115 120 125

Met Arg Cys Asp Tyr Glu Val Thr Val Arg Val Gln Ala Thr Pro Phe
130 135 140

Leu Gln Gly Ala Leu Trp Leu Trp Asn Lys Met Asn Ala Lys Gln Thr
145 150 155 160

Ser Ile Ile Arg Arg Thr Leu Thr Glu His Leu Arg Ser Ile Thr Ser
165 170 175

Phe Pro Gly Ile Glu Met Asn Leu Gln Ser Glu Ala Arg Ala Ile Thr
180 185 190

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

195 200 205

Val Asn Asn Leu Asn Ser Ile Arg Leu Ser Val Leu Ser Gln Leu Gln
210 215 220

Gly Pro Glu Asp Val Glu Ser Ala Ser Tyr Ser Ile Tyr Gly Arg Leu
225 230 235 240

Lys Asn Ile Lys Leu Tyr Gly His Ala Pro Ser Val Thr Ser Ser Val
245 250 255

Tyr Pro Ser Thr Gln Ser Gly Tyr Asp Asp Asp Cys Pro Ile Val His
260 265 270

Ala Gly Thr Asp Glu Asp Ser Ser Lys Gln Gly Ile Val Ser Arg Val
275 280 285

Ala Asp Thr Val Gly Ala Val Ala Asn Val Val Asp Gly Val Gly Val
290 295 300

Pro Ile Leu Ser Thr Ile Ala Lys Pro Val Ser Trp Val Ser Gly Val
305 310 315 320

Val Ser Asn Val Ala Ser Met Phe Gly Phe Ser Lys Asp Arg Asp Met
325 330 335

Thr Lys Val Asn Ala Tyr Glu Asn Leu Pro Gly Lys Gly Phe Thr His
340 345 350

Gly Val Gly Phe Asp Tyr Gly Val Pro Leu Ser Leu Phe Pro Asn Asn
355 360 365

Ala Ile Asp Pro Thr Ile Ala Val Pro Glu Gly Leu Asp Glu Met Ser
370 375 380

Ile Glu Tyr Leu Ala Gln Arg Pro Tyr Met Leu Asn Arg Tyr Thr Ile

385 390 395 400

Arg Gly Gly Asp Thr Pro Asp Val His Gly Thr Ile Val Ala Asp Ile
405 410 415

Pro Val Ser Pro Val Asn Phe Ser Leu Tyr Gly Lys Val Ile Ala Lys
420 425 430

Tyr Arg Thr Leu Phe Ala Ala Pro Val Ser Leu Ala Val Ala Met Ala
435 440 445

Asn Trp Trp Arg Gly Asn Ile Asn Leu Asn Leu Arg Phe Ala Lys Thr
450 455 460

Gln Tyr His Gln Cys Arg Leu Leu Val Gln Tyr Leu Pro Tyr Gly Ser
465 470 475 480

Gly Val Gln Pro Ile Glu Ser Ile Leu Ser Gln Ile Ile Asp Ile Ser
485 490 495

Gln Val Asp Asp Lys Gly Ile Asp Ile Ala Phe Pro Ser Val Tyr Pro
500 505 510

Asn Lys Trp Met Arg Val Tyr Asp Pro Ala Lys Val Gly Tyr Thr Ala
515 520 525

Asp Cys Ala Pro Gly Arg Ile Val Ile Ser Val Leu Asn Pro Leu Ile
530 535 540

Ser Ala Ser Thr Val Ser Pro Asn Ile Val Met Tyr Pro Trp Val His
545 550 555 560

Trp Ser Asn Leu Glu Val Ala Glu Pro Gly Thr Leu Ala Lys Ala Ala
565 570 575

Ile Gly Phe Asn Tyr Pro Ala Asp Val Pro Glu Glu Pro Thr Phe Ser
580 585 590

Val Thr Arg Ala Pro Val Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Leu Gln Asp
595 600 605

Thr Lys Val Ser Leu Gly Glu Ala Asp Gly Val Phe Ser Leu Tyr Phe
610 615 620

Thr Asn Thr Thr Thr Gly Arg Arg His Arg Leu Thr Tyr Ala Gly Leu
625 630 635 640

Pro Gly Glu Leu Gly Ser Cys Glu Ile Val Lys Leu Pro Gln Gly Gln
645 650 655

Tyr Ser Ile Glu Tyr Ala Ala Thr Ser Ala Pro Thr Leu Val Leu Asp
660 665 670

Arg Pro Ile Phe Ser Glu Pro Ile Gly Pro Lys Tyr Val Val Thr Lys
675 680 685

Val Lys Asn Gly Asp Val Val Ser Ile Ser Glu Glu Thr Leu Val Thr
690 695 700

Cys Gly Ser Met Ala Ala Leu Gly Gly Ala Thr Val Ala Leu Gln Ser
705 710 715 720

Val Asp Glu Thr Ile Glu Ile Leu Lys Leu Glu Ser Asp Phe Glu Ser
725 730 735

Lys Ala Pro Val Lys Phe Thr Pro Gly Asn Tyr Thr Val Val Thr Glu
740 745 750

Ala Ser Asp Val Glu Leu Val Thr Asn Gln Asp Ile Thr Val Asn Glu
755 760 765

His Asn Pro Arg Thr His Ala Gly Ile Asp Glu Glu Pro Pro Val Lys
770 775 780

```
Arg Ser Val Ile Gly Arg Ile Val Arg Arg Val Ala Arg Tyr Val Pro
785                 790                 795                 800

Asn Lys Leu Ile Arg Arg Ile Leu Arg Asp Leu Ser Gln Ser Pro Cys
                805                 810                 815

Ile Tyr Pro Ser Thr His Ala Gly Leu Asp Tyr Ser Ser Ser Asp Thr
            820                 825                 830

Ser Thr Met Leu Thr Thr Met Gly Glu Gln Phe Val Ser Leu Arg Met
        835                 840                 845

Leu Thr Arg Arg Ser Ser Pro Val Asp Ile Leu Arg Gly Asp Leu Val
    850                 855                 860

Thr Leu Pro Gly Ile Ser Phe Gly Thr Asp Asn Ser Leu Arg Gln Ser
865                 870                 875                 880

Leu Val Asn Ile Ile Ser Tyr Met Tyr Arg Phe Thr His Gly Ser Ile
                885                 890                 895

Ser Tyr Lys Ile Ile Pro Lys Asn Lys Gly Asp Leu Tyr Ile Thr Thr
            900                 905                 910

Thr Ser Pro Asp Ser Ile Glu Thr Ser Thr Ser Ala Tyr Gln Phe Asp
        915                 920                 925

Thr Asn Arg Ala Met His Tyr Ile Asn Thr Ser Leu Asn Pro Met Ala
    930                 935                 940

Gln Ile Ser Leu Pro Tyr Tyr Ser Pro Ala Glu Asn Leu Val Ile Asp
945                 950                 955                 960

Ser Lys Ser Phe Pro Gln Leu Ser Asp Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu
                965                 970                 975
```

Arg Thr Glu Asn Glu Tyr Phe Val Leu Ala Ser Ala Gly Asp Asp His
980 985 990

Thr Phe Ser Gln Leu Ala Gly Cys Pro Ala Phe Thr Phe Gly Pro Ala
995 1000 1005

Glu Leu Ala
1010

<210> 106
<211> 21
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 106
His Leu Tyr Glu Ile Ser Leu Pro Asp Asp Ile Val Arg Lys Ser Leu
1 5 10 15

Phe Met Ser Asn Lys
20

<210> 107
<211> 21
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 107
Lys Asp Arg Asp Met Thr Lys Val Asn Ala Tyr Glu Asn Leu Pro Gly
1 5 10 15

Lys Gly Phe Thr His
20

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 108
Lys Val Asn Ala Tyr Glu Asn Leu Pro Gly Lys Gly Phe Thr His

1 5 10 15

<210> 109
<211> 46
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 109
Lys Leu Glu Ser Asp Phe Glu Ser Lys Ala Pro Val Lys Phe Thr Pro

1 5 10 15

Gly Asn Tyr Thr Val Val Thr Glu Ala Ser Asp Val Glu Leu Val Thr
20 25 30

Asn Gln Asp Ile Thr Val Asn Glu His Asn Pro Arg Thr His
35 40 45

<210> 110
<211> 41
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 110
Lys Leu Glu Ser Asp Phe Glu Ser Lys Ala Pro Val Lys Phe Thr Pro

1 5 10 15

Gly Asn Tyr Thr Val Val Thr Glu Ala Ser Asp Val Glu Leu Val Thr
20 25 30

Asn Gln Asp Ile Thr Val Asn Glu His
35 40

<210> 111
<211> 13
<212> PRT

<213> Taura syndrome virus

<400> 111
His Gly Ser Ile Ser Tyr Lys Ile Ile Pro Lys Asn Lys

1 5 10

<210> 112
<211> 36
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 112
Lys Ile Ile Pro Lys Asn Lys Gly Asp Leu Tyr Ile Thr Thr Thr Ser

1 5 10 15

Pro Asp Ser Ile Glu Thr Ser Thr Ser Ala Tyr Gln Phe Asp Thr Asn
20 25 30

Arg Ala Met His
35

<210> 113
<211> 2107
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 113
Met Ala Ser Tyr Tyr Leu Asn Ile Lys Thr His Asn Leu Arg Arg Thr

1 5 10 15

Pro Gly Ala His Arg Ala Phe Tyr Val Met Asn Asp Asp Gly Glu Asn
20 25 30

Arg Ile Tyr Ser Leu Ile Gly Thr Leu Arg Arg Ala Pro Ala Phe Lys
35 40 45

Val Gly Ser Arg Arg Tyr Lys Ser His Ile Pro Tyr Arg Arg Lys Ala

```
    50                  55                  60

Thr Val Ala Glu Leu Cys Asn Gln Leu His Asp Arg Val Leu Pro Phe
65                  70                  75                  80

Ala Asn Pro Gln Val Trp Lys Glu Val Ile Ser Glu Asn Lys Val Gln
                85                  90                  95

Pro Asp Ser Met Leu Lys Ala Ala Phe Gly Asn Trp Glu Glu Trp Pro
            100                 105                 110

Lys Asp Lys Val Cys Glu Glu Leu Tyr Ser Glu Cys Glu Cys Gly Tyr
        115                 120                 125

Val Gly Thr Cys Tyr Val Ser Val Asp Trp Leu Arg Pro Gln Ala Thr
    130                 135                 140

Lys Cys Asn Asp Cys Ile Leu Lys Met Asn Arg Asn Val Glu Tyr Pro
145                 150                 155                 160

Tyr His Thr Ile Gly Val Ser Gly Asn Val Val Thr Asn Thr Asp Ile
                165                 170                 175

Val Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Val Phe Lys Cys Glu Lys Cys Asp Leu
            180                 185                 190

Leu Met Gly Ala Trp Ala Pro Asn Asp Ile Pro Ala Leu Thr His Asn
        195                 200                 205

Ile Arg Ser Ser Gln Cys Val Gln Phe Lys Leu Pro Thr Glu Asn Leu
    210                 215                 220

Ala Ala Arg Asn Tyr Val Leu Leu Cys Glu Glu Ile Glu Arg Glu Asn
225                 230                 235                 240

Ile Pro Val Ile Phe Gln Asp Tyr Ser Glu Gly Asn Val Phe Thr Cys
```

245 250 255

Arg Ile Val Ser Gly Asp Leu Thr Ala Val Gly Thr Ala Ser Asn Met
260 265 270

Tyr Thr Ala Arg Asp Val Ala Ser Lys Ser Leu Leu Asp Gln Leu His
275 280 285

Asn Thr Pro Asn Val His Met His Ser Leu His Ser Leu Pro Tyr Glu
290 295 300

Asn Phe Pro Cys Glu Ala Leu Glu Phe Ala Val Glu Gln Gly Ile Ile
305 310 315 320

Pro Pro Val Thr Phe Asp Glu Val Phe Ala Asn Asp Glu Tyr Val Ile
325 330 335

Thr Ile Ser Cys Ser Leu Leu Val Val Ser Asp Val Gly Pro Thr Gln
340 345 350

Ala Val Ala Arg Glu Arg Ala Ala Lys Arg Phe Leu Lys Met Tyr Asp
355 360 365

Tyr Ser Ala Ser Tyr Pro Ser Thr His Met Phe Thr Leu Ser Thr Leu
370 375 380

Pro Gln Arg Ser Gly Glu Thr Leu Glu Leu Ala Asn Ala Thr Leu Asn
385 390 395 400

His Val Asn Asn Val Ile Asp Arg His Asp Glu Ala Ile Ser Asn Val
405 410 415

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

Ala Met Leu Pro Lys Val Glu Thr Val Ile Asp Asp Val Ser Ser Thr

435 440 445

Leu Ser Ser Phe Arg Gly Val Leu Asp Lys Ile Ser Ala Trp Met Pro
450 455 460

Ser Ser Asn Pro Lys Ile Ile Asp Leu Ile Lys Glu Thr Phe Val Ser
465 470 475 480

Leu Phe Phe Ala Ile Leu Thr Lys Ser Leu Tyr Pro Ile Ile Gln Gly
485 490 495

Ile Ser Ser Tyr Ala Leu Arg Asn Asn Leu Met Ala Asn His Leu Thr
500 505 510

Ala Leu Ser Glu Trp Leu Met Thr Leu Glu Tyr Asp Ser Pro Asp Glu
515 520 525

Glu Glu Met Pro Ser Thr His Gly Phe Met Asp Asp Leu Thr Ser Arg
530 535 540

Leu Pro Gly Leu Asn Gly Ala Lys Val Gln Ala Ala Thr Ile Tyr Glu
545 550 555 560

Ser Ile Gly Thr Gly Leu Cys Val Ala Leu Ser Gly Ile Leu Ser Phe
565 570 575

Ile Ala Val Met Cys Leu Gly Ile Thr Asp Leu Ser Ala Val Thr Phe
580 585 590

Asn Lys Leu Leu Thr Gln Ser Ser Leu Val Gly Arg Ala Leu Val Gly
595 600 605

Val Arg Ser Phe Lys Asp Val Phe Phe Gly Ile Trp Asp Tyr Val Asp
610 615 620

Asn Gln Val Cys Glu Ile Leu Tyr Gly Lys Ser Arg Lys Asn Leu Asp

625 630 635 640

Leu Leu Lys Glu Tyr Pro Ser Leu Asp Ser Leu Leu Ser Ile Phe Asn
645 650 655

Tyr Phe His Asp Thr Val Asp Ala Asn Val Leu Ile Ser Cys Asn Arg
660 665 670

Ala Ala Cys Glu Leu Leu Val Lys Ala Asp Asn Leu Tyr Gln Gly Tyr
675 680 685

Leu Asp Lys Ser Ile Thr Leu Met His Arg Glu Ile Ser Ser Arg Leu
690 695 700

Lys Glu Ala Arg Asn Ser Val Lys Asp Leu Ile Ala Lys Ala Gln Val
705 710 715 720

Tyr Leu Thr Cys Gly Asp Gly Ser Arg Val Pro Pro Val Val Val Tyr
725 730 735

Met Tyr Gly Asp Ala Gly Cys Gly Lys Thr Glu Leu Ser Met Ala Leu
740 745 750

Gln Asp His Phe Ala Thr Lys Tyr Phe Gly Glu Val Pro Lys Lys Asp
755 760 765

Val Ile Tyr Ser Arg Lys Ala Glu Asn Glu Phe Trp Asp Gly Val Lys
770 775 780

Gln Ser His Lys Ile Ile Ala Tyr Asp Asp Val Leu Gln Ile Val Asp
785 790 795 800

Ser Ala Gln Lys Pro Asn Pro Glu Leu Phe Glu Phe Ile Arg Leu Asn
805 810 815

Asn Ser Asp Pro Tyr Gln Val His Met Ser Ser Val Ser Asp Lys Ala
820 825 830

Asn Thr Phe Ile Ala Pro Ser Phe Val Phe Ala Thr Ser Asn Val Asn
835 840 845

Pro Gly Thr Tyr Val Pro Lys Ser Ile His Ser Ala Asp Ala Phe Arg
850 855 860

Arg Arg Leu Asp Leu Cys Val Tyr Val Asp Val Lys Asp Glu Phe Ala
865 870 875 880

Arg Ile Val Ala Gly Ser Lys Gly His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln
885 890 895

Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys Thr Gln His Asp Met Lys
900 905 910

His Glu Ile Val Ala Gly Thr Tyr Lys Ile Thr Pro Glu Thr Ala Val
915 920 925

Tyr Glu Leu His Val Asp Thr Thr Leu Ala Gly Asp Ala Gln Ser Lys
930 935 940

Val Cys Ala Tyr Asp Gly Leu Val Ser Leu Ile Glu Gln Val Arg Arg
945 950 955 960

Leu Arg Val Ala Ala His Ser Asp Lys Val Glu Thr Asp Val Pro Val
965 970 975

Leu Pro Thr Arg Leu His Glu Leu Ser Gln Glu Thr Phe Pro Asn Thr
980 985 990

His Ala Gly Val Gly Phe Gln Phe Ala Thr Asp Trp Leu Gly Asp Phe
995 1000 1005

Asp Arg Pro Val Glu Ala Leu Ser Tyr Leu Asn Lys Thr Leu Glu
1010 1015 1020

```
Ala His  Phe Val Ser Arg Ser  Ala Asn Asp Gly Ser  Met Phe Ile
    1025                1030                1035

Pro Ala  Ser Glu Val Ala Asp  Leu Leu Cys Gln Arg  His Asn Asn
    1040                1045                1050

Thr Asn  Leu Asn Glu Glu Leu  Val Tyr Leu Thr Trp  Met Thr Gln
    1055                1060                1065

Ile Thr  Asp Lys Glu Leu Ala  Ser Ser Leu Val Tyr  Phe Thr Asn
    1070                1075                1080

Asn Gly  Met Asp Lys Ser Ile  Trp Lys Lys Ser Ala  Glu Arg Ser
    1085                1090                1095

Ala Gln  Ala Ile Ser Gln Cys  Lys Asn Ala Trp Thr  Arg Ile Asn
    1100                1105                1110

Asp Phe  Leu Lys Asn His Trp  Ile Ser Ile Ser Ala  Val Ile Gly
    1115                1120                1125

Ser Ala  Leu Leu Ile Gly Gly  Val Ser Ser Ala Val  Lys Cys Ala
    1130                1135                1140

Thr Lys  Cys Arg Val Arg Lys  Ile Leu Gln Asp Gly  Gly Ser Ile
    1145                1150                1155

Met Gln  Leu Val Gly Val Arg  Ser Cys Met Tyr Ala  Cys Gln Leu
    1160                1165                1170

Cys Lys  Arg Ile Lys Asn Cys  Asp Leu Arg Leu Arg  Val Arg Asn
    1175                1180                1185

Arg Ser  Glu Gly Val Thr Thr  Phe Val Pro Gly Asp  Val Arg Arg
```

1190 1195 1200

Val Ala Arg His Val Ile Ser Ala Ala Asp Val Cys Glu Val Pro
1205 1210 1215

Val His His Ser Phe Ile Gln Ser Leu Cys Asp Glu Ala Phe Thr
1220 1225 1230

Val His Ser Asp Lys Glu Glu Thr Phe Ser Ile Leu Asp Phe Thr
1235 1240 1245

Pro Glu Ala Lys Gly Arg Asn Pro Pro Glu Ser Ala Val Val Glu
1250 1255 1260

Ser His Gln Asp Tyr Arg Val Lys Ala Ala Val Val Glu Ser His
1265 1270 1275

Gln Asp Phe Lys Pro Lys Asp Ala Ile Val Glu Ser Thr Ile Asp
1280 1285 1290

Thr Val Phe Thr Glu Ser His Gln Asp Val Arg Val Lys Leu His
1295 1300 1305

Pro Gln Ile Glu Ser His Gln Asp Phe Arg Ala Lys Asn Pro Ile
1310 1315 1320

Val Glu Ser Arg Lys Pro Asp Tyr Gln Val Glu Trp Thr Asp Leu
1325 1330 1335

Arg Thr Glu Ser Ser Asn Asp Arg Asn Ala Gln Asp Ile Ser Asn
1340 1345 1350

Arg Ile Leu Ser Arg Asn Phe Val Arg Leu Tyr Val Pro Gly Ser
1355 1360 1365

```
Ser Leu  Tyr Thr His Gly Leu  Phe Ala Tyr Gly Arg  Met Leu Leu
    1370                1375                1380

Met Pro  Lys His Met Phe Asp  Met Leu Asn Gly Ser  Val Glu Ile
    1385                1390                1395

Val Ser  Ile Ala Asp Lys Gly  Asn Thr Arg Val His  Val Lys Ile
    1400                1405                1410

Gln Ser  His Lys Thr Val Thr  Arg Gly Gly Tyr Glu  Val Asp Ile
    1415                1420                1425

Val Ile  Cys Glu Met Gly Asn  Ser Ile Ser Ala Arg  Lys Asp Ile
    1430                1435                1440

Thr Ser  Tyr Phe Pro Thr Val  Lys Glu Leu Pro Gly  Leu Thr Gly
    1445                1450                1455

Met Met  Ser Ser Gly Arg Met  Arg Val Phe Ser Thr  Ala Lys Phe
    1460                1465                1470

Lys Ala  Ser Asp Ser Cys Ser  Tyr Leu Met Pro Gln  Asp Phe Val
    1475                1480                1485

Ala Lys  Tyr Ile Ala Ala Val  Asp His Ile Thr Ser  Lys Ser Pro
    1490                1495                1500

Glu Lys  Lys Ser Tyr Phe Ile  Arg Gln Gly Phe Glu  Ala Glu Ser
    1505                1510                1515

Asp Ser  Met Gln Gly Asp Cys  Cys Ser Pro Tyr Val  Leu Phe Asn
    1520                1525                1530

Ser Ala  Ser Arg Ala Lys Ile  Val Gly Leu His Cys  Ala Gly Phe
    1535                1540                1545
```

```
Asp Gly  Thr Ala Arg Val Phe  Ala Gln Ile Ile Thr  Gln Glu Asp
    1550                1555                1560

Ile Met  Ala Ala Thr Pro Thr  Thr His Ala Gly Arg  Val Thr Thr
    1565                1570                1575

Glu Phe  Pro His Thr Ser Leu  Arg Asp Ser Pro Leu  Pro Asn Ser
    1580                1585                1590

Met Ala  Ile Gly Ser Val Lys  Thr Ala Pro Asn Pro  Thr Lys Ser
    1595                1600                1605

Glu Ile  Thr Arg Ser Pro Ile  His Gly Cys Phe Pro  Val Arg Thr
    1610                1615                1620

Ala Pro  Ala Thr Leu Tyr Ser  Pro Thr Glu Asn Leu  Leu Ile Lys
    1625                1630                1635

Asn Ala  Met Lys Val Thr Lys  Asn Val Glu Leu Leu  Glu Glu Asp
    1640                1645                1650

Leu Ile  Asp Ala Cys Val His  Asp Val Lys Arg Ile  Leu Asn Ala
    1655                1660                1665

Pro Gly  Val Ser Asp Val Glu  Lys Arg Val Leu Thr  His Glu Glu
    1670                1675                1680

Ser Ile  Thr Gly Ile Glu Asn  Arg Gln Tyr Met Asn  Ala Leu Asn
    1685                1690                1695

Arg Ser  Thr Ser Ala Gly Phe  Pro Tyr Ser Ser Arg  Lys Ala Lys
    1700                1705                1710

Gly Lys  Ser Gly Lys Gln Thr  Trp Leu Gly Ser Glu  Glu Phe Ile
```

1715 1720 1725

Val Asp Asn Pro Asp Leu Lys Glu His Val Glu Lys Ile Val Asp
1730 1735 1740

Lys Ala Lys Asp Gly Ile Val Asp Val Ser Leu Gly Ile Phe Ala
1745 1750 1755

Ala Thr Leu Lys Asp Glu Arg Arg Pro Leu Glu Lys Val Gln Ala
1760 1765 1770

Asn Lys Thr Arg Val Phe Ala Ala Ser Asn Gln Gly Leu Ala Leu
1775 1780 1785

Ala Leu Arg Arg Tyr Tyr Leu Ser Phe Leu Asp His Val Met Thr
1790 1795 1800

Asn Arg Ile Asp Asn Glu Ile Gly Leu Gly Val Asn Val Tyr Ser
1805 1810 1815

Tyr Asp Trp Thr Arg Ile Val Asn Lys Leu Lys Arg Val Gly Asp
1820 1825 1830

Lys Val Ile Ala Gly Asp Phe Ser Asn Phe Asp Gly Ser Leu Asn
1835 1840 1845

Ser Gln Ile Leu Ser Arg Val Ser Glu Ile Val Thr Asp Trp Tyr
1850 1855 1860

Gly Asp Asp Ala Glu Asn Gly Leu Ile Arg His Thr Leu Leu Glu
1865 1870 1875

Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Trp Leu Met Asn Gly Lys Val Phe Gln
1880 1885 1890

```
Leu Asn  His Ser Gln Pro Ser  Gly Asn Pro Leu Thr  Thr Leu Ile
    1895                 1900                 1905

Asn Cys  Val Tyr Asn Met Ile  Ile Phe Arg Tyr Val  Tyr Leu Leu
    1910                 1915                 1920

Ala Gln  Arg Glu Asn Gly Phe  Pro Met Thr Leu Ser  Gly Phe Thr
    1925                 1930                 1935

Thr Asn  Val Ala Cys Ile Phe  Tyr Gly Asp Asp Ser  Leu Cys Ser
    1940                 1945                 1950

Val Ser  Asp Lys Val Ser Glu  Trp Phe Asn Gln His  Val Ile Thr
    1955                 1960                 1965

Arg Leu  Met Ala Ala Thr Gly  His Glu Tyr Thr Asp  Glu Thr Lys
    1970                 1975                 1980

Ser Gly  Ser Pro Pro Pro Tyr  Arg Ser Leu Asn Glu  Val Thr Phe
    1985                 1990                 1995

Leu Lys  Arg Glu Phe Val Leu  Arg Asp His Phe Trp  Ile Ala Pro
    2000                 2005                 2010

Leu Ser  Arg Asn Thr Ile Glu  Asp Met Cys Met Trp  Ser Arg Lys
    2015                 2020                 2025

Asn Ile  Asp Ala Gln Asp Ala  Leu Leu Gln Thr Thr  Arg Ile Ala
    2030                 2035                 2040

Ser Phe  Glu Ala Ser Leu His  Glu Lys Asn Tyr Phe  Leu Met Phe
    2045                 2050                 2055

Cys Asp  Val Ile Lys Lys Ala  Cys Arg Asn Ala Gly  Tyr Lys Glu
    2060                 2065                 2070
```

Ala Cys Leu His Glu Leu Asp Cys Lys Ser Phe Leu Leu Ala Gln
2075 2080 2085

Gln Gly Arg Ala Gly Ala His Asp Ser Glu Phe Leu Ser Gln Leu
2090 2095 2100

Leu Asp Leu Asn
2105

<210> 114
<211> 44
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 114
His Arg Ala Phe Tyr Val Met Asn Asp Asp Gly Glu Asn Arg Ile Tyr
1 5 10 15

Ser Leu Ile Gly Thr Leu Arg Arg Ala Pro Ala Phe Lys Val Gly Ser
20 25 30

Arg Arg Tyr Lys Ser His Ile Pro Tyr Arg Arg Lys
35 40

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 115
Lys Val Gly Ser Arg Arg Tyr Lys Ser His
1 5 10

<210> 116
<211> 27
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 116
Lys Val Gly Ser Arg Arg Tyr Lys Ser His Ile Pro Tyr Arg Arg Lys

1 5 10 15

Ala Thr Val Ala Glu Leu Cys Asn Gln Leu His
20 25

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 117
Lys Ser His Ile Pro Tyr Arg Arg Lys

1 5

<210> 118
<211> 20
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 118
Lys Ser His Ile Pro Tyr Arg Arg Lys Ala Thr Val Ala Glu Leu Cys

1 5 10 15

Asn Gln Leu His
20

<210> 119
<211> 38
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 119
His Ile Pro Tyr Arg Arg Lys Ala Thr Val Ala Glu Leu Cys Asn Gln

1 5 10 15

Leu His Asp Arg Val Leu Pro Phe Ala Asn Pro Gln Val Trp Lys Glu
            20   25   30

Val Ile Ser Glu Asn Lys
        35

<210> 120
<211> 46
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 120
His Ile Pro Tyr Arg Arg Lys Ala Thr Val Ala Glu Leu Cys Asn Gln

1   5   10   15

Leu His Asp Arg Val Leu Pro Phe Ala Asn Pro Gln Val Trp Lys Glu
            20   25   30

Val Ile Ser Glu Asn Lys Val Gln Pro Asp Ser Met Leu Lys
        35   40   45

<210> 121
<211> 29
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 121
His Asp Arg Val Leu Pro Phe Ala Asn Pro Gln Val Trp Lys Glu Val

1   5   10   15

Ile Ser Glu Asn Lys Val Gln Pro Asp Ser Met Leu Lys
            20   25

<210> 122
<211> 21
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 122

His Asp Arg Val Leu Pro Phe Ala Asn Pro Gln Val Trp Lys Glu Val

1 5 10 15

Ile Ser Glu Asn Lys
20

<210> 123
<211> 18
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 123
Lys Cys Asn Asp Cys Ile Leu Lys Met Asn Arg Asn Val Glu Tyr Pro

1 5 10 15

Tyr His

<210> 124
<211> 42
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 124
Lys Ile Ile Asp Leu Ile Lys Glu Thr Phe Val Ser Leu Phe Phe Ala

1 5 10 15

Ile Leu Thr Lys Ser Leu Tyr Pro Ile Ile Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Leu Arg Asn Asn Leu Met Ala Asn His
35 40

<210> 125
<211> 26
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 125
Lys Ser Arg Lys Asn Leu Asp Leu Leu Lys Glu Tyr Pro Ser Leu Asp

1 5 10 15

Ser Leu Leu Ser Ile Phe Asn Tyr Phe His
20 25

<210> 126
<211> 23
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 126
Lys Asn Leu Asp Leu Leu Lys Glu Tyr Pro Ser Leu Asp Ser Leu Leu

1 5 10 15

Ser Ile Phe Asn Tyr Phe His
20

<210> 127
<211> 16
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 127
His Arg Glu Ile Ser Ser Arg Leu Lys Glu Ala Arg Asn Ser Val Lys

1 5 10 15

<210> 128
<211> 51
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 128
Lys Glu Ala Arg Asn Ser Val Lys Asp Leu Ile Ala Lys Ala Gln Val

1 5 10 15

Tyr Leu Thr Cys Gly Asp Gly Ser Arg Val Pro Pro Val Val Val Tyr

20 25 30

Met Tyr Gly Asp Ala Gly Cys Gly Lys Thr Glu Leu Ser Met Ala Leu
35 40 45

Gln Asp His
50

<210> 129
<211> 12
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 129
His Phe Ala Thr Lys Tyr Phe Gly Glu Val Pro Lys

1 5 10

<210> 130
<211> 13
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 130
His Phe Ala Thr Lys Tyr Phe Gly Glu Val Pro Lys Lys

1 5 10

<210> 131
<211> 20
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 131
His Phe Ala Thr Lys Tyr Phe Gly Glu Val Pro Lys Lys Asp Val Ile

1 5 10 15

Tyr Ser Arg Lys
20

<210> 132
<211> 30
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 132
His Phe Ala Thr Lys Tyr Phe Gly Glu Val Pro Lys Lys Asp Val Ile

1 5 10 15

Tyr Ser Arg Lys Ala Glu Asn Glu Phe Trp Asp Gly Val Lys
20 25 30

<210> 133
<211> 29
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 133
Lys Tyr Phe Gly Glu Val Pro Lys Lys Asp Val Ile Tyr Ser Arg Lys

1 5 10 15

Ala Glu Asn Glu Phe Trp Asp Gly Val Lys Gln Ser His
20 25

<210> 134
<211> 22
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 134
Lys Lys Asp Val Ile Tyr Ser Arg Lys Ala Glu Asn Glu Phe Trp Asp

1 5 10 15

Gly Val Lys Gln Ser His
20

<210> 135
<211> 21
<212> PRT

<213> Taura syndrome virus

<400> 135
Lys Asp Val Ile Tyr Ser Arg Lys Ala Glu Asn Glu Phe Trp Asp Gly

1 5 10 15

Val Lys Gln Ser His
20

<210> 136
<211> 14
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 136
Lys Ala Glu Asn Glu Phe Trp Asp Gly Val Lys Gln Ser His

1 5 10

<210> 137
<211> 51
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 137
Lys Ala Glu Asn Glu Phe Trp Asp Gly Val Lys Gln Ser His Lys Ile

1 5 10 15

Ile Ala Tyr Asp Asp Val Leu Gln Ile Val Asp Ser Ala Gln Lys Pro
20 25 30

Asn Pro Glu Leu Phe Glu Phe Ile Arg Leu Asn Asn Ser Asp Pro Tyr
35 40 45

Gln Val His
50

<210> 138
<211> 49

<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 138
His Ser Ala Asp Ala Phe Arg Arg Arg Leu Asp Leu Cys Val Tyr Val
1 5 10 15

Asp Val Lys Asp Glu Phe Ala Arg Ile Val Ala Gly Ser Lys Gly His
20 25 30

Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly
35 40 45

Lys

<210> 139
<211> 40
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 139
His Ser Ala Asp Ala Phe Arg Arg Arg Leu Asp Leu Cys Val Tyr Val
1 5 10 15

Asp Val Lys Asp Glu Phe Ala Arg Ile Val Ala Gly Ser Lys Gly His
20 25 30

Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys
35 40

<210> 140
<211> 46
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 140
Lys Gly His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln

1 5 10 15

Asn Pro Gly Lys Thr Gln His Asp Met Lys His Glu Ile Val Ala Gly
20 25 30

Thr Tyr Lys Ile Thr Pro Glu Thr Ala Val Tyr Glu Leu His
35 40 45

<210> 141
<211> 15
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 141
Lys Gly His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His

1 5 10 15

<210> 142
<211> 11
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 142
Lys Gly His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys

1 5 10

<210> 143
<211> 23
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 143
Lys Gly His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln

1 5 10 15

Asn Pro Gly Lys Thr Gln His
20

<210> 144
<211> 27
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 144
Lys Gly His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln

1 5 10 15

Asn Pro Gly Lys Thr Gln His Asp Met Lys His
20 25

<210> 145
<211> 33
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 145
His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro

1 5 10 15

Gly Lys Thr Gln His Asp Met Lys His Glu Ile Val Ala Gly Thr Tyr
20 25 30

Lys

<210> 146
<211> 18
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 146
His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro

1 5 10 15

Gly Lys

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 147
His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys

1 5

<210> 148
<211> 24
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 148
His Arg Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro

1 5 10 15

Gly Lys Thr Gln His Asp Met Lys
20

<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 149
Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His

1 5 10

<210> 150
<211> 19
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 150
Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Gln His

<210> 151
<211> 23
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 151
Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Gln His Asp Met Lys His
20

<210> 152
<211> 42
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 152
Lys Val Pro Cys Glu Gln Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Gln His Asp Met Lys His Glu Ile Val Ala Gly Thr Tyr Lys Ile
20 25 30

Thr Pro Glu Thr Ala Val Tyr Glu Leu His
35 40

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 153
Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys

1 5 10

<210> 154
<211> 13
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 154
Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys Thr Gln His

1 5 10

<210> 155
<211> 17
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 155
Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys Thr Gln His Asp Met Lys

1 5 10 15

His

<210> 156
<211> 36
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 156
Lys Ile Trp Leu His Gln Asn Pro Gly Lys Thr Gln His Asp Met Lys

1 5 10 15

His Glu Ile Val Ala Gly Thr Tyr Lys Ile Thr Pro Glu Thr Ala Val
20 25 30

Tyr Glu Leu His
35

<210> 157
<211> 12
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 157
His Gln Asn Pro Gly Lys Thr Gln His Asp Met Lys

1 5 10

<210> 158
<211> 21
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 158
His Gln Asn Pro Gly Lys Thr Gln His Asp Met Lys His Glu Ile Val

1 5 10 15

Ala Gly Thr Tyr Lys
20

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 159
Lys Thr Gln His Asp Met Lys

1 5

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 160
Lys Thr Gln His Asp Met Lys His

1 5

<210> 161

<211> 27
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 161
Lys Thr Gln His Asp Met Lys His Glu Ile Val Ala Gly Thr Tyr Lys

1 5 10 15

Ile Thr Pro Glu Thr Ala Val Tyr Glu Leu His
20 25

<210> 162
<211> 13
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 162
His Asp Met Lys His Glu Ile Val Ala Gly Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 163
<211> 10
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 163
Lys His Glu Ile Val Ala Gly Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 164
<211> 21
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 164
Lys His Glu Ile Val Ala Gly Thr Tyr Lys Ile Thr Pro Glu Thr Ala

1 5 10 15

Val Tyr Glu Leu His

20

<210> 165
<211> 32
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 165
His Trp Ile Ser Ile Ser Ala Val Ile Gly Ser Ala Leu Leu Ile Gly
1 5 10 15

Gly Val Ser Ser Ala Val Lys Cys Ala Thr Lys Cys Arg Val Arg Lys
20 25 30

<210> 166
<211> 51
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 166
His Gln Asp Phe Lys Pro Lys Asp Ala Ile Val Glu Ser Thr Ile Asp
1 5 10 15

Thr Val Phe Thr Glu Ser His Gln Asp Val Arg Val Lys Leu His Pro
20 25 30

Gln Ile Glu Ser His Gln Asp Phe Arg Ala Lys Asn Pro Ile Val Glu
35 40 45

Ser Arg Lys
50

<210> 167
<211> 29
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 167

His Gln Asp Val Arg Val Lys Leu His Pro Gln Ile Glu Ser His Gln

1 5 10 15

Asp Phe Arg Ala Lys Asn Pro Ile Val Glu Ser Arg Lys
20 25

<210> 168
<211> 21
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 168
His Pro Gln Ile Glu Ser His Gln Asp Phe Arg Ala Lys Asn Pro Ile

1 5 10 15

Val Glu Ser Arg Lys
20

<210> 169
<211> 15
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 169
His Gln Asp Phe Arg Ala Lys Asn Pro Ile Val Glu Ser Arg Lys

1 5 10 15

<210> 170
<211> 40
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 170
His Gly Leu Phe Ala Tyr Gly Arg Met Leu Leu Met Pro Lys His Met

1 5 10 15

Phe Asp Met Leu Asn Gly Ser Val Glu Ile Val Ser Ile Ala Asp Lys
20 25 30

Gly Asn Thr Arg Val His Val Lys
35 40

<210> 171
<211> 26
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 171
His Met Phe Asp Met Leu Asn Gly Ser Val Glu Ile Val Ser Ile Ala
1 5 10 15

Asp Lys Gly Asn Thr Arg Val His Val Lys
20 25

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 172
Lys Gly Asn Thr Arg Val His Val Lys
1 5

<210> 173
<211> 13
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 173
Lys Gly Asn Thr Arg Val His Val Lys Ile Gln Ser His
1 5 10

<210> 174
<211> 42
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 174
His Val Lys Ile Gln Ser His Lys Thr Val Thr Arg Gly Gly Tyr Glu

1 5 10 15

Val Asp Ile Val Ile Cys Glu Met Gly Asn Ser Ile Ser Ala Arg Lys
20 25 30

Asp Ile Thr Ser Tyr Phe Pro Thr Val Lys
35 40

<210> 175
<211> 36
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 175
His Lys Thr Val Thr Arg Gly Gly Tyr Glu Val Asp Ile Val Ile Cys

1 5 10 15

Glu Met Gly Asn Ser Ile Ser Ala Arg Lys Asp Ile Thr Ser Tyr Phe
20 25 30

Pro Thr Val Lys
35

<210> 176
<211> 26
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 176
His Thr Ser Leu Arg Asp Ser Pro Leu Pro Asn Ser Met Ala Ile Gly

1 5 10 15

Ser Val Lys Thr Ala Pro Asn Pro Thr Lys
20 25

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 177
Lys Thr Ala Pro Asn Pro Thr Lys Ser Glu Ile Thr Arg Ser Pro Ile

1 5 10 15

His

<210> 178
<211> 30
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 178
His Gly Cys Phe Pro Val Arg Thr Ala Pro Ala Thr Leu Tyr Ser Pro

1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Leu Ile Lys Asn Ala Met Lys Val Thr Lys
20 25 30

<210> 179
<211> 23
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 179
Lys Asn Ala Met Lys Val Thr Lys Asn Val Glu Leu Leu Glu Glu Asp

1 5 10 15

Leu Ile Asp Ala Cys Val His
20

<210> 180
<211> 44
<212> PRT

<213> Taura syndrome virus

<400> 180
Lys Asn Ala Met Lys Val Thr Lys Asn Val Glu Leu Leu Glu Glu Asp

1 5 10 15

Leu Ile Asp Ala Cys Val His Asp Val Lys Arg Ile Leu Asn Ala Pro
20 25 30

Gly Val Ser Asp Val Glu Lys Arg Val Leu Thr His
35 40

<210> 181
<211> 38
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 181
His Glu Glu Ser Ile Thr Gly Ile Glu Asn Arg Gln Tyr Met Asn Ala

1 5 10 15

Leu Asn Arg Ser Thr Ser Ala Gly Phe Pro Tyr Ser Ser Arg Lys Ala
20 25 30

Lys Gly Lys Ser Gly Lys
35

<210> 182
<211> 27
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 182
Lys Ala Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gln Thr Trp Leu Gly Ser Glu Glu

1 5 10 15

Phe Ile Val Asp Asn Pro Asp Leu Lys Glu His

20 25

<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 183
Lys Glu His Val Glu Lys Ile Val Asp Lys
1 5 10

<210> 184
<211> 34
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 184
His Val Glu Lys Ile Val Asp Lys Ala Lys Asp Gly Ile Val Asp Val
1 5 10 15

Ser Leu Gly Ile Phe Ala Ala Thr Leu Lys Asp Glu Arg Arg Pro Leu
20 25 30

Glu Lys

<210> 185
<211> 10
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 185
His Val Glu Lys Ile Val Asp Lys Ala Lys
1 5 10

<210> 186
<211> 39
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 186
Lys Asp Glu Arg Arg Pro Leu Glu Lys Val Gln Ala Asn Lys Thr Arg

1 5 10 15

Val Phe Ala Ala Ser Asn Gln Gly Leu Ala Leu Ala Leu Arg Arg Tyr
20 25 30

Tyr Leu Ser Phe Leu Asp His
35

<210> 187
<211> 35
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 187
His Val Met Thr Asn Arg Ile Asp Asn Glu Ile Gly Leu Gly Val Asn

1 5 10 15

Val Tyr Ser Tyr Asp Trp Thr Arg Ile Val Asn Lys Leu Lys Arg Val
20 25 30

Gly Asp Lys
35

<210> 188
<211> 48
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 188
Lys Leu Lys Arg Val Gly Asp Lys Val Ile Ala Gly Asp Phe Ser Asn

1 5 10 15

Phe Asp Gly Ser Leu Asn Ser Gln Ile Leu Ser Arg Val Ser Glu Ile
20 25 30

Val Thr Asp Trp Tyr Gly Asp Asp Ala Glu Asn Gly Leu Ile Arg His
35 40 45

<210> 189
<211> 23
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 189
His Glu Lys Asn Tyr Phe Leu Met Phe Cys Asp Val Ile Lys Lys Ala
1 5 10 15

Cys Arg Asn Ala Gly Tyr Lys
20

<210> 190
<211> 33
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 190
His Glu Lys Asn Tyr Phe Leu Met Phe Cys Asp Val Ile Lys Lys Ala
1 5 10 15

Cys Arg Asn Ala Gly Tyr Lys Glu Ala Cys Leu His Glu Leu Asp Cys
20 25 30

Lys

<210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 191
Lys Lys Ala Cys Arg Asn Ala Gly Tyr Lys Glu Ala Cys Leu His

1 5 10 15

<210> 192
<211> 33
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 192
Lys Lys Ala Cys Arg Asn Ala Gly Tyr Lys Glu Ala Cys Leu His Glu

1 5 10 15

Leu Asp Cys Lys Ser Phe Leu Leu Ala Gln Gln Gly Arg Ala Gly Ala
20 25 30

His

<210> 193
<211> 32
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 193
Lys Ala Cys Arg Asn Ala Gly Tyr Lys Glu Ala Cys Leu His Glu Leu

1 5 10 15

Asp Cys Lys Ser Phe Leu Leu Ala Gln Gln Gly Arg Ala Gly Ala His
20 25 30

<210> 194
<211> 14
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 194
Lys Ala Cys Arg Asn Ala Gly Tyr Lys Glu Ala Cys Leu His

1 5 10

<210> 195
<211> 11
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 195
Lys Glu Ala Cys Leu His Glu Leu Asp Cys Lys

1 5 10

<210> 196
<211> 24
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 196
Lys Glu Ala Cys Leu His Glu Leu Asp Cys Lys Ser Phe Leu Leu Ala

1 5 10 15

Gln Gln Gly Arg Ala Gly Ala His
20

<210> 197
<211> 32
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 197
Lys Lys Val Gln Ala Asn Lys Thr Arg Val Phe Ala Ala Ser Asn Gln

1 5 10 15

Gly Leu Ala Leu Ala Leu Arg Arg Tyr Tyr Leu Ser Phe Leu Asp His
20 25 30

<210> 198
<211> 33
<212> PRT
<213> Taura syndrome virus

<400> 198
Lys Lys Ala Cys Arg Asn Ala Gly Tyr Lys Glu Ala Cys Leu His Glu

1 5 10 15

Leu Asp Cys Lys Ser Phe Leu Leu Ala Gln Gln Gly Arg Ala Gly Ala
20 25 30

His

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 199
Lys Ile Ile Gln Lys Ala His Lys
1 5

<210> 200
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 200
His Leu Lys Cys Arg Val Lys Met Glu Lys
1 5 10

<210> 201
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 201
Lys Leu Thr Ser Gly His Leu Lys
1 5

<210> 202
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 202
His Asn Asp Lys Arg Ala Asp Pro Ala Phe Val Cys Lys
1 5 10

<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 203
Lys Lys Lys Lys Lys His Lys
1 5