(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0005090
(43) 공개일자 2021년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/86 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 39/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7033157
(22) 출원일자(국제) 2019년04월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년11월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/028771
(87) 국제공개번호 WO 2019/209859
국제공개일자 2019년10월31일
(30) 우선권주장
62/661,320 2018년04월23일 미국(US)

(71) 출원인
더 유나이티드 스테이츠 오브 어메리카, 애즈 리프리젠티드 바이 더 세크러테리, 디파트먼트 오브 헬쓰 앤드 휴먼 서비씨즈
미합중국 메릴랜드 20892-7660 베데스다 엠에스씨 7660 이그제큐티브 불르바드 6011 쉬트 325 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼 내셔널 인스티튜츠 오브 헬스
(72) 발명자
무니르 쉬린
미국 메릴랜드주 20854 포토맥 비치그로브 레인 11401
브록 린다 지
미국 뉴저지주 07481 위코프 밴스 애비뉴 492
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

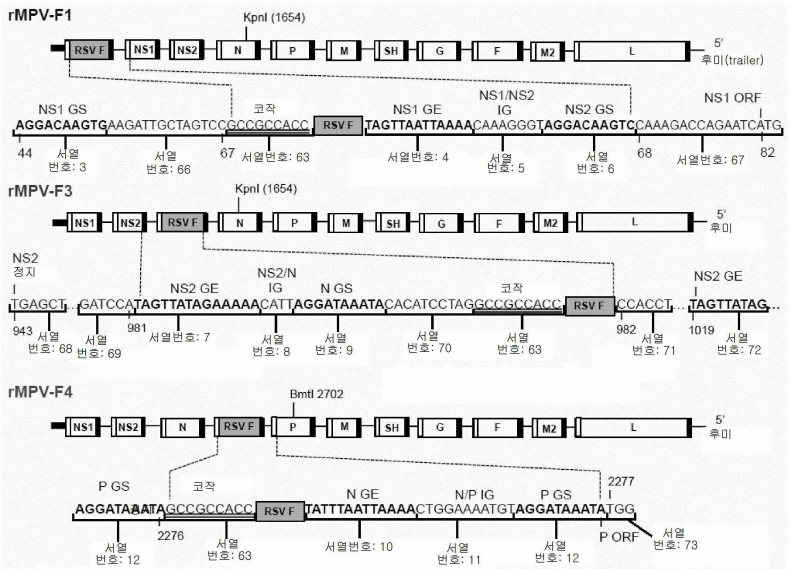
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **키메라 벡터**

(57) 요 약

세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목(*Mononegavirales*) 벡터가 개시된다. 또한, 본 발명의 양태에 따라, 숙주에서 면역 반응을 야기하기 위한 상기 벡터를 포함하는 조성물, 방법 및 키트, 및 상기 벡터의 제조 방법이 개시된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 31/14 (2018.01)
A61K 2039/5256 (2013.01)
A61K 2039/543 (2013.01)
C12N 2760/18534 (2013.01)
C12N 2760/18543 (2013.01)
(72) 발명자
부크홀츠 우르술라 제이
미국 메릴랜드주 20910 실버 스프링 데이 애비뉴 10108
콜린스 피터 엘
미국 메릴랜드주 20910 실버 스프링 우드스톡 애비뉴 2921

명 세 서

청구범위

청구항 1

세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목(*Mononegavirales*) 벡터.

청구항 2

제1항에 있어서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터의 자연숙주가 비인간 동물인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터의 자연숙주가 설치목(*Rodentia*)인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터가 뮤린 폐렴 바이러스(*murine pneumonia virus*, MPV)인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체가 박테리아 또는 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체가 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체가 인간 뉴모바이러스과(*Pneumoviridae*) 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체가 오르토뉴모바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체가 인간 호흡기 세포융합 바이러스(*human respiratory syncytial virus*, RSV)인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 단백질이 RSV F 단백질인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터가 서열번호 56에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터가 서열번호 58에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 단백질이 RSV G 단백질인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

서열번호 60에 적어도 90% 이상의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

서열번호 61에 적어도 90% 이상의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

서열번호 62에 적어도 90% 이상의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 비인간 모노네가바이러스목 벡터 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

비내 투여용으로 제형화된 조성물.

청구항 19

하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는데 사용하기 위한 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 비인간 모노네가바이러스목 벡터 또는 제17항 또는 제18항의 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,

인간 뉴모바이러스과 바이러스 감염을 겪지 않는 인간에서 하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는데 사용하기 위한 비인간 모노네가바이러스목 벡터 또는 조성물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,

인간 호흡기 세포합성 바이러스 감염을 겪지 않는 인간에서 하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는데 사용하기 위한 비인간 모노네가바이러스목 벡터 또는 조성물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터가 뮤린 폐렴 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터 또는 조성물.

청구항 23

세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 제조 방법으로서,

하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 암호화하는 비고유 유전자를 상기 비인간 모노네가바이러스목 벡터내에 삽입하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 24

(a) 제17항 또는 제18항의 조성물; 및

(b) 상기 조성물을 담기 위한 하나 이상의 용기

를 포함하는, 면역 반응을 야기하기 위한 키트.

청구항 25

세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 26

제25항에 있어서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터의 자연숙주가 비인간 동물인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 27

제25항에 있어서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터의 자연숙주가 설치목인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 28

제25항에 있어서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터가 뮤린 폐렴 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 29

제25항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체는 박테리아 또는 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 30

제25항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체가 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 31

제25항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체가 인간 뉴모바이러스과 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 32

제25항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체가 오르토뉴모바이러스(*Orthopneumovirus*)인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 33

제25항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체가 인간 호흡기 세포합성 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 34

제25항에 있어서,

하나 이상의 단백질이 RSV F 단백질인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 35

제25항에 있어서,

서열번호 56에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 36

제25항에 있어서,

서열번호 58에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 37

제25항에 있어서,

하나 이상의 단백질이 RSV G 단백질인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 38

제25항에 있어서,

서열번호 60에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 39

제25항에 있어서,

서열번호 61에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 40

제25항에 있어서,

서열번호 62에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 41

제25항의 비인간 모노네가바이러스목 벡터 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서,

비내 투여용으로 제형화되는 조성물.

청구항 43

제25항에 있어서,

하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는데 사용하기 위한, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 44

제25항에 있어서,

인간 뉴모바이러스과 바이러스 감염을 겪지 않는 인간에서 하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는데 사용하기 위한, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 45

제25항에 있어서,

인간 호흡기 세포합성 바이러스 감염을 겪지 않는 인간에서 하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는데 사용하기 위한, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 46

제43항에 있어서,

뮤린 폐렴 바이러스인 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

청구항 47

세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 제조 방법으로서,

비인간 모노네가바이러스목 벡터에서, 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 암호화하는 비고유 유전자를 삽입하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 48

(a) 제42항의 조성물; 및

(b) 상기 조성물을 담기 위한 하나 이상의 용기

를 포함하는, 면역 반응을 야기하기 위한 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2018년 4월 23일 출원된 미국 임시출원 US 62/661,320의 이익을 주장하고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 혼입된다.

[0003] 연방에서 지원받은 연구 및 개발에 대한 언급

[0004] 본 발명은 미국 국립 보건원의 국립 알러지 및 감염 질환 기관(National Institutes of Health, National Institute Allergy and Infectious Diseases)에 의한 프로젝트 번호 1ZIA000372-33하에 정부 지원에 의해 이뤄졌다. 미국 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 갖는다.

[0005] 전자 제출물의 참조 혼입

[0006] 본원과 함께 제출되고 확인된 하기의 컴퓨터-판독가능 뉴클레오티드/아미노산 서열 목록은 그 전체가 본원에 참조로 혼입된다: 2019년 4월 5일에 생성된 "742179_ST25.txt"명의 1개의 153,440 바이트 ASCII(텍스트) 파일.

배 경 기 술

[0007] 인간 병원체는 상당한 보건적 관심사이다. 지속되는 연구에도, 병원체 감염, 특히 바이러스, 인간 호흡 세포합성 바이러스(RSV)로부터의 병원체 감염을 예방 및 치료하는 향상된 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 하나의 양태는 세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목(*Mononegavirales*) 벡터를 제시한다.

[0009] 본 발명의 또다른 양태는 본 발명의 벡터 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제시한다.

[0010] 본 발명의 또다른 양태는 본 발명의 비인간 모노네가바이러스목 벡터 또는 본 발명의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는 방법을 제시한다.

[0011] 본 발명의 또다른 양태는 세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 제조 방법으로서, 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 암호화하는 비고유 유전자를 상기 비인간 모노네가바이러스목 벡터내에 삽입하는 단계를 포함하는 제조 방법을 제시한다.

[0012] 본 발명의 또다른 양태는 (a) 본 발명의 조성물; 및 (b) 상기 조성물을 담기 위한 하나 이상의 용기를 포함하는, 면역 반응을 야기하기 위한 키트를 제시한다.

[0013] 예상외로, 본원에 논의된 뮤린 폐렴 바이러스(*murine pneumonia virus*, MPV)계놈은 비MPV 바이러스에 대항하여, 다른 유형의 벡터에 비해 몇몇 장점을 갖는 숙주 방어를 제공하는데 이상적인 벡터이다.

[0014] MPV 게놈의 하나의 장점은 비교적 작고(15 kb 미만), 역 유전학(reverse genetics)에 의해 쉽게 조작될 수 있다는 점이다. 구체적으로, 변화는 표준 재조합 DNA 방법에 의해 바이러스 게놈의 클로닝된 cDNA로 도입될 수 있고, 생성되는 개조된 바이러스는 형질감염된 조직 배양 세포에서 회수될 수 있다. 특히, 하나 이상의 이종 항원, 예컨대 이종 병원체로부터의 방어 항원을 발현하는 하나 이상의 과잉 유전자가 MPV 게놈으로 도입될 수 있다.

[0015] MPV 게놈의 또다른 예상외의 장점은 MPV 게놈에서 비고유 삽입이 시험관내 및 생체내 복제 동안 비교적 안정하다는 점이다. 예컨대, RSV F 단백질이 삽입된 MPV 벡터는 매우 안정하고, 계속되는 연구에도, MPV 게놈으로부터 F 단백질 서열의 삭제가 본 발명자들에게 아직 관찰된 바 없다. 전형적으로, 일부 유형의 벡터에서 삽입된 서열은 소회(또는 몇회) 복제 후 삭제될 수 있기에 이는 예상외의 것이다. 또한, 벡터에서 삽입된 서열은 통상적으로 이의 발현을 침묵시키는 복제 동안의 점 돌연변이를 축적하지만, 이는 단지 MPV 게놈에서 드물게만 일어날 뿐이다.

[0016] 또한, MPV 생물학의 몇몇 특징은 이를 (특히 인간에서) 벡터로서 사용하기에 안전하게 한다. 예컨대, MPV는 호흡기 점막의 표면 상피 세포에서 복제되는 폐-친화성(pneumotropic) 바이러스이고, 따라서, 고도 침습성 또는 전신성 바이러스가 아니다. 또한, MPV는 세포질 RNA 바이러스이고, 숙주 게놈에 통합되거나 이를 교란시키지 않는다. 감염은 공지된 장기적(long term) 감염 없이 급성이다. 또한, 이러한 유형의 바이러스(비절편 음성 가닥 RNA 바이러스)는 바이러스 게놈들간에 재조합의 매우 낮은 발생률을 갖는다(문헌[Spann et al., *J. Virol.*, 77: 11201-11211 (2003)](이 전체는 본원에 참조로 혼입됨)).

[0017] 또한, MPV는 비인간 영장류에서와 같이 인간에서 숙주 범위 제한에 의해 자연적으로 약독화되기 용이하다. 설치류는 MPV의 자연숙주이고, 상기 바이러스는 비인간 영장류, 및 이에 따라 예측상 인간에서도 숙주 범위 제한에 기인하여 고도로 약독화된다. 숙주 범위 제한에 의한 파라믹소바이러스(paramyxovirus) 또는 뉴모바이러스(pneumovirus)의 약독화는 다유전자성이고 안정한 것으로 사료되고, 이는 비인간 영장류 및 인간에서 소 파라인플루엔자 바이러스 타입 3(bovine parainfluenza virus type 3)에 의해 설명된다(문헌[Skiadopoulos, et al., *J. Virol.*, 77:1141-1148 (2003)](이 전체는 본원에 참조로 혼입됨).

[0018] 또한, MPV에 의한 인간 감염의 증거는 없고, 인간은 상기 바이러스에 대항하는 획득 면역을 결여한다(문헌[Brock, et al., *J. Virol.*, 86: 5829-5843 (2012)](이 전체는 본원에 참조로 혼입됨)). MPV와 RSV(후자는 MPV와 가장 밀접하게 관련된 인간 병원체임)의 단백질들간 10 내지 60%의 아미노산 서열 일치성에도 불구하고, RSV 특이성 면역은 MPV에 대항하여 교차-중화 또는 교차-보호하지 않는다. 따라서, 인간에서 본 발명의 양태의 MPV-기반 벡터의 사용은 기존 면역, 특히 RSV에 대항하는 면역에 의해 제한되지 않아야 한다.

[0019] MPV가 호흡기 점막에서 복제되고 기도에서의 국소 면역 및 전신성 면역을 유도함이 추가적인 장점이다.

따라서, MPV 벡터는 호흡기 병원체에 대항하여 특히 효과적일 것이다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 제1(F1), 제3(F3) 또는 제4(F4) 유전자 위치에서 과잉 유전자로서 첨가된 RSV F 유전자를 함유하는 rMPV 안티게놈(antigenome)을 나타낸 다이어그램을 도시한 것이다. MPV는 미채색된 사각형으로 제시되고, RSV F 유전자는 음영채색된 사각형으로 제시된다. PMV 유전자-시작(GS) 및 유전자-끝(GE) 전사 신호는 각각 미채색 및 채색된 막대로 제시된다(과잉 RSV F 유전자를 비롯한 각각의 유전자의 측면에 위치함). RSV F ORF의 측면에 위치하는 뉴클레오티드 서열을 각각의 유전자 지도 밑에 제시하되, 하기 특징이 확인된다: RSV F ORF(음영채색된 박스로 나타냄), GS와 GE 전사 신호(굵은 글씨로 나타냄), 유전자간 영역(IG), 및 RSV F ORF의 상류에 위치하여 효율적인 번역을 촉진하는 "코작(Kozak)" 서열(이중 밑줄로 제시됨, 서열번호 63).

도 2는 rMPV 벡터에 의한 RSV F의 발현의 안정성을 설명하는 이중 염색 용균반 검사의 결과를 도시한 것이다. 요약하면, 베로(Vero) 세포를 P1 바이러스 스톡의 연속 희석(serial dilution)에 의해 접종하고 0.8% 메틸셀룰로스 중첩(overlay)에 4일 동안 항온배양하였다. 단층(monolayer)을 고정하고 특정 항체에 이어서 상응하는 적외선 염료-접합된 2차 항체를 하용하여 RSV F 및 MPV 항원에 대해 탐침하였다. RSV F 및 MPV 항원은 각각 녹색 및 적색으로 나타났고, 병합(merging)될 때 황색으로 나타났다. 4개의 독립 실험으로부터의 결과를 제시하는 하나의 이미지를 선택하였다. "MPV 항원"으로 표지된 플레이트의 상위 행에서, 무채색 스케일은 녹색의 지표이다. "병합"으로 표지된 플레이트의 하위 행의 "rMPV-F1" "rMPV-F4" 및 "rMPV-F3"의 플레이트 열에서, 무채색 스케일은 황색의 지표이다. "병합"으로 표지된 플레이트의 하위 행의 "rMPV-공(empty)"의 플레이트 열에서, 무채색 스케일은 적색의 지표이다.

도 3은 인간 A549 폐 상피 세포에서 rMPV-RSV-F 벡터의 다주기 성장 동역학을 도시한 것이다. A549 세포의 복제 배양물들을 0.1 용균반 형성 단위(PFU, 감염성 바이러스 입자의 개수의 척도)/세포의 감염다중도(MOI)에 의해 rMPV-F1(파선과 삼각형), rMPV-F3(점선과 미채색 원), rMPV-F4(실선과 X) 또는 rMPV-공(실선과 흑채색된 원)으로 감염시켰다. 24시간 간격으로, 세포주 당 바이러스 당 2개의 배양물을 긁음 및 와류에 의해 수확하고, 청징된 상청액을 제조하고 급속 냉동하였다. 바이러스 역가를 용균반 검사에 의해 2반복으로 측정하였다. 감염 후 경과일은 x 축, $\log_{10}$ PFU/mL는 y 축에 나타냈다. 데이터를 평균의 표준 오차에 의한 평균 값으로 나타냈지만, 다수의 경우 오차 막대가 기호들로 가려서 작은 허용 오차가 발생한다. 검출 한도는 0.7 $\log_{10}$ PFU/mL였다(점선).

도 4는 베로 세포에서 rMPV-RSV-F 벡터의 다주기 성장 동역학을 도시한 것이다. 베로 세포의 복제 배양물들을 0.1 PFU/세포의 MOI에 의해 rMPV-F1(파선과 삼각형), rMPV-F3(점선과 미채색 원), rMPV-F4(실선과 X) 또는 rMPV-공(실선과 흑채색된 원)으로 감염시켰다. 24시간 간격으로, 세포주 당 바이러스 당 2개의 배양물을 긁음 및 와류에 의해 수확하고, 청징된 상청액을 제조하고 급속 냉동하였다. 바이러스 역가를 용균반 검사에 의해 2반복으로 측정하였다. 감염 후 경과일은 x 축, $\log_{10}$ PFU/mL는 y 축에 나타냈다. 데이터를 평균의 표준 오차에 의한 평균 값으로 나타냈지만, 다수의 경우 오차 막대가 기호들로 가려서 작은 허용 오차가 발생한다. 검출 한도는 0.7 $\log_{10}$ PFU/mL였다(점선).

도 5는 rMPV-RSV-F 벡터에 의한 베로 세포의 감염시 세포병변 효과를 도시한 것이다. 베로 세포 단층을 제시된 rMPV-RSV-F 벡터, 공 벡터 또는 wt rRSV에 의해 10 PFU/세포의 MOI로 감염시키거나 mock-감염시켰다. 배양물을 96시간 동안 32℃로 항온배양하고 200 배율로 광학현미경으로 관찰하였다. 제시된 이미지는 2개의 독립 실험을 대표한다. mock-감염 및 rMPV-공-감염된 세포는 어떠한 감염 징후도 나타내지 않았지만, wt RSV, rMPV-F1, rMPV-F3 및 rMPV-F4-감염된 세포는 바이러스 감염의 명확한 징후를 나타냈다.

도 6은 감염된 세포에서 RSV 단백질 및 rMPV 단백질의 발현을 평가하는데 사용된 웨스턴 블롯의 결과를 도시한 것이다. 세포 용해물을 도 5에 제시된 실험으로부터 감염된 세포를 사용한 접종(hpi) 96시간 후 제조하였다. 변성되고 환원된 용해물을 웨스턴 블롯 분석하였다. 도 6에 도시한 바와 같이, rMPV-F1, rMPV-F3 및 rMPV-F4(레인(lane) 1, 2 및 3) 모두는 RSV F 단백질을 함유하였다(그러나, rMPV-공[레인 4] 및 wt rMPV[레인 5]는 그렇지 않았음).

도 7은 감염된 세포에서 RSV F 단백질 발현의 수준을 도시한 것이다. RSV F 단백질은 마우스 단클론 항체에 의해 검출하였다. 단백질 띠(band)의 정량분석 도표는 도 6에 제시된 웨스턴 블롯 분석으로부터의 것이고 3개의 독립 실험을 대표한다. 상대적인 RSV F 단백질 발현을 y 축, 벡터를 x 축에 나타냈다. 표준 오차를 나타냈다.

도 7에 도시한 바와 같이, rMPV-F1, rMPV-F3, rMPV-F4 및 wt rRSV 모두는 높은 수준의 RSV F 단백질을 발현하였다.

도 8은 감염된 세포에서 rMPV G, N, P, F, NS1 및 NS2 단백질 발현의 수준을 도시한 것이다. MPV G, N 및 P 단백질을 수크로스-구배-정제된 rMPV 비리온에 대항하여 생성된 고도면역 혈청에 의해 검출하였다. MPV F 단백질을 단지 MPV F 단백질만을 발현하는 재조합 종두증(vaccinia) 바이러스에 대항하여 생성된 토끼 다클론 항혈청에 의해 검출하였다. MPV NS1 및 NS2 단백질을 각각의 단백질로부터 유도된 합성 펩티드에 대항하여 생성된 개별 토끼 고도면역 혈청에 의해 검출하였다. 튜불린을 로딩(loading) 대조군으로서 탐침하고 각각의 샘플을 정규화하는데 사용하였다. 단백질 띠의 정량분석 도표는 도 5에 제시된 웨스턴 블롯 분석으로부터의 것이고 3개의 독립 실험을 대표한다. 각각의 단백질의 상대적 발현을 y 축, 벡터를 x 축에 나타냈다. 표준 오차를 나타냈다. 별표시는 통계적 유의성(0.05 미만의 p값)을 표시한다. 도 8에 도시한 바와 같이, 감염된 세포는 각각의 시험된 단백질을 발현하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명의 양태는 세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터를 제시한다.

[0022] *벡터*

[0023] 본원에 사용된 "키메라 벡터"는 비고유 유전 정보를 포함하는 벡터이다. 예컨대, 인간 병원체로부터의 유전 정보 또는 물질을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터(예를 들어 이간 병원체로부터의 유전 정보 또는 물질을 포함하는 설치류 벡터, 또는 RSV로부터의 유전 정보를 포함하는 MPV 벡터)가 있다.

[0024] 본원에 사용된 "비인간 모노네가바이러스목 벡터"는 자연숙주가 인간이 아닌 모노네가바이러스목의 바이러스이다.

[0025] 본원에 기재된 벡터는 인간에게 제공할 때에는 약독화된다. 약독화된 벡터는 생체내 복제가 가능하지만, 인간 숙주에서는 독력(virulence)이 낮거나 전혀 없다. 벡터 약독화는 벡터의 복제 및/또는 독력을 감소시킬 수 있는 임의의 다양한 요인들, 예컨대 비한정적으로 비자연숙주의 감염(숙주 범위 제한), 하나 이상의 아미노산 및/또는 뉴클레오티드 치환의 존재, 이종 유전자의 첨가, 또는 벡터 유전자 일부 또는 전부의 제거에 기인할 수 있다. 예컨대, MPV 벡터는 인간에서 숙주 범위 제한에 일부 기인하여 약독화된다.

[0026] *비인간 모노네가바이러스목 벡터*

[0027] 본 발명의 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 바이러스의 자연숙주가 비인간 동물인 한, 모노네가바이러스목의 임의의 일원일 수 있다. 하나의 양태에서, 바이러스의 자연숙주는 비인간 동물이다. 바람직하게는, 바이러스의 자연숙주는 비인간 포유동물이다. 바람직하게는, 바이러스의 자연숙주는 설치목(*Rodentia*)으로부터의 것이다. 바람직하게는, 바이러스의 자연숙주는 쥐과(*Murinae*)로부터의 것이다. 바람직하게는, 바이러스의 자연숙주는 쥐아과(*Murinae*)로부터의 것이다. 바람직하게는, 바이러스의 자연숙주는 마우스(mouse)이다.

[0028] 바이러스가 모노네가바이러스목의 일원인 경우, 이의 게놈은 감염된 세포 및 비리온 둘다에서 리보뉴클레오캡시드에 밀착하여 캡시드화된 선형, 전형적으로는 비단편화, 단일가닥, 비감염성의 음 극성 RNA이고, 역-상보성 3' 및 5' 말단을 갖고, 단백질에 공유결합되지 않고, 이의 게놈은 특징적 유전자 순서 3'-UTR-코어 단백질(core protein) 유전자-피막 단백질(envelope protein) 유전자-RNA-의존성 RNA 중합효소 유전자-5'-UTR(3'-N-P-M-G-L-5')을 갖고, 이는 5 내지 10개의 구별되는 RNA를 이의 게놈으로부터, 상기 게놈의 3' 말단에 위치하는 단일 프로모터로부터의 극성 순차 전사를 통해 생성하고, mRNA는 5' 캐핑(capping)되고 폴리아덴일화되고, 이는 게놈의 완전한 양-센스 카피(positive-sense copy)(안티게놈으로 지칭됨)를 합성함으로써 복제되고, 이는 mRNA, 안티게놈 및 게놈의 합성을 위한 주형으로서 감염성 나선 리보뉴클레오캡시드를 형성하고, 이는 RNA-의존성 RNA 중합효소(RdRp, L)를 암호화하고/거나, 이는 전형적으로, 피막을 갖는 비리온을 생성한다.

[0029] 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 뉴모바이러스과(*Pneumoviridae*), 보르나바이러스과(*Bornaviridae*), 필로바이러스과(*Filoviridae*), 파라믹소바이러스과(*Paramyxovirdae*), 랍도바이러스과(*Rhabdoviridae*) 및 현재는 과로 배정되지 않은 것들로부터의 벡터일 수 있다.

[0030] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 뉴모바이러스과로부터의 것이다. 뉴모바이러스과로부터의 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 메타뉴모바이러스속(*Metapneumovirus*), 예컨대 조류 메타뉴모바이러스종

(*Avian metapneumovirus*)으로부터의 벡터를 포함할 수 있다. 조류 메타뉴모바이러스종은 조류 메타뉴모바이러스(AMPV)를 포함한다.

[0031] 또한, 뉴모바이러스과로부터의 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 오르토뉴모바이러스속(*Orthopneumovirus*), 예컨대 보바인 오르토뉴모바이이러스종(*Bovine orthopneumovirus*) 및 뮤린 오르토뉴모바이러스종(*Murine orthopneumovirus*)으로부터의 벡터를 포함한다. 보바인 오르토뉴모바이이러스종은 보바인 호흡기 세포합성 바이러스(BRSV)를 포함한다. 뮤린 오르토뉴모바이러스종 뮤린 폐렴 바이러스(MPV, 예전에는 마우스 폐렴 바이러스(PVM)로 지칭됨)를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 양태의 비인간 벡터는 MPV이다.

[0032] 보르나바이러스과로부터의 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 보르나바이러스속(*Bornavirus*), 예컨대 하기 종들로부터의 벡터를 포함한다: 엘라피드 1 보르나바이러스(*Elapid 1 bonavirus*), 포유류 1 보르나바이러스(*Mammalian 1 bonavirus*), 포유류 2 보르나바이러스(*Mammalian 2 bonavirus*), 파써리포름 1 보르나바이러스(*Passeriform 1 bonavirus*), 파써리포름 2 보르나바이러스(*Passeriform 2 bonavirus*), 시탁시포름 1 보르나바이러스(*Psittaciform 1 bornavirus*), 시트탁시포름 2 보르나바이러스(*Psittaciform 2 bornavirus, and Waterbird 1 bornavirus*) 및 물새 1 보르나바이러스(*Waterbird 1 bornavirus*).

[0033] 필로바이러스과로부터의 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 퀘바이러스속(*Cuevairus*)으로부터의 로뷰 퀘바바이러스종(*Lloviu cuevavirus*)을 포함할 수 있다.

[0034] 파라믹소바이러스과로부터의 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 아불라바이러스속(*Avulavirus*), 예컨대 조류 아불라 바이러스 1(*Avian Avulavirus 1*) 내지 조류 아불라 바이러스 13(*Avian Avulavirus 13*)으로부터의 벡터; 헤니파바이러스속(*Henipavirus*), 예컨대 세다르 헤니파바이러스종(*Cedar henipavirus*), 가나이안 박쥐 헤니파바이러스종(*Ghanaian bat henipavirus*), 헨드라 헤니파바이러스종(*Hendra henipavirus*), 모지앙 헤니파바이러스종(*Mojiang henipavirus*) 및 니파 헤니파바이러스종(*Nipah henipavirus*)(예컨대 니파 바이러스(*Nipah virus*))로부터의 벡터; 모르빌리바이러스속(*Morbillivirus*)으로부터의 벡터; 루불라바이러스속(*Rubulavirus*), 예컨대 아키모토 루불라바이러스 1(*Achimoto rubulavirus 1*), 아키모토 루불라바이러스 2(*Achimoto rubulavirus 2*), 박쥐 멈프스 루불라바이러스(*Bat mumps rubulavirus*), 캐닌 루불라바이러스(*Canine rubulavirus*), 마푸에라 루불라바이러스(*Mapuera rubulavirus*), 메난글리 루불라바이러스(*Menangly rubulavirus*), 포르신 루불라바이러스(*Porcine rubulavirus*), 시미안 루불라바이러스(*Simian rubulavirus*), 소수가 루불라바이러스(*Sosuga rubulavirus*), 테비오트 루불라바이러스(*Teviot rubulavirus*), 티오만 루불라바이러스(*Tioman rubulavirus*), 투호코 루불라바이러스 1(*Tuhoko rubulavirus 1*), 투호코 루불라바이러스 2(*Tuhoko rubulavirus 2*), 투호코 루불라바이러스 3(*Tuhoko rubulavirus 3*) 및 파라인플루엔자 5(*parainfluenza 5*)로부터의 벡터를 포함한다.

[0035] 랍도바이러스과로부터의 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 에페메로바이러스속(*Ephemerovirus*), 예컨대 보바인 열병 에페메로바이러스(*Bovine fever ephemerovirus*); 하파바이러스속(*Hapavirus*); 레단테바이러스속(*Ledantevirus*); 및 리싸바이러스속(*Lyssavirus*), 예컨대 유러피안 박쥐 1 리싸바이러스(*European bat 1 lyssavirus*), 유러피안 박쥐 2 리싸바이러스(*European bat 2 lyssavirus*), 라고스 박쥐 리싸바이러스(*Lagos bat lyssavirus*), 광견병 리싸바이러스(*Rabies lyssavirus*), 시모니 박쥐 리싸바이러스(*Shimoni bat lyssavirus*) 및 웨스트 코카시안 박쥐 리싸바이러스(*West Caucasian bat lyssavirus*)로부터의 벡터를 포함한다.

[0036] 또한, 본 발명의 벡터는 현재 당업자에게 공지되어 있지 않은 모노네가바이러스목의 마이러스로부터의 벡터(즉, 자연 발생하지만 아직 발견된 바 없는 것들, 또는 자연적 또는 인위적 과정을 통해 아직 생성된 바 없는 것들)일 수 있다.

[0037] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 파라믹소바이러스 센다이 바이러스(*Sendai virus*) 벡터이고, 인간 병원체는 에볼라 바이러스 또는 호흡기 세포합성 바이러스가 아니다. 하나의 양태에서, 인간 병원체는 에볼라 바이러스 또는 호흡기 세포합성 바이러스이고, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 파라믹소바이러스 센다이 바이러스 벡터가 아니다.

[0038] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 파라믹소바이러스 파라인플루엔자 바이러스 5(*paramyxovirus parainfluenza virus 5*) 벡터이고, 인간 병원체는 RSV, 인플루엔자 또는 광견병 바이러스가 아니다. 하나의 양태에서, 인간 병원체는 RSV, 인플루엔자 또는 광견병 바이러스이고, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 파라믹소바이러스 파라인플루엔자 바이러스 5 벡터가 아니다.

[0039] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 랍도바이러스 수포성 구내염 바이러스(*rhabdovirus*

vesicular stomatitis virus, VSV) 벡터이고, 인간 병원체는 에볼라 바이러스 또는 말부르크 바이러스(*Marburg virus*)가 아니다. 하나의 양태에서, 인간 병원체는 에볼라바이러스 또는 말부르크 바이러스이고, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 파라믹소바이러스 랍도바이러스 수포성 구내염 바이러스 벡터가 아니다.

[0040] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목은 뉴캐슬병 바이러스(*Newcastle disease virus*)이고, 인간 병원체는 인플루엔자 바이러스가 아니다. 하나의 양태에서, 인간 병원체는 인플루엔자 바이러스이고, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 뉴캐슬병 바이러스 벡터가 아니다.

[0041] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 뉴모바이러스과로부터의 벡터이다. 바람직하게는, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 뮤린 오르토바이러스속으로부터의 벡터이다. 바람직하게는, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 MPV 벡터이다.

[0042] 바람직하게는, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 기도를 감염시키는 벡터이다. 바람직하게는, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 뉴모바이러스과로부터의 벡터이고, 기도를 감염시킨다.

[0043] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 야생형 MPV(진뱅크(GenBank) 접근번호 AY729016)로부터 유도된다. 하나의 양태에서, 돌연변이는 역 유전 시스템(reverse genetic system)의 서열을 암호화하는 MPV에 도입되어 클로닝을 위한 특유의 제한효소 부위를 생성할 수 있다(문헌[Krempl, et al., *J. Virol.*, 81(17): 9490-501 (2007)](본원에 그 전체가 참조로 혼입됨)). 하나의 양태에서, 제한효소 부위는 게놈 뉴클레오티드 위치 4509 및 8461에서 각각 *Age*I 및 *BstB*I를 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, L 중합효소 ORF는 L 단백질의 발현을 증가시킴을 목표로 하여 코돈 쌍 최적화에 의해 개조될 수 있다.

[0044] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 ACGCGAAAAAAATGCATAACAAAACTATCAACCTGAAAAAAGTT(서열번호 1)에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 게놈 프로모터를 갖는다.

[0045] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 TTGATATCTCACAGGTTGTAAACATAGTTCTTTTATAATTATTGTTAGTTAAACTATTGTGTTTGACTTCCTTTGGGTATTTTTTTCCCGT(서열번호 2)에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 안티게놈 프로모터를 갖는다.

[0046] 하나의 양태에서, SH 유전자와 G 유전자간 및 M2 유전자와 L 유전자간의 유전자간 영역은 상기 제시된 바와 같이 특유의 제한효소 부위(예컨대 *Age*I 및 *BstB*I)를 도입함으로써 개조되어 역 유전자 시스템이 생성될 수 있고, 상기 영역에 대해 개조된 서열은 하기 표 1에 제시된다.

표 1

[0047]

MPV 전사 신호			
유전자	**유전자 출발**	**유전자 끝**	**유전자간**
NS1	AGGACAAGTG(서열번호 3)	TAGTTAATTAAAA(서열번호 4)	CAAAGGGT (서열번호 5)
NS2	AGGACAAGTC(서열번호 6)	TAGTTATAGAAAAA(서열번호 7)	CATT (서열번호 8)
N	AGGATAAATA(서열번호 9)	TATTTAATTAAAA(서열번호 10)	CTGGAAAATGT (서열번호 11)
P	AGGATAAATA(서열번호 12)	TAGTTAATTAAAA(서열번호 13)	TAACAAC (서열번호 14)
M	AGGACAAATA(서열번호 15)	TAGTTAAATAAAA(서열번호 16)	TC (서열번호 17)
SH	AGGATAAATA(서열번호 18)	TAGTTAACAAAAAA(서열번호 19)	CCGGT (서열번호 20)
G	AGGATAAGTACTATC(서열번호 21)	TAGTTAATGAAAA(서열번호 22)	CTAAGCTTTGATATAAT(서열번호 23)
F	AGGACAAATA(서열번호 24)	TAGTTAATTAAAAA(서열번호 25)	CTT (서열번호 26)
M2	AGGATAAGTGA(서열번호 27)	TAGTTATATAAAAAAA(서열번호 28)	TATTCGAATT (서열번호 29)
L	AGGATCAATA(서열번호 30)	TAGTTAACAAAAAA(서열번호 31)	N/A

[0048] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30 및/또는 서열번호 31에 적어도 95%(즉 96%, 97%, 98%, 99% or 100%) 동일한 전사 신호를 갖는다.

[0049] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 (3'에서 5' 유전자 순서로 제시되는) 비구조적 유전자 단백질 1(NS1), 비구조적 유전자 단백질 2(NS2), 핵단백질(N 단백질), 인단백질(P 단백질), 기질 단백질(M 단백질), 소형 소수성 단백질(SH 단백질), 부착 단백질(G 단백질), 융합 단백질(F 단백질), M2-1 및 M2-2 단백질, 및 중합효소 단백질(L 단백질)을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0050] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 32에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 NS1(예컨대 진뱅크 접근번호 AY729016)에 대한 서열을 가진다.

[0051] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 33에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 NS1에 대한 서열을 가진다.

[0052] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 34에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 NS2(예컨대 진뱅크 접근번호 AY729016)에 대한 서열을 가진다.

[0053] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 35에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 NS2를 생성하게 한다.

[0054] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 36에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 N에 대한 서열을 가진다.

[0055] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 37에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 N을 생성하게 한다.

[0056] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 38에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 P에 대한 서열을 가진다.

[0057] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 39에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 P를 생성하게 한다.

[0058] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 40에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 M에 대한 서열을 가진다.

[0059] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 41에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 M을 생성하게 한다.

[0060] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 42에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 SH에 대한 서열을 가진다.

[0061] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 43에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 SH를 생성하게 한다.

[0062] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 44에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 G에 대한 서열을 가진다.

[0063] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 45에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 G를 생성하게 한다.

[0064] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 46에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 F에 대한 서열을 가진다.

[0065] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 47에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 F를 생성하게 한다.

[0066] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 48에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 M2-1에 대한 서열을 가진다.

[0067] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 49에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 M2-1을 생성하게 한다.

[0068] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 50에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 M2-2에 대한 서열을 가진다.

[0069] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 51에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 M2-2를 생성하게 한다.

[0070] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 서열번호 52에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 L에 대한 서열을 가진다.

[0071] 하나의 양태에서, MPV 벡터는 세포가 서열번호 53에 적어도 85%(즉 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 단백질 L을 생성하게 한다.

[0072] 일부 양태에서, 코작 서열(GCCGCCACC(서열번호 63))은 AUG 출발 코돈의 상류이다. 코작 서열은 번역 개시에 효율적인 맥락을 제공할 수 있다. 다른 서열들은 당업자에게 공지되어 있고 번역 효율을 증가시키는데 사용될 수 있다.

[0073] *인간 병원체*

[0074] 본 발명의 벡터는 임의의 인간 병원체로부터의 단백질을 발현할 수 있다. 본원에 사용된 "인간 병원체"는 인간에서 감염을 야기할 수 있는 병원체이다. 인간 병원체는 바이러스, 박테리아, 프로토조아, 프리온 및 진균류를 포함할 수 있다.

[0075] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 MPV 벡터이고, 세포가 (뉴모바이러스과의) F 단백질을 발현하게 한다. F 단백질을 암호화하는 서열은 F 단백질이 발현되되 벡터 유전자가 방해받지 않도록 MPV 벡터 게놈에서 임의의 적합한 위치에 있을 수 있다. 예컨대, F 단백질을 암호화하는 서열은 도 1에 도시된 바와 같이 삽입될 수 있다. F 단백질을 암호화하는 서열은 유전자 출발 및 유전자 끝 서열의 측면에 있어야 한다. 오픈 리딩 프레임의 어느쪽이든 다수 또는 200개 이하의 뉴클레오티드가 있을 수 있다. 바람직하게는, F 단백질을 암호화하는 서열 전의 약 10 내지 20개의 뉴클레오티드가 리보솜의 적재(load up)를 허용하기 시작함으로써 단백질이 효율적으로 발현된다.

[0076] 병원체 박테리아는 하기 종으로부터의 것을 포함한다:

[0077] 액티노마이세스 이스라엘리이(*Actinomyces israelii*), 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 박터로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 보르데텔라 페르투씨스(*Bordetella pertussis*), 보렐리아(*Borrelia*), 브루셀라(*Brucella*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 클라마이디아(*Chlamydia*), 클라미도필라 시트탁시(*Chlamydophila psittaci*), 클로스트리디움(*Clostridium*), 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*), 에를리키아(*Ehrlichia*), 엔테로코커스(*Enterococcus*), 에스케리키아(*Escherichia*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 헤모필러스 인플루엔제(*Haemophilus influenzae*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 클렙시엘라 뉴모니에(*Klebsiella pneumoniae*), 리지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 렙토스피라(*Leptospira*), 리스테리아 모노사이토제네스(*Listeria monocytogenes*), 마이코박테리움(*Mycobacterium*), 마이코플라즈마 뉴모니에(*Mycoplasma pneumoniae*), 네이쎄리아(*Neisseria*), 슈도모나스 에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 노카디아 아스테로이데스(*Nocardia asteroides*), 리케챠 리케트시이(*Rickettsia rickettsii*), 살모넬라(*Salmonella*), 시젤라(*Shigella*), 스타필로코커스(*Staphylococcus*), 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 스렙포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 비브리오 콜레레(*Vibrio cholerae*) 및 이르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*).

[0078] 병원성 진균류는 하기 종들을 포함한다:

[0079] 칸디다(*Candida*), 아스퍼질러스(*Aspergillus*), 크립토코커스(*Cryptococcus*), 히스토플라즈마(*Histoplasma*), 뉴모시스티스(*Pneumocystis*) 및 스타키보리스(*Stachybotrys*).

[0080] 병원성 프로토조아는 하기 질병을 약기하는 것들을 포함한다: 말라리아(플라스모디움(*Plasmodium*)에 의한 것, 아메바증, 편모충증, 톡소플라스마증, 크립토스포리디움증, 트리코모나스증, 샤가스병, 리슈마니아증, 아프리카

트리파노소마증, 아메바 이질, 아칸트아메바 각막염 및 원발성 아메바성 뇌수막염(내글레라증).

[0081] 병원성 프리온은 하기 질병을 야기하는 것을 포함한다: 크로이츠펠트-야콥병, 의인성 크로이츠펠트-야콥병, 변형 크로이츠펠트-야콥병, 가족성 크로이츠펠트-야콥병, 산발성 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만-스트뢰우슬러-쉐인커 증후군(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome), 치명적 가족성 불면증, 쿠루(Kuru), 가족성 해면상 뇌병증 및 다계통 위축증.

[0082] 병원성 바이러스는 하기 과(또는 문)으로부터의 것들을 포함한다: 파라믹소바이러스과(인간 파라인플루엔자 바이러스 스테레오타입 1, 2, 및 3(HPIV1, 2, 3) 및 미슬즈 바이러스(*Measles virus*)를 포함함); 헤니파바이러스과(헨드라 바이러스(*Hendra virus*) 및 니파 바이러스(*Nipah virus*)를 포함함; 오르토믹소바이러스과(조류 인플루엔자 A 바이러스(*avian influenza A viruses*); 코로나바이러스과(*Coronaviridae*)(중증 급성 호흡기 증후군(SARS), 코로나바이러스 및 중동 호흡기 증후군(MERS) 코로나바이러스를 포함함); 필로바이러스과(에볼라 바이러스 및 말부르크 바이러스를 포함함); 아레나바이러스과(*Arenaviridae*)(라싸 바이러스(*Lassa Virus*)를 포함함; 버냐바이러스목(*Bunyavirales*)(이전에 버냐바이러스과(*Bunyaviridae*)로 공지됨)(크리미안-콩고 출혈성 열병 바이러스(*Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus*), 리프트 밸리 열병 바이러스(*Rift Valley Fever Virus*) 및 한타바이러스(*Hantavirus*)를 포함함); 플라비바이러스과(*Flaviviridae*) 및 토가바이러스과(*Togaviridae*)(웨스트 나일 바이러스(*West Nile virus*), 뎅기 바이러스(*Dengue virus*), 지카 바이러스(*Zika virus*) 및 치쿤군야 바이러스(*Chikungunya*)를 포함함); 및 뉴모바이러스과(인간 호흡기 세포합성 바이러스(RSV) 및 인간 메타뉴모바이러스를 포함함).

[0083] 바람직하게는, 인간 병원체는 바이러스이다. 바람직하게는, 인간 병원체는 뉴모바이러스과 바이러스이다.

[0084] 바람직하게는, 인간 병원체는 RSV이다. RSV는 피막화된 단일 가닥 음의 센스 RNA 바이러스이다. RSV는 11개의 단백질을 암호화하는 10개의 유전자를 보유한다. 융합 F(F 단백질) 및 부착 G(G 단백질) 표면 당단백질은 2개의 바이러스성 중화 항원이고 주요 방어 항원이다. RSV F는 진입 동안 비리온 피막과 숙주 세포막의 융합을 매개하는 I형 막통과 피막 당단백질이다.

[0085] *인간 병원체로부터의 단백질*

[0086] 본 발명의 벡터에 의해 감염된 세포에 의해 발현되는 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질은 숙주가 인간 병원체에 대한 면역 반응을 발달시키도록 할 수 있는 임의의 단백질을 포함할 수 있다.

[0087] 하나의 양태에서, 단백질은 마라믹소마이러스과, 예컨대 인간 파라인플루엔자 스테레오타입 1, 2 및 3(HPIV 1, 2 및 3) 및 미슬즈 바이러스의 융합(F) 및 혈구응집소(H), 또는 혈구응집소-뉴라민가수분해효소(HN) 단백질이다.

[0088] 하나의 양태에서, 단백질은 헤니파바이러스과, 예컨대 헨드라 바이러스 및 니파 바이러스의 융합(F) 및 부착(G) 단백질이다.

[0089] 하나의 양태에서, 단백질은 오르토믹소바이러스과 일원, 예컨대 고도 병원성 조류 인플루엔자 A 바이러스의 혈구응집소(HA) 및 뉴라민가수분해효소(NA) 단백질이다

[0090] 하나의 양태에서, 단백질은 코로나바이러스과, 예컨대 SARS, 코로나바이러스 및 MERS 코로나바이러스의 스파이크(Spike)(S) 단백질이다.

[0091] 하나의 양태에서, 단백질은 필로바이러스과 일원, 예컨대 에볼라 바이러스 및 말부르크 바이러스의 GP 단백질이다.

[0092] 하나의 양태에서, 단백질은 아레나바이러스과, 예컨대 라싸 바이러스의 GP1 및 GP2 단백질(전구체 GPC로서 발현됨)이다.

[0093] 하나의 양태에서, 단백질은 버냐바이러스목(이전에 버냐바이러스과로 공지됨)의 일원, 예컨대 크리미안-콩고 출혈성 열병 바이러스, 리프트 밸리 열병 바이러스 및 한타바이러스의 Gn(GP1) 및 Gc(GP2) 단백질이다.

[0094] 하나의 양태에서, 단백질은 플라비바이러스과 및 토가바이러스과의 일원, 예컨대 웨스트 나일 바이러스, 뎅기 바이러스, 지카 바이러스 및 치쿤군야 바이러스의 E 당단백질 종이다.

[0095] 바람직하게는, 단백질은 뉴모바이러스과, 예컨대 RSV 및 MPV의 융합 단백질(F) 또는 당단백질(G)이다.

[0096] *뉴모바이러스과의 융합 단백질(F)*

[0097] 상기 단백질의 2개의 야생형(A 및 B, 또는 A1 및 B2) 및 이의 다수의 변이체가 존재한다. 또한, 뉴클레오티드 서열의 오픈 리딩 프레임(open reading frame)은 상기 단백질의 발현을 강화하도록 코돈 최적화에 의해 개조될 수 있다. 또한, 뉴클레오티드 서열은 야생형에 존재하는 것과 동일한 2개의 HEK 아미노산 정렬(66E 및 101P, 서열번호 54 참고)을 함유하도록 개조될 수 있다. 또한, 상기 서열은 발현되는 단백질이 목적하는 면역 반응을 야기하는 능력에 현저한 영향을 주지 않는 한, 돌연변이, 삭제 및 삽입을 가질 수 있다.

[0098] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 서열번호 54와 적어도 85%(즉, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 (RSV A2로부터의) F 단백질에 대한 서열을 갖는다.

[0099] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 세포가 서열번호 55와 적어도 85%(즉, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 (RSV A2로부터의) F 단백질을 생성하도록 한다.

[0100] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 서열번호 56과 적어도 85%(즉, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 (RSV A2로부터의) F 단백질에 대한 서열을 갖는다.

[0101] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 세포가 서열번호 57과 적어도 85%(즉, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 (RSV A2로부터의) F 단백질을 생성하도록 한다.

[0102] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 서열번호 58과 적어도 85%(즉, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 (RSV A2로부터의) F 단백질에 대한 서열을 갖는다.

[0103] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 세포가 서열번호 59와 적어도 85%(즉, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 (RSV A2로부터의) F 단백질을 생성하도록 한다.

[0104] 바람직하게는, RSV F 단백질은 이의 융합된 형태에 비해 증가된 면역 반응을 할 수 있게 하는 이의 예비융합(prefusion) 형태로 유지된다. RSV F 단백질은 이의 구상 헤드(globular head)에서 다이설파이드 결합 형성 또는 공동 충전 돌연변이(cavity filling mutation)를 야기하는 돌연변이를 도입함으로써 예비융합 형태로 안정화될 수 있다. 안정화된 RSV F 단백질은 펼침(unfolding)될 확률이 더 작다(이는 숙주 세포와 접촉할 때 특히 바람직함)(문헌[McLellan, et al., *Science*, 340: 1113-1117 (2013)]; 문헌[McLellan, et al., *Science*, 342: 592-598 (2013)]; 및 문헌[Joyce, et al., *Nature Structural and Molecular Biology*, doi:10.1038/nsmb.3267 (2016)] 참고, 상기 각각의 문헌은 그 전체가 본원에 참조로 혼입됨).

[0105] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 MPV 벡터이고, 세포가 (뉴모바이러스과의) F 단백질을 발현하게 하고, 서열번호 60(rMPV-F1)에 적어도 85%(즉, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0106] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 MPV 벡터이고, 세포가 (뉴모바이러스과의) F 단백질을 발현하게 하고, 서열번호 61(rMPV-F3)에 적어도 85%(즉, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0107] 하나의 양태에서, 비인간 모노네가바이러스목 벡터는 MPV 벡터이고, 세포가 (뉴모바이러스과의) F 단백질을 발현하게 하고, 서열번호 62(rMPV-F4)에 적어도 85%(즉, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0108] 하나의 양태에서, 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하는 세포는 인간 세포이다.

[0109] *벡터 조성물*

[0110] 본 발명의 하나의 양태는 본 발명의 양태의 벡터 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제시한다.

[0111] 조성물은 이를 필요로 하는 대상에게 투여에 적합할 수 있다. 하나의 양태에서, 조성물은 포유동물에게 투여에 적합하다. 하나의 양태에서, 벡터는 내독소 또는 외독소를 실질적으로 미함유한다. 내독소는 발열인자(pyrogen), 예컨대 지질다당류(LPS) 분자를 포함할 수 있다. 또한, 벡터는 열병 또는 기타 부작용을 야기할 수

있는 불활성 단백질 단편을 실질적으로 미함유할 수 있다. 일부 양태에서, 조성물을 약 1% 미만, 약 0.1% 미만, 약 0.01% 미만, 약 0.001% 미만 또는 약 0.0001% 미만의 내독소, 외독소 및/또는 불활성 단백질 단편을 함유한다. 일부 양태에서, 벡터 조성물은 산업용수, 수돗물 또는 증류수보다 낮은 수준의 발연인자를 갖는다. 기타 벡터 조성물 성분은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 이온교환 크로마토그래피, 한외여과 또는 증류를 사용하여 정제될 수 있다. 다른 양태에서, 발열인자는 환자에게 투여되기 전 불활성화 또는 파괴된다. 벡터용 원료 물질, 예컨대 물, 완충액, 염 및 기타 화학물질도 선별 및 탈발열인자화(depyrogenating)될 수 있다. 벡터 조성물 중 모든 물질은 멸균성이고, 벡터 조성물의 각각의 정량(lot)은 멸균성에 대해 시험될 수 있다.

[0112] 일부 양태에서, 벡터 조성물은 (건조 중량을 기준으로) 약 50% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만 또는 약 5% 미만의 오염성 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, 다당류 캡슐 단백질은 기타 생물 고분자, 예컨대 기타 단백질(특히 정제된 제제로서 성분 단백질 또는 대상 재구성 혼합물에서의 성분 단백질 기능에 있어서, 이의 특성을 실질적으로 차폐, 감소, 혼동 또는 변경시킬 수 있는 기타 단백질)이 부재하도록 존재한다. 일부 양태에서, 정제된 서브유닛 단백질을 포함하는 벡터 조성물은 상기 정제된 서브유닛의 양을 기준으로 약 5% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.2% 미만, 약 0.1% 미만의 숙주 세포(상기 서브유닛 단백질이 발현됨)-유래 단백질을 함유한다.

[0113] 일부 양태에서, 벡터는 숙주에 대한 독성이 낮거나 전혀 없다. 특정 양태에서, 벡터 조성물은 예방접종되는 동물에 대해 LD_{50} 척도보다 낮은 농도로 성분들을 포함한다. LD_{50} 척도는 마우스 또는 기타 실험 모델 시스템에서 수득되고 인간 및 기타 동물로 외삽될 수 있다. 인간 및 기타 동물에서 화합물의 LD_{50}을 예측하는 방법은 당업계에 주지되어 있다. 벡터 조성물은 래트(rat)에서 약 100 g/kg 초과, 약 50 g/kg 초과, 약 20 g/kg 초과, 약 10 g/kg 초과, 약 5 g/kg 초과, 약 2 g/kg 초과, 약 1 g/kg 초과, 약 500 mg/kg 초과, 약 200 mg/kg 초과, 약 100 mg/kg 초과, 약 50 mg/kg 초과, 약 20 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg 초과의 LD_{50} 값을 가질 수 있는 임의의 성분을 함유할 수 있다.

[0114] 벡터의 도입에 적합한 조성물은 투여 경로에 따라 다양하다. 비내 투여에 적합한 조성물, 예컨대 에어로졸 용액(예컨대 "분무화(nebulizing)"될 수 있음) 및 드롭 용액(drop solution) 둘다는 당, 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제, 염 완충제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0115] 하나의 양태에서, 본 발명의 양태의 벡터를 포함하는 조성물 단당류 및/또는 이당류 당을 포함한다. 또다른 양태에서, 본 발명의 양태의 벡터를 포함하는 조성물은 당으로서 글루코스, 수크로스 및/또는 프럭토스를 포함한다.

[0116] 하나의 양태에서, 본 발명의 양태의 벡터를 포함하는 조성물은 하나의 양태의 조성물의 pH를 약 4.0 내지 약 8.0, 바람직하게는 약 5.5 내지 약 7.0으로 조정 및 유지하기에 충분한 약학적으로 허용되는 완충액을 포함한다. 적합한 완충액은 시트레이트, 포스페이트 및 글리신이다.

[0117] 벡터는 단독으로 또는 다른 적합 성분과의 조합으로 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 제형으로 제조될 수 있다. 에어로졸 제형은 가압된 허용 추진제, 예컨대 다이클로로다이플루오로메탄, 프로판 및 질소 등에 투입될 수 있다. 에어로졸 제형은 비(nasal) 경로 또는 구강내로 전달될 수 있다.

[0118] 비경구, 예컨대 관절내(관절 내부), 정맥내, 근육내, 진피내, 복강내, 비내 및 피하 경로 투여에 적합한 조성물은 수성 및 비수성 등장성 멸균 주사 용액을 포함하고, 이는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 의도되는 피투여자의 혈액과 제형이 등장성이 되도록 하는 용질, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 일반적인 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 함유할 수 있다. 조성물은 단위-투여 용량 또는 다회-투여 용량 밀폐 용기, 예컨대 앰플 및 바이알로 제시될 수 있다.

[0119] 주사에 적합한 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 경구 투여에 적합한 조성물은 (a) 액상 용액, 예컨대 희석제, 예컨대 물, 염수 또는 PEG 400 중 현탁된 효과량의 다당류 캡슐; (b) 미리 측정된 양의 활성 성분을 액체, 고체, 과립 또는 젤라틴으로서 함유하는 캡슐, 사쉐 또는 정제; (c) 적절한 액체 중 현탁액; 및 (d) 적합한 유화액으로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 하나 이상의 락토스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 칼슘 포스페이트, 옥수수 전분, 감자 전분, 트라가칸트, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 및 기타 부형제, 착색제, 충전제, 결합제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 향미제, 염료, 붕해제 및 약학적으로 허용되는 담체 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향미제, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중 벡터를 포함하고, 파스티유(pastille)는 벡터에 추가로 당업계에 공지된 담체를 함유하는 불활성 베이스, 예컨

대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 유화액 및 겔 등 중 벡터를 포함한다. 벡터 조성물은, 예컨대 리포솜; 또는 벡터의 느린 방출을 제공하는 조성물로 캡슐화될 수 있다.

[0120] *벡터 투여*

[0121] 본 발명의 양태에 따른 벡터는 개체에게, 전형적으로는 전신성 투여(예컨대 비내, 정맥내, 복강내, 근육내, 진피내, 피하, 진피하, 경피, 두개내, 점막, 항문, 질, 경구, 협측 경로 또는 흡입)에 의해 투여되거나, 국소 적용에 의해 투여될 수 있다. 하나의 양태에서, 투여 경로는 비내이다(예컨대 비 스프레이 또는 드롭). 하나의 양태에서, 투여 경로는 근육내이다. 다른 양태에서, 투여 경로는 피하이다. 또다른 양태에서, 투여 경로는 점막이다. 특정 양태에서, 투여 경로는 경피 또는 진피내이다.

[0122] *면역 반응을 야기하는 방법*

[0123] 본 발명의 하나의 양태는 본 발명의 양태의 비인간 모노네가바이러스목 벡터, 또는 본 발명의 양태의 비인간 모노네가바이러스목 벡터를 포함하는 조성물을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는 방법을 제시한다.

[0124] 본 발명의 하나의 양태는 본 발명의 양태의 비인간 모노네가바이러스목 벡터, 또는 본 발명의 양태의 비인간 모노네가바이러스목 벡터를 포함하는 조성물을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는 방법을 제시하되, 상기 투여 시기에 상기 인간은 뉴모바이러스과 바이러스 감염을 겪지 않는다. 이러한 경우, 본 발명의 양태의 벡터, 또는 본 발명의 양태의 벡터를 포함하는 조성물은, 예컨대 질환의 제1 단계이자 필수 단계인 감염에 대한 방어에 의해 인간 뉴모바이러스과 바이러스의 정착에 대항하는 방어를 보조할 수 있는 면역 반응을 유도하도록 인간에게 투여된다. 따라서, 일부 양상에서, 상기 방법은 비감염 인간에서 인간 뉴모바이러스과에 의한 감염을 억제한다. 또다른 양상에서, 상기 방법은 기감염 인간에서 감염의 지속시간을 감소시킬 수 있다.

[0125] 특정 양태에서, 본 발명의 벡터 또는 상기 벡터를 함유하는 조성물은 방어 면역을 부여하여, 예방접종된 개체가 상기 백터에 대한 상기 개체의 노출의 결과로서 징후 또는 후유증의 지연된 발생, 또는 징후 또는 후유증의 감소된 중증도를 나타내게 한다. 특정 양태에서, 예방접종된 개체는 인간 뉴모바이러스과와 접촉시 징후 또는 후유증을 나타내지 않거나 인간 뉴모바이러스과에 의해 감염되지 않거나 둘다에 해당할 수 있다. 전형적으로, 방어 면역은 하기 기전 중 하나 이상에 의해 성취된다: 점막성, 체액성 또는 세포성 면역. 주로, 점막성 면역은 호흡기, 소화기 및 비뇨생식기의 관의 점막성 표면 상 분비성 IgA(sIGA) 항체의 결과이다. sIGA 항체는 신체의 점막-선 조직에서 B 림프구에 의한 sIGA 생성을 야기하는, 항원-처리 세포, B 및 T 림프구에 의해 매개되는 일련의 사건 후 생성된다. 전형적으로, 체액성 면역은 혈청에서 IgG 항체 및 IgM 항체의 결과이다. 세포성 면역은 세포독성 T 림프구를 통해, 또는 수지상 세포, 대식세포 및 T 림프구가 관여하는 지연형 과민증, 및 항체의 채용 없이 T 세포가 관여하는 기타 기전을 통해 성취될 수 있다. 특히, 세포성 면역은 T_{H1} 또는 T_{H17} 세포에 의해 매개될 수 있다.

[0126] *투여 용량*

[0127] 본 발명의 양태의 벡터, 또는 본 발명의 양태의 벡터를 포함하는 조성물의 투여 용량은 전술한 바와 같이 단일 투여 용량 또는 다회 투여 용량으로 예방적 반응을 유도하는 효과량이다. 바람직하게는, 투여 용량은 유해한 부작용을 최소화하도록 선택된다. 이러한 양은 사용되는 특정 벡터에 따라 다양할 것이다. 일부 양태에서, 투여 용량은 약 $10^{8.0}$ 감염 단위(PFU)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 투여 용량은 약 $10^{7.0}$ 감염 단위(PFU)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{6.0}$ 감염 단위(PFU)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{5.0}$ 감염 단위(PFU)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{4.0}$ 감염 단위(PFU)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{3.0}$ 감염 단위(PFU)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{2.0}$ 감염 단위(PFU)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 10 이하의 감염 단위(PFU)의 벡터 입자를 포함한다.

[0128] 일부 양태에서, 투여 용량은 약 $10^{8.0}$ 감염 단위(50%-조직-배양-감염 단위, $TCID_{50}$)의 벡터 입자를 포함한다. 일

부 양태에서, 조성물의 투여 용량은 약 $10^{7.0}$ 감염 단위($TCID_{50}$)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{6.0}$ 감염 단위($TCID_{50}$)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{5.0}$ 감염 단위($TCID_{50}$)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{4.0}$ 감염 단위($TCID_{50}$)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{3.0}$ 감염 단위($TCID_{50}$)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 $10^{2.0}$ 감염 단위($TCID_{50}$)의 벡터 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물의 단일 투여 용량은 약 10 이하의 감염 단위($TCID_{50}$)의 벡터 입자를 포함한다.

[0129] 전달되는 벡터의 적절량은 대상의 연령, 체중 및 건강(예컨대 면역손상 상태)에 따라 다양할 것이다. 존재시, 전형적으로, 보조제는 투여 용량 당 1 내지 250 μg, 예컨대 50 내지 150 μg, 75 내지 125 μg 또는 100 μg으로 존재할 것이다.

[0130] 일부 양태에서, 본 발명의 양태의 벡터, 또는 본 발명의 양태의 벡터를 포함하는 조성물의 하나의 투여 용량은 선술한 결과들을 성취하도록 투여된다. 다른 양태에서, 초기 예방접종 후, 대상은 하나 이상의 추가 예방접종을 총 2, 3, 4 또는 5개의 예방접종으로 투여받는다. 추가 예방접종은, 예컨대 초기 예방접종 1개월, 2개월, 4개월, 6개월, 6개월 또는 12개월 후 투여됨으로써, 하나의 예방접종 요법이 0, 0.5 내지 2, 4 내지 8, 및 12개월에서의 투여를 포함하게 된다. 동일 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있는 백신의 분할 투여 용량을 투여하는 것이 유리할 수 있다.

[0131] 일부 양태에서, 본 발명의 양태의 벡터, 또는 본 발명의 양태의 벡터를 포함하는 조성물은 투여 용량 상승 방식으로 투여됨으로써, 벡터의 후속 투여가 선행 투여보다 고함량의 벡터를 함유할 것이다. 일부 양태에서, 벡터는 벡터의 후속 투여가 선행투여보다 저함량의 벡터를 함유하도록 하는 방식으로 투여될 것이다.

[0132] 하나의 양태에서, 효과량은 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100%의 피투여자에서 감염(백신 바이러스의 배출(shedding)로 정의됨)을 제공하는 양이다.

[0133] 하나의 양태에서, 효과량은 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100%의 피투여자에서 감염(벡터에 대한 혈청 항체가의 4배 이상 증가로 정의됨)을 제공하는 양이다.

[0134] 하나의 양태에서, 효과량은 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100%의 피투여자에서 감염(발현된 외래 항원에 대한 혈청 항체 역가의 4배 이상 증가로 정의됨)을 제공하는 양이다.

[0135] *벡터 조성물의 제조 및 보관*

[0136] 본원에 기재된 벡터 및 조성물은 다양한 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 양태는 비인간 모노네가바이러스목 벡터에서 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 암호화하는 비고유 유전자를 삽입하는 단계를 포함하는, 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 제조 방법을 제공한다. 하나의 양태에서, 하나 이상의 인간 병원체로부터의 비고유 단백질을 암호화하는 유전자는 비인간 모노네가바이러스목 벡터 유전자 출발의 하류이다. 하나의 양태에서, 하나 이상의 인간 병원체로부터의 비고유 단백질을 암호화하는 유전자는 벡터 유전자 끝의 상류이다. 본원에 사용된 "벡터 유전자 출발의 하류"는 유전자 출발이 바이러스 중합효소 L 단백질이 유전자를 전사하게 하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터 유전자 출발의 하류인 위치에 하나 이상의 인간 병원체로부터의 단백질을 암호화하는 유전자가 삽입됨을 의미한다. 본원에 사용된 "비인간 모노네가바이러스목 벡터 유전자 끝의 상류"는 유전자 끝이 비인간 모노네가바이러스목 벡터 중합효소 단백질이 적절한 위치에서 유전자의 전사를 정지하게 하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터 유전자 끝의 상류인 위치에 하나 이상의 인간 병원체로부터의 단백질을 암호화하는 유전자가 삽입됨을 의미한다.

[0137] 일부 양태에서, 벡터의 제조 방법은 하나 이상의 단백질, 또는 이의 면역원성 단백 또는 변이체를 담체 및/또는 보조제와 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.

[0138] *키트 및 성분*

[0139] 본 발명의 하나의 양태는 면역 반응을 야기하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 본 발명의 양태의 조성물 및 조성물 보유를 위한 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 키트는 임의적으로, 그러나 바람직하게는, 인간 대상에

게 본 발명의 양태의 조성물을 투여하기 위한 키트를 사용함에 대한 지침서를 함유한다. 키트는 임의적으로, 조성물을 투여하는데 필요한 부속품(예컨대 주사기, 바늘, 분무기, 무화기 또는 드로퍼)을 함유한다.

[0140] 본 발명에 기재되는 본 발명의 대상의 양태는 단독으로 또는 하나 이상의 양태와의 조합으로 유익할 것이다. 전술한 설명을 한정함 없이, 1 내지 25로 번호부여된 개시의 특정한 비한정적 양태가 하기 제시된다. 개별적으로 번호부여된 각각의 양태가 사용되거나 선행 또는 후속하는 개별적으로 번호부여된 양태 중 어느 하나와 조합될 수 있음이 본 개시의 판독시 당업자에게 명확할 것이다. 이는 양태의 이러한 모든 조합들을 보조하고자 함이고, 하기 명시되는 양태들의 조합을 한정하지 않는다.

[0141] (1)

[0142] 세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0143] (2)

[0144] 제1양태에 있어서,

[0145] 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 자연숙주가 비인간 동물인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0146] (3)

[0147] 제1양태 또는 제2양태에 있어서,

[0148] 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 자연숙주가 설치목인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0149] (4)

[0150] 제1양태 내지 제3양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0151] 비인간 모노네가바이러스목 벡터가 뮤린 폐렴 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0152] (5)

[0153] 제1양태 내지 제4양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0154] 하나 이상의 인간 병원체가 박테리아 또는 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0155] (6)

[0156] 제1양태 내지 제5양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0157] 하나 이상의 인간 병원체가 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0158] (7)

[0159] 제1양태 내지 제6양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0160] 하나 이상의 인간 병원체가 인간 뉴모바이러스과 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0161] (8)

[0162] 제1양태 내지 제7양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0163] 하나 이상의 인간 병원체가 오르토뉴모바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0164] (9)

[0165] 제1양태 내지 제8양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0166] 하나 이상의 인간 병원체가 인간 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0167] (10)

[0168] 제1양태 내지 제9양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0169] 하나 이상의 단백질이 RSV F 단백질인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0170] (11)

[0171] 제1양태 내지 제10양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0172] 비인간 모노네가바이러스목 벡터가 서열번호 56에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0173] (12)

[0174] 제1양태 내지 제11양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0175] 비인간 모노네가바이러스목 벡터가 서열번호 58에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0176] (13)

[0177] 제1양태 내지 제9양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0178] 하나 이상의 단백질이 RSV G 단백질인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0179] (14)

[0180] 제1양태 내지 제13양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0181] 서열번호 60에 적어도 90% 이상의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0182] (15)

[0183] 제1양태 내지 제13양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0184] 서열번호 61에 적어도 90% 이상의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0185] (16)

[0186] 제1양태 내지 제13양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0187] 서열번호 62에 적어도 90% 이상의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0188] (17)

[0189] 제1양태 내지 제16양태 중 어느 한 양태의 비인간 모노네가바이러스목 벡터 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

[0190] (18)

[0191] 제17양태에 있어서,

[0192] 비내 투여용으로 제형화된 조성물.

[0193] (19)

[0194] 제1양태 내지 제16양태 중 어느 한 양태의 비인간 모노네가바이러스목 벡터 또는 제17양태 또는 제18양태의 조성물을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는 방법.

[0195] (20)

[0196] 제19양태에 있어서,

[0197] 투여 시기에 인간이 인간 뉴모바이러스과 바이러스 감염을 겪지 않는, 방법.

[0198] (21)

[0199] 제19양태 또는 제20양태에 있어서,

[0200] 투여 시기에 인간이 RSV 감염을 겪지 않는, 방법.

[0201] (22)

[0202] 제19양태 내지 제21양태 중 어느 한 양태에 있어서,

[0203] 비인간 모노네가바이러스목 벡터가 MPV인, 방법.

[0204] (23)

[0205] 세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 제조 방법으로서,

[0206] 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 암호화하는 비고유 유전자를 상기 비인간 모노네가바이러스목 벡터내에 삽입하는 단계를 포함하는 제조 방법.

[0207] (24)

[0208] (a) 제17양태 또는 제18양태의 조성물; 및

[0209] (b) 상기 조성물을 담기 위한 하나 이상의 용기

[0210] 를 포함하는, 면역 반응을 야기하기 위한 키트.

[0211] (25)

[0212] 세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0213] (26)

[0214] 제25양태에 있어서,

[0215] 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 자연숙주가 비인간 동물인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0216] (27)

[0217] 제25양태에 있어서,

[0218] 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 자연숙주가 설치목인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0219] (28)

[0220] 제25양태에 있어서,

[0221] 비인간 모노네가바이러스목 벡터가 뮤린 폐렴 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0222] (29)

[0223] 제25양태에 있어서,

[0224] 하나 이상의 인간 병원체는 박테리아 또는 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0225] (30)

[0226] 제25양태에 있어서,

[0227] 하나 이상의 인간 병원체가 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0228] (31)

[0229] 제25양태에 있어서,

[0230] 하나 이상의 인간 병원체가 인간 뉴모바이러스과 바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0231] (32)

[0232] 제25양태에 있어서,

[0233] 하나 이상의 인간 병원체가 오르토뉴모바이러스인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0234] (33)

[0235] 제25양태에 있어서,

[0236] 하나 이상의 인간 병원체가 RSV인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0237] (34)

[0238] 제25양태에 있어서,

[0239] 하나 이상의 단백질이 RSV F 단백질인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0240] (35)

[0241] 제25양태에 있어서,

[0242] 서열번호 56에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0243] (36)

[0244] 제25양태에 있어서,

[0245] 서열번호 58에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0246] (37)

[0247] 제25양태에 있어서,

[0248] 하나 이상의 단백질이 RSV G 단백질인, 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0249] (38)

[0250] 제25양태에 있어서,

[0251] 서열번호 60에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0252] (39)

[0253] 제25양태에 있어서,

[0254] 서열번호 61에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0255] (40)

[0256] 제25양태에 있어서,

[0257] 서열번호 62에 적어도 90%의 서열 일치성을 갖는 서열을 포함하는 비인간 모노네가바이러스목 벡터.

[0258] (41)

[0259] 제25양태의 비인간 모노네가바이러스목 벡터 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

[0260] (42)

[0261] 제25양태에 있어서,

[0262] 비내 투여용으로 제형화되는 조성물.

[0263] (43)

[0264] 제25양태의 비인간 모노네가바이러스목 벡터를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 인간 병원체에 대한 면역 반응을 야기하는 방법.

[0265] (44)

[0266] 제43양태에 있어서,

[0267] 투여 시기에 인간이 인간 뉴모바이러스과 바이러스 감염을 겪지 않는, 방법.

[0268] (45)

[0269] 제43양태에 있어서,

[0270] 투여 시기에 인간이 RSV 감염을 겪지 않는, 방법.

[0271] (46)

[0272] 제43양태에 있어서,

[0273] 비인간 모노네가바이러스목 벡터가 MPV인, 방법.

[0274] (47)

[0275] 세포가 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 발현하게 하는 살아있는 키메라 비인간 모노네가바이러스목 벡터의 제조 방법으로서,

[0276] 비인간 모노네가바이러스목 벡터에서, 하나 이상의 인간 병원체로부터의 하나 이상의 단백질을 암호화하는 비고유 유전자를 삽입하는 단계를 포함하는 제조 방법.

[0277] (48)

[0278] (a) 제42양태의 조성물; 및

[0279] (b) 상기 조성물을 담기 위한 하나 이상의 용기

[0280] 를 포함하는, 면역 반응을 야기하기 위한 키트.

[0281] 하기 실시예는 본 발명을 추가 설명하되, 이의 범주를 어떻게든 한정하지 않는 것으로 간주되어야 한다.

[0282] **실시예**

[0283] **실시예 1**

[0284] 본 실시에는 본 발명의 양태의 벡터가 제조될 수 있는 방법을 나타낸다.

[0285] rMPV-RSV-F를 문헌[Kremp, et al., ("Identification of a novel virulence factor in recombinant pneumonia virus of mice," *J. Virol.*, (81): 9490-9501 (2007)](이 전체는 본원에 참조로 혼입됨)에 기재된 역 유전자 시스템을 사용하여 구축하였다. RSV F를 발현하는데 사용한 rMPV 벡터 골격은 p블루스크립트(pBluescript) 플라스미드 벡터(pBS)에서 클로닝된 MPV(이전에 PVM으로 지칭됨) 균주 15 로부터 유도된 것이고, 이는 모 균주 15에는 부재하는 2개의 유도된 제한부위(AgeI 및 BstBI)를 함유하고 부분 개조된 L ORF도 함유하였다. L ORF의 하류 67%를 코돈-쌍 최적화(CPO)하여 동의 변화(synonymous change)를 함유하게 하였고, 이는 인간에서 전체 코돈 사용 및 암호화된 아미노산 서열 둘다를 보존하는 한편 효율적인 발현과 관련된 코돈 쌍의 함량을 증가시켰다. 균주 A2로부터의 RSV F ORF를 인간 코돈 사용에 대해 최적화하여(미국 뉴저지주 피스캐이터웨이의 진스크립트(Genscript)), 더 많은 단백질 발현을 수득하였다. 또한, RSV F는 전술한 2개의 HEK 아미노산 정렬 66E 및 101P를 보유하였고, 이는 암호화된 F 단백질 아미노산 서열이 wt 균주 A2 및 임상적 분리주(clinical isolate)의 조기 경로와 동일해지도록 하였다.

[0286] 3개의 MPV 벡터 구축물은 RSV F 삽입이 제1 유전자 위치(N21 유전자의 상류(rMPV-F1), 제3 유전자 위치(NS2와 N 유전자의 사이(rMPV-F3)), 또는 제4 유전자 위치(N과 P 유전자의 사이(rMPV-F4))에 위치하도록 설계하였다(도 1 참고). RSV F 삽입은 RSV F ORF가 MPV 유전자 출발(GS) 및 유전자 끝(GE) 전사 신호에 의해 측면위치(flanking)되어 별개의 mRNA로서 RSV F의 전사가 가능하도록 위치시켰다. 코자크 공통 서열 GCCGCCACC(서열번호 63)는 RSV F AUG 출발 코돈의 상류에 위치시켜 기재된 바와 같이 변역 개시에 대한 효율적인 맥락을 제공하도록 하였다. RSV F 삽입은 제시된 바와 같이 선도 영역의 플라스미드(pBS) 서열 상류의 XmaI 제한부위 및 하류 KpnI 부위(rMPV-F1 및 rMPV-F3) 또는 KpnI 및 BmtI 부위(rMPV-FT)를 사용하여 rMPV 안티게놈 플라스미드로의 삽입을 위해 설계된 긴 게놈 분절로서 합성 시판(진스크립트)되는 것이었다. 최종 구축물 rMPV-F1은 1768개의 추가 뉴클레오티드(뉴클레오티드 위치 67(NS1의 상류) 직후에 위치함)를 함유하고, rMPV-F3은 1775개의 추가 뉴클레오티드(뉴클레오티드 위치 981(NS2와 N 사이) 직후에 위치함)를 함유하고, rMPV-F4는 1771개의 추가 뉴클레오티드(MPV의 게놈의 뉴클레오티드 위치 2276(N과 P 사이) 직후 위치함)를 함유하였다.

[0287] T7 RNA 중합효소를 구성적으로 발현하는 BHK BSR-T7/5 세포에서, rMPV 벡터를 cDNA로부터 회수하였다(예시적인 방법으로 문헌[Krempl, et al., *J. Virol.*, 81(17): 9490-501 (2007)] 참고). 세포를 MPV 안티게놈 플라스미드 및 보조 플라스미드(MPV N, P, M2-1 및 L 단백질을 발현함)로 형질감염시켰다. 24시간 후, 세포를 긁어내고 와류시키고, 세포 현탁액을 베로 세포 단층과 약 2주 동안 공동배양하여 P1 바이러스 스톡을 생성하였다. P1 바이러스 스톡은 회수 중 도입된 어떠한 우연성 돌연변이도 함유하지 않는 것으로 확인되었다. 구체적으로, 바이러스 RNA를 단리하고, 완전한 바이러스 게놈의 생어 서열 분석을 비클로닝된 중첩 RT-PCR 단편을 사용하여 수

행하였다. 역전사효소를 결여하는 대조군 RT-PCR은 증폭된 생성물을 생성하지 않았는데, 이는 PCR 생성물이 바이러스 구제(virus rescue)에 사용되는 cDNA로부터가 아닌 바이러스 RNA로부터 증폭됨을 입증한다. 바이러스 스톡의 역가를 용균반 분석 및 면역염색에 의해 측정하였다.

[0288] **실시예 2**

[0289] 본 실시예는 본 발명의 양태의 벡터의 시험관내 안정성을 나타낸다.

[0290] 베로, 인간 폐 상피, 및 영아기 햄스터 신장 세포를 본 연구에 사용하였다. 베로 세포(아프리카 녹색 원숭이 신장 세포, CCL-81, ATCC, 미국 버지니아주 매너사스)는 4 mM L-글루타민(미국 매사추세츠주 월탐의 써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific)) 및 10% 소 태아 혈청(FBS)(미국 유타주 로간의 하이클론(Hyclone))으로 보충된 옵티프로(OPTIPRO: 상표명) 배지에 유지시켰다. 인간 폐 상피 A549 세포(CCL-185, ATCC, 미국 버지니아주 매너사스)는 4 mM L-글루타민으로 보충된 F-12K 배지(ATCC)에 유지시켰다. BHK BSR T7/5 세포는 BHK-21(영아기 햄스터 신장 21) 세포였고, 이는 3% FBS로 보충된 글라스고(Glasgow)의 MEM 배지(써모피셔 사이언티픽)에서 유지시켰다. 제네티신(Geneticin)(써모피셔 사이언티픽)은 모든 다른 경로에 대한 배지에 포함시켜 T7 RNA 중합효소 발현 세포의 분비를 확보하였다.

[0291] 재조합(r) wt RSV 균주 A2를 대조군으로서 사용하였다. 모든 서험관내 조직 배양 실험은 달리 언급이 없는 한 37℃에서 수행하였다. rMPV 및 rMPV-RSV-F 벡터를 0.1의 감염다중도에서 감염시킴으로써 베로 세포에서 증식시켰다. 바이러스 스톡을 감염 약 2주 후 수확하였는데, 이때 세포병변 효과가 단층을 방해하였다. rMPV 역가를 전술한 바와 같이 0.8% 메틸셀룰로스 중첩하에 베로 세포에서 용균반 분석에 의해 측정하였다. 용균반은 수크로스 구배 정제된 MPV에 대항하여 생성된 토끼 고도면역 혈청에 이어서 양고추냉이 과산화효소 표지된 염소 항-또끼 IgG 2차 항체(미국 미국 메릴랜드주 게이더스 버그의 KPL)에 의한 면역염색으로써 가시화하였다. 결합된 2차 항체는 과산화효소 기질(KPL)에 의한 항온배양으로써 검출하였다. 각각의 샘플을 2반복 시험하고, 평균을 보고하였다.

[0292] 시험관내 복제 후 RSV F 단백질의 발현의 안정성을 평가하기 위해, 각각의 rMPV-RSV-F 구축물의 4개의 독립 바이러스 회수율을 이중 염색 용균반 분석에 의해 분석하여 RSV F 발현의 안정성을 측정하였다. 용균반 분석을 문헌[Brock et al. ("Evaluation of pneumonia virus of mice as a possible human pathogen," *J. Virol.*, 86: 5829-5843 (2012)](이 전체는 본원에 참조로 혼입됨)에 의해 전행 기재된 바와 같이 설정하고, 세포는 감염 후 4일에 80% 메탄올을 사용하여 고정하였다. MPV 단백질을 동정하기 위해, 전술한 토끼 항-rMPV 다클론 1차 항체를 1:5,000으로 사용하고 염소 항-토끼 680 LT 항체(미국 네브라스카주 링컨의 리-코르(Li-Cor))에 의해 검출하였다. RSV F는 각각 1:200으로 3개의 RSV F 특이성 마우스 단클론 항체(1129, 1243, and 1269)의 혼합물에 이어서 염소 항-마우스 800 CW 2차 항체(리-코르)에 의해 탐침하였다. 제2 항체 둘다를 1:800 희석으로 사용하였다. 플레이트는 오디세이(Odyssey) 적외선 이미저(imager)에서 스캐닝하고, 이미지를 분석하여 공동발현 RSV F 및 rMPV 항원의 PFU 백분율을 측정하였다. 용균반 이미지를 의채색(pseudocoloring)하여 MPV 및 RSV F 항원 각각에 대해 적색 및 녹색이 나타나게 하였다. 2개의 채널의 병합시, RSV F를 공동발현하는 rMPV 용균반은 황색으로 나타난 반면, RSV F가 손실된 것은 적색으로 나타났다. 도 2에서 볼 수 있듯이, rMPV-공 벡터는 RSV F 발현을 갖지 않았다(용균반이 적색임). 대조적으로, rMPV-F1, rMPV-F3 및 rMPV-F4는 황색이었고, 이때 상기 채널이 병합되었다.

[0293] 도 3은 인간 A549 폐 상피 세포에서 rMPV-RSV-F 벡터의 다주기 성장 동역학을 도시한 것이다. 도 4는 베로 세포에서 rMPV-RSV-F 벡터의 다주기 성장 동역학을 도시한 것이다.

[0294] **실시예 3**

[0295] 본 실시예는 본 발명의 양태의 벡터의 생체내 안정성을 나타낸다.

[0296] 생체내 복제 후 RSV F 단백질의 발현의 안정성을 평가하기 위해, 후술한 레서스(rhesus) 연구로부터의 비인두 면봉법(nasopharyngeal swab) 및 기관 세척tracheal lavage) 샘플을 전술한 바와 같이 용균반 분석에 이어서 고정 및 이중 염색 용균반 분석에 의해 분석하였다.

[0297] 다주기 복제 동역학을 평가하기 위해, T25 플라스크 내의 베로 세포 및 A549 세포의 단층 배양물을 0.1 PFU/세포의 MOI로 각각의 바이러스에 의해 접종하고 32℃에서 항온배양하였다. 바이러스 접종원을 3시간 동안 흡착한 후, 각각의 단층을 2회 세척하고 신선한 배지로 갱신하였다. A549에 대해 1 내지 7일, 8일 및 10일에 걸쳐, 베로 세포에 대해 1 내지 6일 및 8일에 걸쳐, 바이러스 당 및 세포 유형 당 2개의 세포 단층을 긁어내어 상청액에 넣고 와류시키고 원심분리로 청징하고 냉동하였다. 바이러스 역가를 베로 세포에서 용균반 분석에 의해 측정하

였다.

[0298] 이어서, RSV F 및 MPV 벡터 단백질의 발현을 평가하였다. 12 웰 플레이트 내의 베로 세포 단층을 rMPV-RSV-F 벡터, 공 벡터, wt rMPV 또는 wt RSV에 의해 10 PFU/세포의 MOI로 감염시키거나 mock-감염시켰다. 감염 96시간 후, 감염된 세포의 이미지를 획득하고, 세포 용해물을 제조하여 웨스턴 블로팅에 의해 바이러스 단백질 발현을 검사하였다. 세포를 1xPBS로 세척하고 1x뉴페이지(NUPAGE: 상표명) LDS 샘플 완충제(써모피셔 사이언티픽), 1x컴플리트(COMPLETE: 상표명) 울트라(ULTRA) 단백질분해효소 억제제(스위스 바젤의 로슈(Roche)) 및 단백질분해효소 미함유 물을 함유하는 200 μL의 세포 용해 완충액으로 용해시켰다. 각각의 용해물을 퀴아시레더(QIAshredder) 회전 컬럼(미국 캘리포니아주 발렌시아의 퀴아겐(Qiagen))을 통해 회전시키고 드라이 아이스에서 급속 냉동하였다. 90 μL의 각각의 용해물을 10 μL의 10x환원제(써모피셔 사이언티픽)와 합치고 변성시키고 70 ℃에서 10분 동안 환원시켰다. 25 μL를 레인 당 로딩한 후, SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯을 수행하였다. rMPV G, N 및 P 단백질을 수크로스-구배-정제된 MPV 비리온에 대항하여 생성된 고도면역 혈청으로 검출하였다. MPV F 단백질을 MPV F 단백질을 발현하는 재조합 종두증 바이러스에 대항하여 생성된 토끼 다클론 항혈청에 의해 검출하였다. NS1 및 NS2은 각각의 상응하는 단백질로부터 유도된 합성 펩티드 TNFDRSDLET(서열번호 64) 및 SDSEESGDEA(서열번호 65)에 대항하여 개별적으로 생성된 토끼 고도면역 혈청으로 검출하였다. RSV F는 문헌[Liang et al. ("Chimeric bovine/human parainfluenza virus type 3 expressing respiratory syncytial virus (RSV) F protein: effect of insert position on expression, replication, immunogenicity, stability, and protection against RSV infection," *J. Virol.* (88): 4237-4250 (2014)](이 전체는 본원에 참조로 혼입됨)에 기재된 다클론 항체로 탐침하였다. 튜불린은 마우스 단클론 항-튜블린 항체(써모피셔 사이언티픽, 카탈로그 번호 A-11126)를 사용하여 로딩 대조군으로서 검출하였다. 1차 항체는 상응하는 특이성 2차 항체(적외선 염료(리-코르)와 접합됨)에 의해 검출하였다. 막을 오디세이 적외선 이미징 시스템에서 스캐닝하였다. 띠 신호 값을 수득하고 이미지스튜디오(IMAGESTUDIO: 상표명) 라이트(Lite), 버전 5.2.5(리-코르)를 사용하여 배경 보정하였다.

[0299] 도 5에 도시한 바와 같이, wt RSV, rMPV-F1, rMPV-F3 및 rMPV-F4로 감염된 세포는 바이러스 감염의 뚜렷한 표시를 나타냈다. mock-감염된 세포 및 rMPV-공-감염된 세포는 감염의 어떠한 표시도 나타내지 않았다.

[0300] 도 6은 웨스턴 블롯을 도시한 것이다, 구체적으로, rMPV-F1, rMPV-F3 및 rMPV-F4(레인 1, 2 및 3) 모두가 RSV F 단백질을 함유함을 볼 수 있다(rMPV-공[레인 4] 및 wt MPV[레인 5]는 그렇지 않음). 도 7은 감염된 세포에서 RSV F 단백질 발현의 수준을 도시한 것이다. 도 7에 도시한 바와 같이, rMPV-F1, rMPV-F3, rMPV-F4 및 wt rRSV 모두는 높은 수준의 RSV F 단백질을 발현하였다. 도 8은 감염된 세포에서 rMPV G, N, P, F, NS1 및 NS2 발현의 수준을 도시한 것이다. 도 8에 도시한 바와 같이, 감염된 세포는 각각의 시험된 단백질을 발현하였고, 이 중 일부는 F 단백질 삽입의 하류였다. 상기 결과는 안정한 삽입을 나타낸다.

[0301] **실시예 4**

[0302] 본 실시예는 본 발명의 양태의 벡터가 레서스 원숭이(rhesus macaque)에서 MPV를 약독화시킴에 효과적임을 나타낸다.

[0303] 미국 국립 보건원의 국립 알러지 및 감염 질환 기관의 동물 관리 및 사용 위원회(Animal Care and Use Committee)는 본원에 기재된 비인간 영장류 실험을 승인하였고, 이는 문헌[*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, The National Academies Press, Washington, D.C. (2011)]로부터의 권고에 따라 수행되었다. 8마리의 청년기 레서스 원숭이(마카 물라타(*Macaca mulatta*))를 시험하여, 이들이 RSV 및 MPV 둘다에 대해 혈정반응 음성인지 여부를 개별 $PRNT_{60}$ 분석에 의해 검사하였다. 각각 4마리의 원숭이로 구성된 2개의 군에게 L-15 배지(써모피셔 사이언티픽) 중 희석된 10^6 PFU의 rMPV-F1 또는 rMPV-F3을 함유하는 부위 당 1.0 mL의 접종원으로 조합된 비내 및 기관내 경로를 통해 접종하였다. 개별 연구에서, rMPV 벡터에 대해 사용된 동일 코호트의 4마리의 원숭이를 부위 당 7.0 log_{10} PFU의 재조합 wt RSV 균주 A2로 접종하였다. 상기 4마리의 동물 모두는 RSV에 대해 혈청반응 음성인 것으로 예비-선별되었다. 임상적 관찰을 매일 실시하였다. 비인두(NP) 면봉법으로 0 내지 10, 12, 14, 21 및 28일에 채집하였다. 기관 세척(TL) 샘플로 감염 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 21 및 28일에 채집하였다. NP 및 TL 샘플을 전술한 용균반 분석으로 분석하여 바이러스 배출을 정량분석하였다. 면역원성을 평가하기 위해, 면역화 후 0, 14, 21 및 28일에 혈청을 채집하고 $PRNT_{60}$에 의해 RSV- 및 MPV-중화 항체에 대해 분석하였다.

[0304] $PRNT_{60}$(60% 용균반 감소 중화 시험)을 하기와 같이 수행하였다. 혈청 샘플을 베로 세포에서 각각 RSV-GFP 및 MPV-GFP를 사용하여 $PRNT_{60}$ 분석을 수행함으로써 RSV- 및 MPV-중화 항체가에 대해 분석하였다. rMPV-F1, -F3, 또는 wt RSV로 면역화된 12마리의 동물로부터의 모든 혈청은 동일 실험에서 RSV 중화 항체 수준에 대해 면면(side-by-side) 분석하였다. 사용 전, 혈청 샘플을 56℃에서 30분 동안 항온배양하여 혈청 보체를 불활성화시켰다. 이어서, 혈청의 연속 희석액(serial dilution)을 동부피의 희석된 RSV-GFP 또는 MPV-GFP와 혼합하고 37℃에서 30분 동안 항온배양하였다. RSV 중화 분석을 10% 기니 피그 보체(미국 메릴랜드주 워커스빌의 론자(Lonza))의 존재하에 수행하였다. 보체가 바이러스를 불활성화시킴에 따라, 상기 보체를 MPV 중화 분석으로부터 배제하였다. 감염 후 6일에, RSV-GFP 및 MPV-GFP 용균반의 이미지를 타이푼 이미저(Typhoon imager)(미국 뉴저지주 피스케이타웨이의 지이 헬스케어(GE Healthcare))에서 스캐닝에 의해 수득하고, $PRNT_{60}$을 계산하였다. 각각의 샘플을 2반복으로 시험하고, 평균 값을 Log_2 $PRNT_{60}$로서 보고하였다.

표 2

[0305] **제시된 rMPV-RSV F 벡터 또는 wt RSV로 접종된 레서스 원숭의 상부 기도로부터의 비인두 면봉법 샘플의 바이러스 역가**

군	동물 ID	제시일에서 바이러스 역가(log_{10} PFU/mL)										바이러스 역가 최고치		배출일수
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
rMPV-F1	A	2.0	---	2.2	1.6	2.6	---	---	---	---	---	2.6		5
	B	---	---	1.8	1.5	1.5	1.0	1.7	---	1.9	---	1.9		7
	C	---	---	1.7	1.7	1.5	1.0	1.6	---	1.2	---	1.7		7
	D	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---		0
	평균±SD:											1.6 ±1.1		4.8 ±3.3
rMPV-F3	E	---	---	---	---	1.4	---	---	---	---	---	1.4		1
	F	1.7	1.6	2.0	1.6	1.7	1.7	---	1.6	1.3	---	2.0		9
	G	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---		0
	H	2.3	2.0	1.7	2.0	1.6	1.4	---	1.3	1.7	---	2.3		9
	평균±SD:											1.4 ±1.0		4.8 ±4.9
wt RSV	I	0.7	---	0.7	1.8	0.7	1.0	1.0	0.7	---	---	1.8		8
	J	---	2.4	3.6	3.3	1.9	2.2	2.2	---	---	---	3.6		6
	K	---	2.6	2.7	3.4	1.6	1.2	1.2	---	---	---	3.4		6
	L	---	---	0.7	1.9	2.0	1.0	2.2	1.3	---	---	2.2		6
	평균±SD:											2.8 ±0.9		6.5 ±1.0

10일 후의 시점에서는 검출가능한 바이러스가 없었고 나타내지 않았다. 검출 하한은 0.7 log_{10} PFU/mL였다. 어떠한 검출가능 바이러스도 없는 샘플은 "---"로 표시된다. "배출일수"는 사이의 음성 일(존재하는 경우)을 포함하여, 바이러스가 검출되는 제1일로부터 최종일까지의 시간을 표시한다.

표 3

[0306] **제시된 rMPV-RSV F 벡터 또는 wt RSV로 접종된 레서스 원숭의 하부 기도로부터의 기관 세척 샘플의 바이러스 역가**

군	동물 ID	제시일에서 바이러스 역가 (log_{10} PFU/mL)				바이러스 역가 최고치	배출일수
		2	4	6	8		
rMPV-F1	A	1.7	---	1.7	---	1.7	5
	B	1.0	1.5	---	---	1.5	3
	C	1.0	---	2.0	---	2.0	5
	D	2.1	---	---	---	2.1	1
	평균±SD:					1.8±0.3	3.5±1.9

rMPV-F3	E	1.5	---	2.0	---	2.0	5
	F	2.3	---	---	---	2.3	1
	G	---	---	---	---	---	0
	H	2.6	---	---	---	2.6	1
	평균±SD:					1.7±1.2	1.8±2.2
wt RSV	I	3.2	2.5	---	---	3.2	3
	J	2.2	2.1	2.7	---	2.7	5
	K	---	---	---	---	---	0
	L	4.1	3.0	2.6	1.5	4.1	7
	평균±SD:					2.5±1.8	4.0±3.6

8일 후의 시점에서는 검출가능한 바이러스가 없었고 나타내지 않았다. 검출 하한은 0.7 $\log_{10}$ PFU/mL였다. 어떠한 검출가능 바이러스도 없는 샘플은 "---"로 표시된다. "배출일수"는 사이의 음성 일(존재하는 경우)을 포함하여, 바이러스가 검출되는 제1일로부터 최종일까지의 시간을 표시한다.

표 4

[0307]

rMPV 벡터로 접종된 레서스 원숭이의 상부 및 하부 기도로부터 채집된 샘플에서 RSV F를 발현하는 용균반 형성 단위(PFU)의%

RSV F을 발현하는 PFU(%)

비인두 면봉법

바이러스	원숭이 ID	1일	2일	3일	4일	5일	6일	7일	8일	9일
rMPV-F1	A	- - -	- - -	100	50	80	- - -	- - -	- - -	- - -
	B	- - -	- - -	100	67	100	100	100	- - -	80
	C	- - -	- - -	100	100	100	100	100	- - -	50
	D	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
rMPV-F3	E	- - -	- - -	- - -	- - -	100	- - -	- - -	- - -	- - -
	F	100	83	100	100	100	100	- - -	67	80
	G	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
	H	75	100	100	100	100	- - -	- - -	100	- - -
기관 세척										
rMPV-F1	A	nc	- - -	nc	- - -	nc	75	nc	- - -	nc
	B	nc	- - -	nc	100	nc	- - -	nc	- - -	nc
	C	nc	100	nc	- - -	nc	- - -	nc	- - -	nc
	D	nc	100	nc	- - -	nc	- - -	nc	- - -	nc
rMPV-F3	E	nc	100	nc	- - -	nc	100	nc	- - -	nc
	F	nc	100	nc	- - -	nc	- - -	nc	- - -	nc
	G	nc	- - -	nc	- - -	nc	- - -	nc	- - -	nc
	H	nc	94	nc	- - -	nc	- - -	nc	- - -	nc

비내 면역화 후 제시일에 채집된 비인두 면봉법 및 기관 세척 샘플을 베로 세포에서 측정하여 생체내 바이러스 복제 동안 RSV F 및 MPV 항원을 공동발현하는 바이러스 PFU의%를 측정하였다. 상기% 값은 샘플 당 약 100개의 용균반으로부터 측정한 것이다. 어떠한 검출가능 바이러스도 없는 샘플은 "---"로 표시하였다. 샘플이 재집되지 않은 날은 "nc"로 표시하였다

표 5

[0308]

rMPV-RSV-F 벡터 또는 wt RSV로 면역화된 레서스 원숭이로부터의 혈청 샘플의 RSV 60% 용균반 감소 중화 역가($PRNT_{60}$)

RSV PRNT($\log_2$ 60% 역가)

군	ID	0일	14일	21일	28일
rMPV-F1	A	<3.3	8.2	9.8	9.6
	B	<3.3	5.4	6.3	7.3
	C	<3.3	7.1	8.4	8.6
	D	<3.3	6.9	7.9	7.4

평균±SD:		<3.3 ± 0.0	6.9 ± 1.2	8.1 ± 1.4	8.2 ± 1.1
rMPV-F3	E	<3.3	5.5	6.2	7
	F	<3.3	5	8.3	8.2
	G	<3.3	7.6	8	7.8
	H	<3.3	7.4	8.7	8.3
평균±SD:		<3.3 ± 0.0	6.4 ± 1.3	7.8 ± 1.1	7.8 ± 0.6
wt RSV	I	<3.3	7.8	7.9	7.4
	J	<3.3	7.8	8.7	8.3
	K	<3.3	7.7	8.9	9.1
	L	<3.3	8.1	8.7	8.8
평균±SD:		<3.3 ± 0.0	7.9 ± 0.2	8.6 ± 0.4	8.4 ± 0.7
RSV $PRNT_{60}$ 분석의 검출 하한은 3.3(log_2 60% 역가)이었다. 5.3의 log_2 $PRNT_{60}$ 값을 갖는 RSV 혈청 샘플을 양(positive)인 것으로 간주하였다.					

표 6

[0309]

rMPV-RSV-F 벡터로 면역화된 레서스 원숭이로부터의 혈청 샘플의 RSV 60% 용균반 감소 중화 역가($PRNT_{60}$)					
MPV PRNT(log_2 60% 역가)					
군	ID	0일	14일	21일	28일
rMPV-F1	A	<3.3	13.7	13.8	13.7
	B	<3.3	10.9	11	10.4
	C	<3.3	10.7	11.7	12.5
	D	<3.3	8.8	8.8	8.6
평균±SD:		<3.3 ± 0.0	11.0 ± 2.0	11.3 ± 2.1	11.3 ± 2.3
rMPV-F3	E	<3.3	11.6	11.2	11.5
	F	<3.3	10.4	10.2	11.8
	G	<3.3	9.5	9.6	10.5
	H	<3.3	9.5	11.5	11.7
평균±SD:		<3.3 ± 0.0	10.3 ± 1.0	10.6 ± 0.9	11.4 ± 0.6
$PRNT_{60}$ 분석의 검출 하한은 3.3(log_2 60% 역가)이었다. 5.3 이상의 log_2 $PRNT_{60}$ 값을 갖는 MPV 혈청 샘플을 양인 것으로 간주하였다.					

[0310] 표 2 내지 6에서 볼 수 있듯이, 상부 및 하부 기도에서 복제된 바이러스 둘다(rMPV-F1 및 rMPV-F3)는 안정한 RSV F 발현을 유지하고 wt RSV 복제에 의해 유도되는 것과 유사한 높은 수준으로 5배 내지 25배로 높은 역가로 RSV-중화 혈청 항체를 유도하였다. 상기 연구는 rMPV가 고도로 약독화되되 RSV F 단백질의 발현에 대해 면역원성인 벡터를 제공하여, RSV-미접촉 및 RSV-접촉 집단에 적용될 잠재성이 있음을 입증한다.

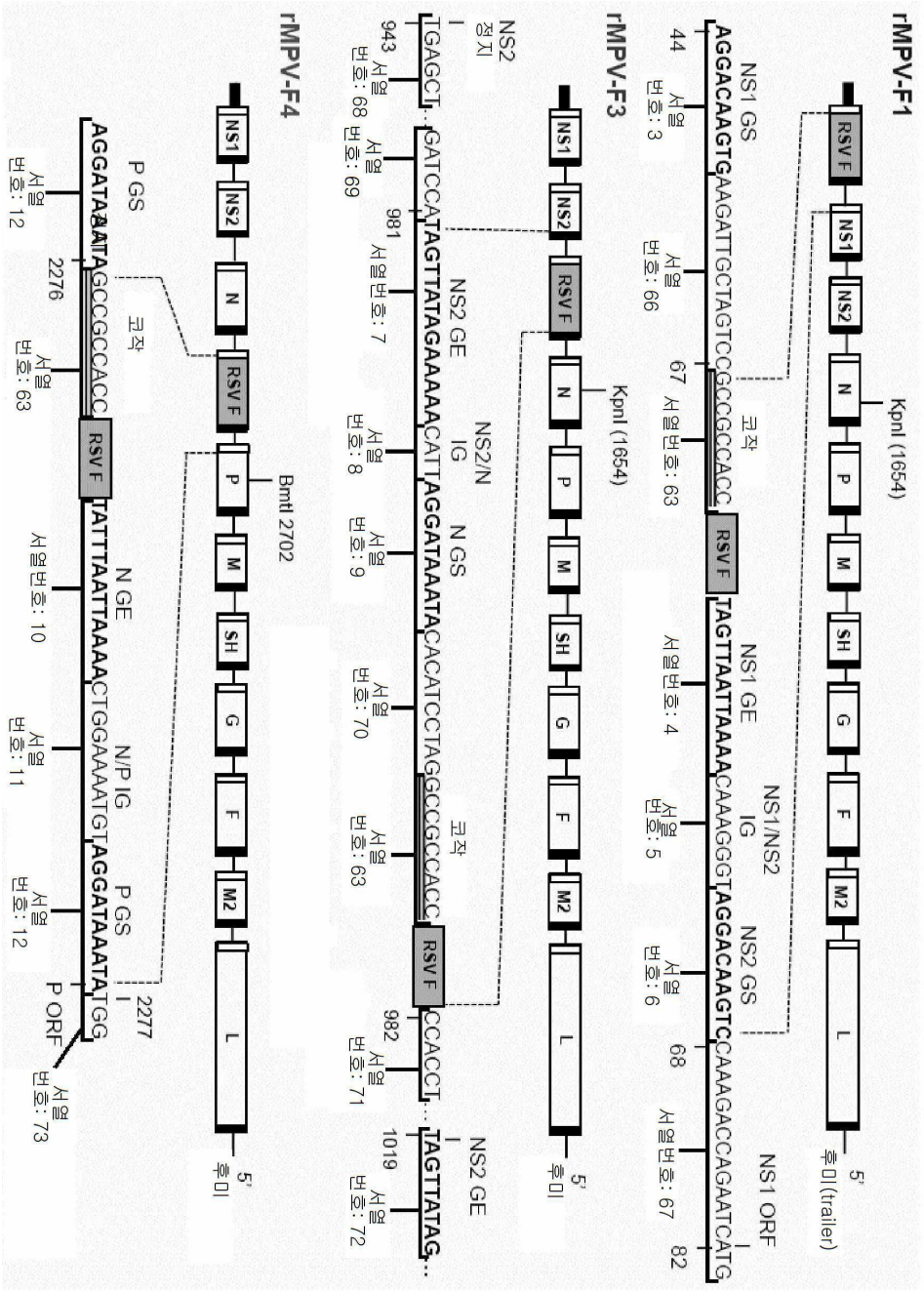
[0311] 본원에 인용된 출판물, 특허 출원 및 특허를 비롯한 모든 참고문헌은, 각각의 참고문헌이 개별적으로 및 구체적으로 참고로 혼입되고 그의 전체가 본원에 제시되는 것과 동일한 정도로, 본원에 참고로 혼입된다.

[0312] 본 발명을 기재함에 있어서(특별히 하기 청구범위와 관련하여) 단수형 용어, "하나 이상의" 및 유사한 언급은, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명확히 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "하나 이상의" 및 이어서 하나 이상의 항목의 목록(예를 들어, "하나 이상의 A 및 B")의 사용은, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 열거된 항목으로부터 선택되는 하나의 항목(A 또는 B) 또는 열거된 항목 중 2개 이상의 임의의 조합(A 및 B)을 의미하는 것으로 간주된다. 용어 "포함하는", "갖는", "비롯한" 및 "함유하는"은, 달리 주지되지 않는 한, 확장가능한 용어(즉, "비제한적으로 포함함"을 의미함)인 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 값의 범위에 대한 언급은, 달리 본원에 지시되지 않는 한, 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 별도의 값을 개별적으로 지칭하는 속기 방법으로서 작용하고자 할 뿐이고, 각각의 별도의 값은 이것이 개별적으로 본원에 언급되는 것과 마찬가지로 본원에 혼입되는 것이다. 본원에 기재된 모든 방법은, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명확히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 표현(예를 들어, "예컨대")의 사용은, 단지 본 발명을 좀 더 잘 설명하려는 것이고, 달리 청구되지 않는 한, 본 발명의 범주에 제한을 두는 것이 아니다. 본 명세서에서 어떠한 표현도 임의의 청구되지 않은 요소가 본 발명의 실행에 필수적임을 지시하는 것으로 이해되어서는 안된다.

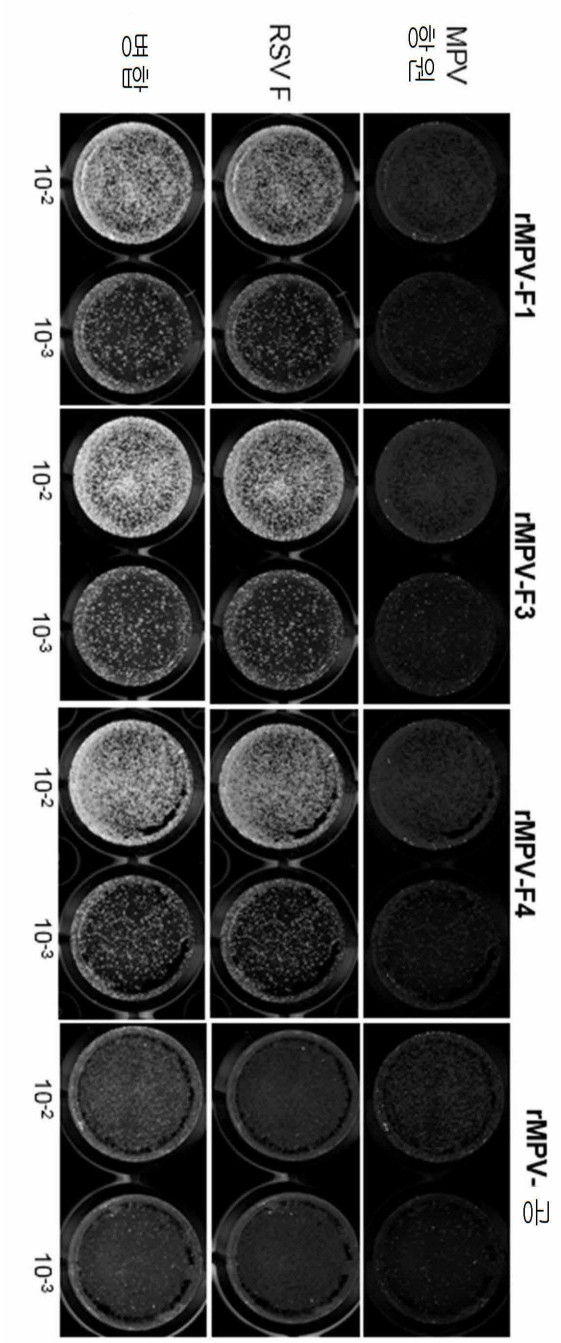
[0313] 본 발명의 바람직한 양태, 예컨대 본 발명을 실행하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최적의 방식이 본원에 기재되어 있다. 이들 바람직한 양태의 변경은 전술된 기재내용을 살펴볼 경우 당업자에게 분명할 수 있다. 본 발명자들은 당업자라면 이러한 변경을 적절히 이용할 것으로 기대하고, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것과 다르게 실행될 수 있음을 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법률에 의해 허용될 경우 본원에 첨부된 청구범위에 인용된 대상 발명의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 게다가, 이의 모든 가능한 변경에서 상기 기재된 요소들의 임의의 조합은, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명확히 모순되지 않는 한, 본 발명에 의해 포괄된다.

도면

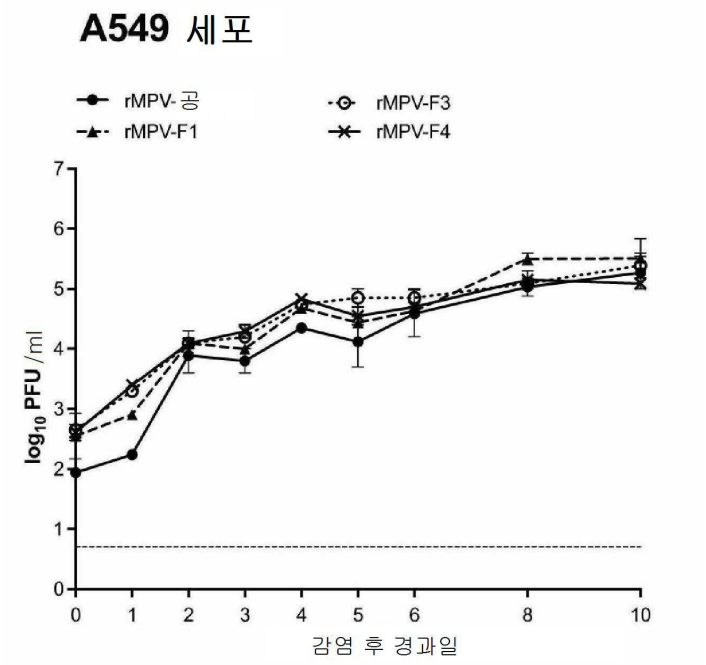
도면1



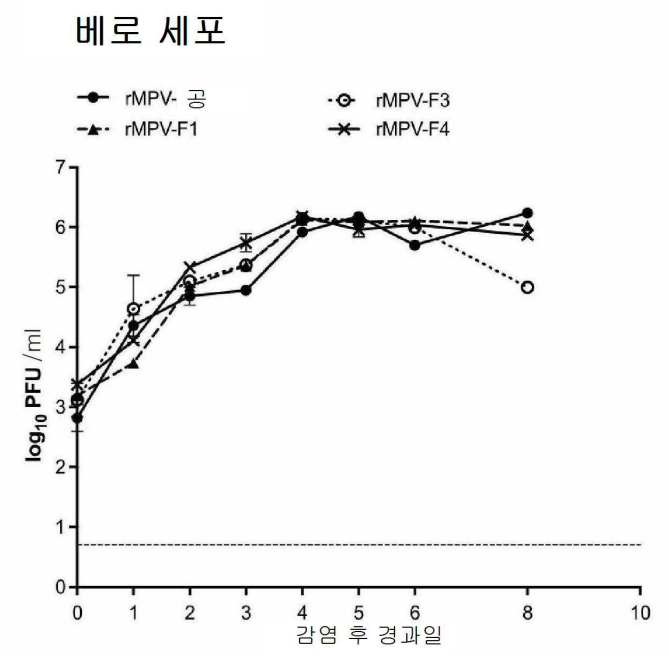
도면2



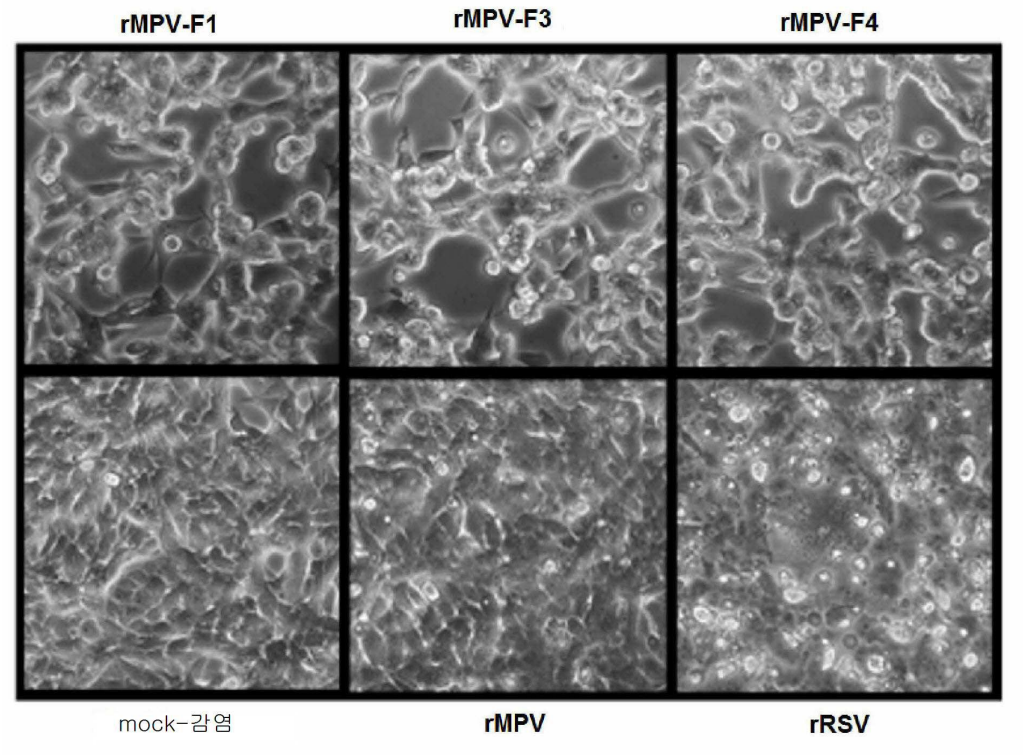
도면3


A549 세포
rMPV-공
rMPV-F1
rMPV-F3
rMPV-F4
log10 PFU /ml
0
1
2
3
4
5
6
7
0
1
2
3
4
5
6
8
10
감염 후 경과일

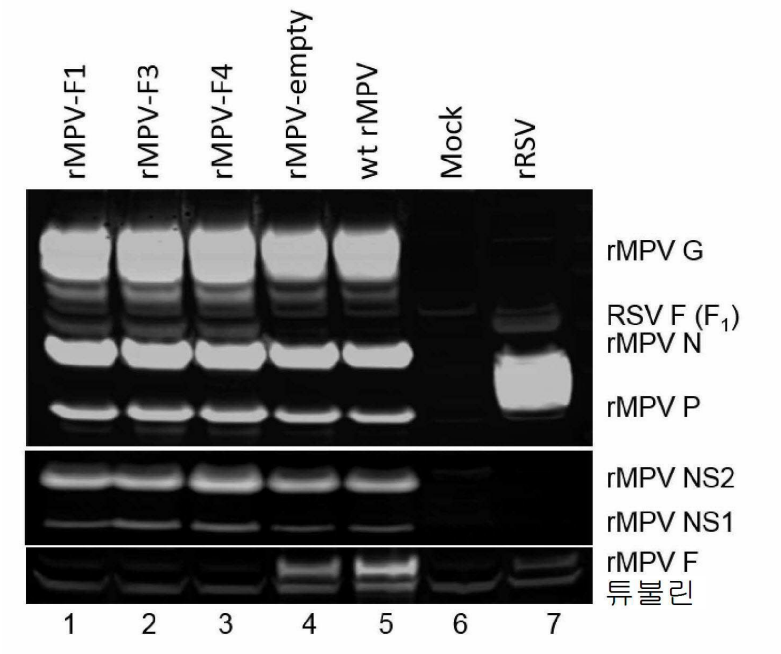
도면4


베로 세포
rMPV-공
rMPV-F1
rMPV-F3
rMPV-F4
log10 PFU /ml
0
1
2
3
4
5
6
7
0
1
2
3
4
5
6
8
10
감염 후 경과일

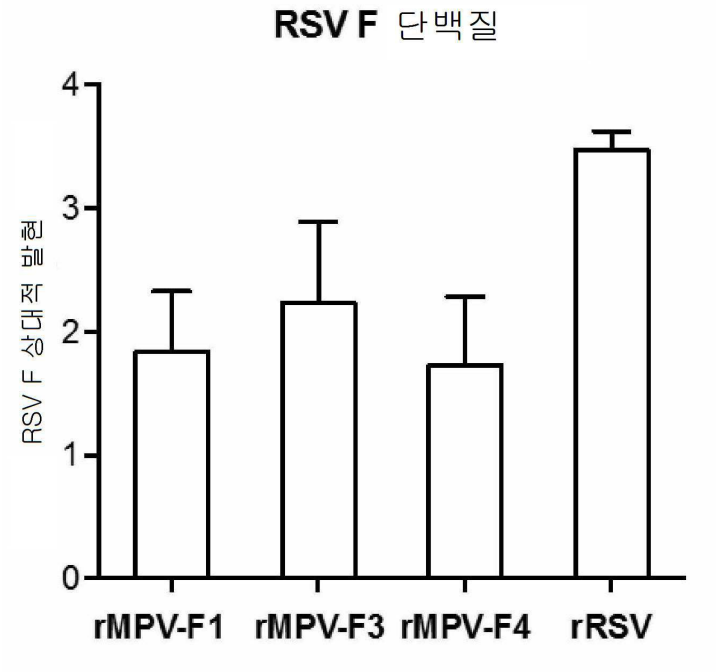
도면5


rMPV-F1
rMPV-F3
rMPV-F4
mock-감염
rMPV
rRSV

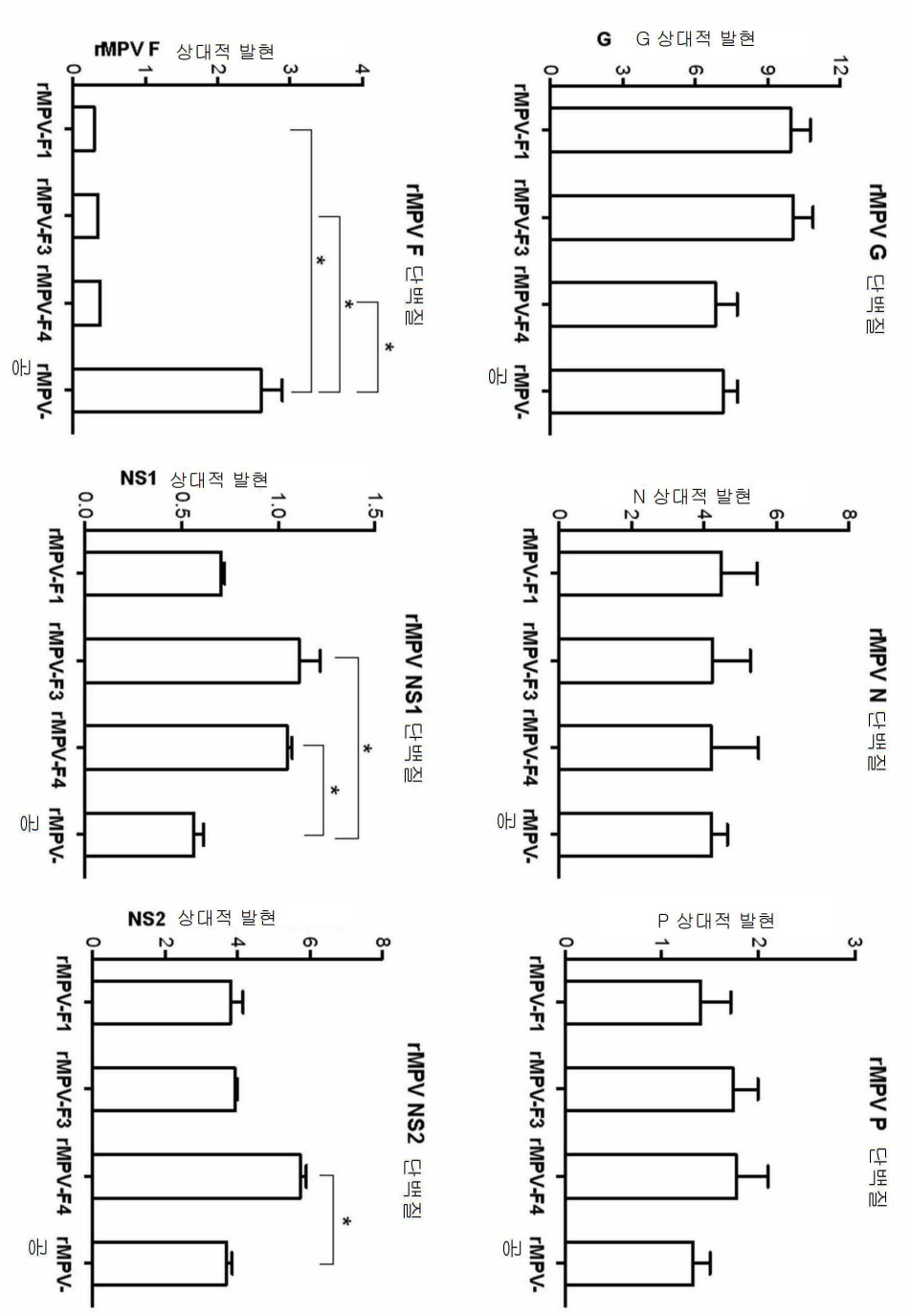
도면6


rMPV-F1
rMPV-F3
rMPV-F4
rMPV-empty
wt rMPV
Mock
rRSV
rMPV G
RSV F (F1)
rMPV N
rMPV P
rMPV NS2
rMPV NS1
rMPV F
튜불린
1 2 3 4 5 6 7

도면7



도면8



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

<120> CHIMERIC VECTORS

<130> 742179

<140> PCT/US2019/028771

<141> 2019-04-23

<150> US 62/661,320

<151> 2018-04-23

<160> 73

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 43

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 1

acgcgaaaaa atgcataaca aaactatcaa cctgaaaaaa gtt 43

<210> 2

<211> 91

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 2

ttgatatctc acaggttgta aacatagttc ttttataatt attgttagtt aaactattgt 60

gtttgacttc ctttgggtat ttttttcccg t 91

<210> 3

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 3

aggacaagtg 10

<210> 4

<211> 13

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 4

tagttaatta aaa 13

<

210> 5

<211> 8

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 5

caaagggt 8

<210> 6

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 6

aggacaagtc 10

<210> 7

<211> 14

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 7

tagttataga aaaa 14

<210> 8

<211> 4

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 8

catt 4

<210> 9

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 9

aggataaata 10

<210> 10

<211> 13

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 10

tatttaatta aaa 13

<210> 11

<211> 11

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 11

ctggaaaatg t 11

<210> 12

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 12

aggataaata 10

<210> 13

<211> 13

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 13

tagttaatta aaa 13

<210> 14

<211> 7

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 14

taacaac 7

<210> 15

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 15

aggacaaata 10

<210> 16

<211> 13

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 16

tagttaaata aaa 13

<210> 17

<211> 2

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 17

tc 2

<210> 18

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400

> 18

aggataaata 10

<210> 19

<211> 14

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 19

tagttaacaa aaaa 14

<210> 20

<211> 5

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 20

ccggt 5

<210> 21

<211> 15

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 21

aggataagta ctatc 15

<210> 22

<211> 13

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 22

tagttaatga aaa 13

<210> 23

<211> 17

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 23

ctaagctttg atataat 17

<210> 24

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 24

aggacaaata 10

<210> 25

<211> 14

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 25

tagttaatta aaaa 14

<210> 26

<211> 3

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 26

ctt 3

<210> 27

<211> 11

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 27

aggataagtg a 11

<210> 28

<211> 16

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400

> 28

tagttatata aaaaaa 16

<210> 29

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 29

tattcgaatt 10

<210> 30

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 30

aggatcaata 10

<210> 31

<211> 14

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 31

tagttaacaa aaaa 14

<210> 32

<211> 342

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 32

atgggctgta atgtgatgat ggagcttgat tatggtggac gagctgcatg gctggcattc 60

cacataacca actttgatag gtcagatttg gaaactatcc taagaggtgc tagggtgtgc 120

aatacatggc aagatcagag actctccgtg taccttgtgg gaagggattg caatttgtta 180

agaccatttg tgcaagctgc caaatttatc cataatacta ggagaggcca aacattaaca 240

cattggttca caaaaaatat cgtgtttagt tctacagggc aagagacaga gcctcccatt 300

gaccccacat gtgagctgtt ggtagagctg atcagtggtt aa 342

<210> 33

<211> 113

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 33

Met Gly Cys Asn Val Met Met Glu Leu Asp Tyr Gly Gly Arg Ala Ala

1 5 10 15

Trp Leu Ala Phe His Ile Thr Asn Phe Asp Arg Ser Asp Leu Glu Thr

20 25 30

Ile Leu Arg Gly Ala Arg Val Cys Asn Thr Trp Gln Asp Gln Arg Leu

35 40 45

Ser Val Tyr Leu Val Gly Arg Asp Cys Asn Leu Leu Arg Pro Phe Val

50 55 60

Gln Ala Ala Lys Phe Ile His Asn Thr Arg Arg Gly Gln Thr Leu Thr

65 70 75 80

His Trp Phe Thr Lys Asn Ile Val Phe Ser Ser Thr Gly Gln Glu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gly

<210> 34

<211> 471

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 34

atgtccacag ctatgaacaa gttcactcag accatctcta aacctgccac tatcttgaat 60

atttcagaca gtgaagagtc gggcgatgag gcaggggtgg gcaaggtgtc ccgtaccaca 120

cagagctcag agaggtggct tgatttgctc attgaaaagt tccagccgag cctacaaaac 180

atcactagat acatcaactg gaacttcatc aggatctgca atgataggct taaaaaagaa 240

aaaatggggt acattgaggc caagcaatat gtggaagaca tggcttggat ggtgatagca 300

tctgaggcag acagcattga gtggaagtgc ataaggaggc aggagaaagt gactggggtg 360

aaatacccaa agttcttctt tgtacaacac aaagaggact ggattgagtg cacaggatgc 420

attccgtacc caggccatga cttgatctat gatgaggatg atgatgactg a 471

<210> 35

<211> 156

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 35

Met Ser Thr Ala Met Asn Lys Phe Thr Gln Thr Ile Ser Lys Pro Ala
1 5 10 15

Thr Ile Leu Asn Ile Ser Asp Ser Glu Glu Ser Gly Asp Glu Ala Gly
20 25 30

Val Gly Lys Val Ser Arg Thr Thr Gln Ser Ser Glu Arg Trp Leu Asp
35 40 45

Leu Leu Ile Glu Lys Phe Gln Pro Ser Leu Gln Asn Ile Thr Arg Tyr
50 55 60

Ile Asn Trp Asn Phe Ile Arg Ile Cys Asn Asp Arg Leu Lys Lys Glu
65 70 75 80

Lys Met Gly Tyr Ile Glu Ala Lys Gln Tyr Val Glu Asp Met Ala Trp
85 90 95

Met Val Ile Ala Ser Glu Ala Asp Ser Ile Glu Trp Lys Cys Ile Arg
100 105 110

Arg Gln Glu Lys Val Thr Gly Val Lys Tyr Pro Lys Phe Phe Phe Val
115 120 125

Gln His Lys Glu Asp Trp Ile Glu Cys Thr Gly Cys Ile Pro Tyr Pro
130 135 140

Gly His Asp Leu Ile Tyr Asp Glu Asp Asp Asp Asp
145 150 155

<210> 36

<211> 1182

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 36

atgtctctag acagattgaa gctcaatgat gtctcaaaca aggatagcct gctgtccaac 60

tgcaaataca gtgttaccag atccacaggc gatgtaacca gtgtgtctgg tcatgctatg 120

cagaaagccc ttgcaaggac actcggcatg ttcttactta ctgccttcaa ccgttgcgaa 180

gaagtggcag aaatagggct ccaatatgcc atgtccttgc taggcagaga tgatagcatc 240

aagatattaa gagaagccgg ctacaatgta aaatgtgtgg acacacagct caaggacttt 300

acaatcaaat tacaaggaaa ggaatacaaa atacaagtcc tagatatagt gggaatagat 360

gcagccaatt tagctgatct agagatacaa gccagaggag tggtagcaaa agaactcaaa 420

acaggagcca ggctacctga caatcggagg catgatgcac cagattgtgg tgtgatagtt 480

ctctgtattg cagcattagt tgtttccaaa ttagctgcag gggacagggg aggacttgat 540

gctgtggaaa gaagggcttt aaatgtgctg aaagccgaga aagccaggta ccccaacatg 600

gaggtcaagc agatagctga aagtttttat gatctgtttg aaaggaagcc ttattacatt 660

gatgtcttca tcacttttgg cctggcccag tctagtgtca agggaggcag caaagttgag 720

gggctgtttt caggtctctt catgaatgca tacggggcag gacaagttat gctgaggtgg 780

ggtttactgg caaaatctgt caagaacatc atgctaggcc atgctagtgt acaagctgag 840

atggaacagg tggttgaggt ttacgaatat gctcagaagc aaggagggga ggcaggattc 900

tatcacatca gaaataatcc aaaagcttca cttctctctt tgaccaattg tcctaatttc 960

accagtgttg tgcttggcaa tgctgcaggt ttaggcatca tagggtcata taagggtgct 1020

cctaggaata gagaactctt tgatgctgcc aaagattatg cagaaagatt aaaggacaac 1080

aatgtaatta actacagtgc attaaacttg actgcagaag aaagagagct gatcagccag 1140

cagctgaaca ttgttgatga cactcctgat gatgatattt aa 1182

<210> 37

<211> 393

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 37

Met Ser Leu Asp Arg Leu Lys Leu Asn Asp Val Ser Asn Lys Asp Ser

1 5 10 15

Leu Leu Ser Asn Cys Lys Tyr Ser Val Thr Arg Ser Thr Gly Asp Val

20 25 30

Thr Ser Val Ser Gly His Ala Met Gln Lys Ala Leu Ala Arg Thr Leu

35 40 45

Gly Met Phe Leu Leu Thr Ala Phe Asn Arg Cys Glu Glu Val Ala Glu

50 55 60

Ile Gly Leu Gln Tyr Ala Met Ser Leu Leu Gly Arg Asp Asp Ser Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Leu Asp Ile Val Gly Ile Asp Ala Ala Asn Leu Ala Asp Leu Glu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Pro Asp Asn Arg Arg His Asp Ala Pro Asp Cys Gly Val Ile Val

145 150 155 160

Leu Cys Ile Ala Ala Leu Val Val Ser Lys Leu Ala Ala Gly Asp Arg

165 170 175

Gly Gly Leu Asp Ala Val Glu Arg Arg Ala Leu Asn Val Leu Lys Ala

180 185 190

Glu Lys Ala Arg Tyr Pro Asn Met Glu Val Lys Gln Ile Ala Glu Ser

195 200 205

Phe Tyr Asp Leu Phe Glu Arg Lys Pro Tyr Tyr Ile Asp Val Phe Ile

210 215 220

Thr Phe Gly Leu Ala Gln Ser Ser Val Lys Gly Gly Ser Lys Val Glu

225 230 235 240

Gly Leu Phe Ser Gly Leu Phe Met Asn Ala Tyr Gly Ala Gly Gln Val

245 250 255

Met Leu Arg Trp Gly Leu Leu Ala Lys Ser Val Lys Asn Ile Met Leu

260 265 270

Gly His Ala Ser Val Gln Ala Glu Met Glu Gln Val Val Glu Val Tyr
275 280 285

Glu Tyr Ala Gln Lys Gln Gly Gly Glu Ala Gly Phe Tyr His Ile Arg
290 295 300

Asn Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu Thr Asn Cys Pro Asn Phe
305 310 315 320

Thr Ser Val Val Leu Gly Asn Ala Ala Gly Leu Gly Ile Ile Gly Ser

325 330 335

Tyr Lys Gly Ala Pro Arg Asn Arg Glu Leu Phe Asp Ala Ala Lys Asp
340 345 350

Tyr Ala Glu Arg Leu Lys Asp Asn Asn Val Ile Asn Tyr Ser Ala Leu
355 360 365

Asn Leu Thr Ala Glu Glu Arg Glu Leu Ile Ser Gln Gln Leu Asn Ile
370 375 380

Val Asp Asp Thr Pro Asp Asp Asp Ile
385 390

<210> 38

<211> 888

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 38

atggagaaat tcgcccccga atttgttggc gaggatgcta acaagaaggc agaggagttt 60

ctcaaacata gatccttccc ttcggaaaaa ccactagctg gtataccgaa cactgccact 120

catgtcacca aatataacat gccccctata ttgcgtagct cattcaaact cccttccccg 180

agagttgctg caaatcttac tgaaccctct gctcccccta ccactccacc acccacacct 240

ccccagaaca aggaagagca gcccaaagag tctgatgttg acattgagac tatgcatgtc 300

tgtaaggttc ctgacaatcc ggaacacagc aagaagccat gctgctcaga tgataccgat 360

actaagaaaa ctaggaagcc gatggtcacc tttgtggaac ccgaggagaa atttgtcgga 420

ttgggagcta gcttgtacag ggagaccatg cagacctttg ctgctgatgg ttatgatgaa 480

gaaagcaacc tatcgtttga ggagactaac caagagccgg gttcttcatc tgtagaacaa 540

agactagata gaatagagga gaaattgtcc tacataatag gccttttaaa caccataatg 600

gtagcgactg ctggacctac cactgctaga gatgagatta gagatgccct tataggcact 660

agagaagaac ttattgagat gatcaagtct gacatcttga ctgtcaatga cagaatagtg 720

gccatggaga agctcagaga tgaggaatgc tccagagctg acactgatga tggatcagcc 780

tgttatttaa cagacagagc aaggatacta gataagatag tgtccagcaa tgctgaagag 840

gctaaggaag atttggatgt tgatgacatc atgggcatta atttttag 888

<210> 39

<211> 295

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 39

Met Glu Lys Phe Ala Pro Glu Phe Val Gly Glu Asp Ala Asn Lys Lys
1 5 10 15

Ala Glu Glu Phe Leu Lys His Arg Ser Phe Pro Ser Glu Lys Pro Leu
20 25 30

Ala Gly Ile Pro Asn Thr Ala Thr His Val Thr Lys Tyr Asn Met Pro
35 40 45

Pro Ile Leu Arg Ser Ser Phe Lys Leu Pro Ser Pro Arg Val Ala Ala
50 55 60

Asn Leu Thr Glu Pro Ser Ala Pro Pro Thr Thr Pro Pro Pro Thr Pro
65 70 75 80

Pro Gln Asn Lys Glu Glu Gln Pro Lys Glu Ser Asp Val Asp Ile Glu
85 90 95

Thr Met His Val Cys Lys Val Pro Asp Asn Pro Glu His Ser Lys Lys
100 105 110

Pro Cys Cys Ser Asp Asp Thr Asp Thr Lys Lys Thr Arg Lys Pro Met
115 120 125

Val Thr Phe Val Glu Pro Glu Glu Lys Phe Val Gly Leu Gly Ala Ser
130 135 140

Leu Tyr Arg Glu Thr Met Gln Thr Phe Ala Ala Asp Gly Tyr Asp Glu
145 150 155 160

Glu Ser Asn Leu Ser Phe Glu Glu Thr Asn Gln Glu Pro Gly Ser Ser
165 170 175

Ser Val Glu Gln Arg Leu Asp Arg Ile Glu Glu Lys Leu Ser Tyr Ile
180 185 190
Ile Gly Leu Leu Asn Thr Ile Met Val Ala Thr Ala Gly Pro Thr Thr
195 200 205
Ala Arg Asp Glu Ile Arg Asp Ala Leu Ile Gly Thr Arg Glu Glu Leu
210 215 220
Ile Glu Met Ile Lys Ser Asp Ile Leu Thr Val Asn Asp Arg Ile Val

225 230 235 240
Ala Met Glu Lys Leu Arg Asp Glu Glu Cys Ser Arg Ala Asp Thr Asp
245 250 255
Asp Gly Ser Ala Cys Tyr Leu Thr Asp Arg Ala Arg Ile Leu Asp Lys
260 265 270
Ile Val Ser Ser Asn Ala Glu Glu Ala Lys Glu Asp Leu Asp Val Asp
275 280 285
Asp Ile Met Gly Ile Asn Phe
290 295

<210> 40
<211> 774
<212> DNA
<213> Pneumonia virus of mice
<400> 40
atggaggcct acttggtaga gatgtaccat ggtgtcccat atacagctgc agtacagcta 60
aacttggttg aaaaacattc agccaacata tcactaactg tgtggatacc gatgtttcaa 120
acatctctac caaagaactc cgttatggac ctgctacatg atgttacagt catttgtaca 180
cagatatcaa cagtgcatgg tcccatgatc aaggtagatc tgagctcttc caatgcaggt 240
ttagctacca tgccaaggca attcttgata aatgctatca tagctttgga tgactggggc 300
aacatggatt acgaagtgcc tgttgctttt gataaaaaga gcttctgtgt gacaattctt 360

aagcctaaaa acatgcttta cactgtaccc agcattactc ccactaatcg acctactcat 420
gagctgatag ctgtctgctc tttccataac agggtaacat taaagtcatt caatatacct 480
gtcttcatca gagcactgtc tatcagacag caggaccttg atagtgtgga gcaggctata 540
agctccgatg tggaccatgc tataacaaca gctagggtgg ctccctatgc agggcttaca 600
cttgtgatca acatcacatc caccaaagga gcattcaaac tgctaaaggc aggtagtcag 660

attcttgcag aactgggtcc ctatctgacg caggtgagcc tacatgatgt gattatgaac 720

tggaaacata caggcacttc ctacatactc aagagctcct caacaagtgg atga 774

<210> 41

<211> 257

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 41

Met Glu Ala Tyr Leu Val Glu Met Tyr His Gly Val Pro Tyr Thr Ala

1 5 10 15

Ala Val Gln Leu Asn Leu Val Glu Lys His Ser Ala Asn Ile Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Met Asp Leu Leu His Asp Val Thr Val Ile Cys Thr Gln Ile Ser Thr

50 55 60

Val His Gly Pro Met Ile Lys Val Asp Leu Ser Ser Ser Asn Ala Gly

65 70 75 80

Leu Ala Thr Met Pro Arg Gln Phe Leu Ile Asn Ala Ile Ile Ala Leu

85 90 95

Asp Asp Trp Gly Asn Met Asp Tyr Glu Val Pro Val Ala Phe Asp Lys

100 105 110

Lys Ser Phe Cys Val Thr Ile Leu Lys Pro Lys Asn Met Leu Tyr Thr

115 120 125

Val Pro Ser Ile Thr Pro Thr Asn Arg Pro Thr His Glu Leu Ile Ala

130 135 140

Val Cys Ser Phe His Asn Arg Val Thr Leu Lys Ser Phe Asn Ile Pro

145 150 155 160

Val Phe Ile Arg Ala Leu Ser Ile Arg Gln Gln Asp Leu Asp Ser Val

165 170 175

Glu Gln Ala Ile Ser Ser Asp Val Asp His Ala Ile Thr Thr Ala Arg

180 185 190

Val Ala Pro Tyr Ala Gly Leu Thr Leu Val Ile Asn Ile Thr Ser Thr
195 200 205

Lys Gly Ala Phe Lys Leu Leu Lys Ala Gly Ser Gln Ile Leu Ala Glu
210 215 220

Leu Gly Pro Tyr Leu Thr Gln Val Ser Leu His Asp Val Ile Met Asn
225 230 235 240

Trp Lys His Thr Gly Thr Ser Tyr Ile Leu Lys Ser Ser Ser Thr Ser

245 250 255

Gly

<210> 42
<211> 279
<212> DNA
<213> Pneumonia virus of mice
<400> 42
atggatccta acatgacctc acaccagatc accctcgaga tcaacatgac cagcagccgt 60
attggcacat acactacacc agccccaaca gctcttctcc ttgcatgtgc cgtcatcaac 120
acagtgtgtg cgctgataat ggcctgcagc agtagaagca ctgccacatc aggcattgtc 180
agcagccaat gcacagttca tcccaatcac cctccaccaa gttatggcgt caatgtaact 240
ggtctgccgg gtaacctata ctcaaggaac actacataa 279

<210> 43
<211> 92
<212> PRT
<213> Pneumonia virus of mice
<400> 43
Met Asp Pro Asn Met Thr Ser His Gln Ile Thr Leu Glu Ile Asn Met
1 5 10 15

Thr Ser Ser Arg Ile Gly Thr Tyr Thr Thr Pro Ala Pro Thr Ala Leu
20 25 30

Leu Leu Ala Cys Ala Val Ile Asn Thr Val Cys Ala Leu Ile Met Ala
35 40 45

Cys Ser Ser Arg Ser Thr Ala Thr Ser Gly Ile Val Ser Ser Gln Cys

50 55 60

Thr Val His Pro Asn His Pro Pro Pro Ser Tyr Gly Val Asn Val Thr

65 70 75 80

Gly Leu Pro Gly Asn Leu Tyr Ser Arg Asn Thr Thr

85 90

<210> 44

<211> 1191

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 44

atgggaagga acttagaagt gagtggcagc attaccaatt tgaactttga gagaactcag 60

catcctgaca catttaggac tgttgtaaaa gtgaaccaaa tgtgtaagct tattgcaggt 120

gtgctcacaa gtgctgctgt ggcagtttgt gtgggggtca taatgtattc tgttttcaca 180

tcaaaccaca aggccaactc cacgcagaat gccacgaccc ggaacagcac atccaccccct 240

ccccaaccaa ccgccggtct gcccaccaca gagcaaggga ccatccccag attcaccaaa 300

ccccccacca aaaccgccac ccaccatgag atcacagagc ccgtcaaaat ggcaacacct 360

tcagaggatc cctaccaatg ctccagcaat ggttatttgg accgacctga tttacctgaa 420

aatttcaaac tcgtattgga tgttatatgc aagcctccag gtcctgaaca tcacaacacc 480

agctgttatg agaaacgtga aatcaaccca ggaagtgttt gccctgatct tgtaacaatg 540

aaggcaaaca tgggcttaaa caatggtggt ggggaggatg ctgcacctta tatagaggtt 600

accacccttt ctacgtactc caacaaaagg gcaatgtgtg tccacaatgg gtgtgatcaa 660

ggcttctgtt tcttcctttc tggtttaagc actgatcagg agagagctgt gctagagctt 720

ggaggtcaac aggctatcat ggagttgcat tatgattcct actggaaaca ctattggagt 780

aactctaatt gtgttgttcc cagaacaaac tgcaacctga cagaccaaac tgagattttg 840

tttcctaggt ttaacaacaa gaatcagtct cagtgtacca cctgtgcaga ttcagctggc 900

ctagataaca aattttatct cacatgtgat gggcttttaa gaaccctccc tctagttgga 960

ctacccagcc taagtcctca ggcttacaaa gctgtaccca cacaaactac aggcaccacc 1020

acggcaccaa catcagagac gaggcaccca acccctgcac ccaggaggtc caaacctctc 1080

agtcggaaga agagagcttt atgtggtgta gactcaagca gagaacccaa accaacaatg 1140

ccttactggt gtcctatgct ccaattattt ccaaggaggt ctaattctta a 1191

<210> 45

<211> 396

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 45

Met Gly Arg Asn Leu Glu Val Ser Gly Ser Ile Thr Asn Leu Asn Phe
1 5 10 15

Glu Arg Thr Gln His Pro Asp Thr Phe Arg Thr Val Val Lys Val Asn
20 25 30

Gln Met Cys Lys Leu Ile Ala Gly Val Leu Thr Ser Ala Ala Val Ala
35 40 45

Val Cys Val Gly Val Ile Met Tyr Ser Val Phe Thr Ser Asn His Lys
50 55 60

Ala Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Thr Arg Asn Ser Thr Ser Thr Pro
65 70 75 80

Pro Gln Pro Thr Ala Gly Leu Pro Thr Thr Glu Gln Gly Thr Ile Pro
85 90 95

Arg Phe Thr Lys Pro Pro Thr Lys Thr Ala Thr His His Glu Ile Thr
100 105 110

Glu Pro Val Lys Met Ala Thr Pro Ser Glu Asp Pro Tyr Gln Cys Ser
115 120 125

Ser Asn Gly Tyr Leu Asp Arg Pro Asp Leu Pro Glu Asn Phe Lys Leu
130 135 140

Val Leu Asp Val Ile Cys Lys Pro Pro Gly Pro Glu His His Asn Thr
145 150 155 160

Ser Cys Tyr Glu Lys Arg Glu Ile Asn Pro Gly Ser Val Cys Pro Asp
165 170 175

Leu Val Thr Met Lys Ala Asn Met Gly Leu Asn Asn Gly Gly Gly Glu
180 185 190

Asp Ala Ala Pro Tyr Ile Glu Val Thr Thr Leu Ser Thr Tyr Ser Asn
195 200 205

Lys Arg Ala Met Cys Val His Asn Gly Cys Asp Gln Gly Phe Cys Phe
210 215 220

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

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

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

<210> 46

<

211> 1614

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 46

atgattcctg gcaggatctt tctagtcctt ctggtgatct tcaacaccaa gccaattcac 60
ccaaatacat taacagaaaa attctatgag tccacatgta gtgttgagac tgcaggttat 120
aagagtgccc ttagaacagg ttggcatatg acagttatgt caattaagtt gtctcaaata 180
aatattgagt catgcaagag cagcaactcg ttattggctc atgagcttgc aatctatagt 240
agtgcagtgg atgaattgag aacgttatca tccaatgcct tgaagtccaa aaggaagaag 300

aggttcctcg gtttgattct tggtctcgga gctgcagtca ctgccggggt ggctttagcc 360

aagacagtgc aacttgaaag tgagattgca ttgattagag atgcagtgag aaatacaaat 420

gaggctgttg ttagcctaac caacggcatg tcagtgttgg ctaaagtggt ggatgatttg 480

aaaaacttca tatctaaaga attactccca aaaataaacc gagtctcttg tgatgtgcac 540

gacatcactg ccgtcattag attccaacag ctcaacaaaa gacttttgga agtatctcgt 600

gaattttcat ctaatgcagg attaacacac actgtttcat cttttatgtt aacagaccgg 660

gaactcacct ccattgtagg cggcatggct gtttcagcag gccaaaaaga gataatgcta 720

tctagcaaag ctataatgag aagaaatggg ttagcaatat taagttcagt caacgctgac 780

acactggttt atgtaataca actcccatta tttggtgtta tggacacaga ttgttgggta 840

ataagaagtt ctatagactg tcataacata gcagacaagt atgcttgttt ggctagagct 900

gataatggct ggtattgtca caatgctggc tcattatcat acttcccgtc gccaacggat 960

tgtgagatcc acaatgggta tgctttctgt gacactctaa aaagtctaac tgtacctgta 1020

acatcacgag aatgcaactc aaacatgtat accactaact acgattgtaa gatttccaca 1080

agtaaaactt atgtgagtac agcggtactg actacaatgg gttgcttggt atcttgttat 1140

ggtcataaca gttgcacagt catcaataat gacaaaggta taataaggac tctgccagat 1200

ggttgccact acatctccaa caaaggtgtg gacagggttc aagtaggtaa cactgtttac 1260

tatcttagca aagaagttgg caagtcaatt gttgtcagag gggaaccatt ggtcttgaaa 1320

tatgaccctt tgagtttccc tgacgataaa tttgatgttg ctataagaga tgtggagcat 1380

agcatcaatc agacacgcac attcttgaag gcctctgatc agttattgga cttaagtgaa 1440

aacagagaga ataaaaattt aaacaagtca tatatactaa caactctgct cttcgttgta 1500

atgcttatta taataatggc tgtcataggg ttcattctgt ataaggtatt gaaaatgatc 1560

agagacaaca agttgaaatc caaaagtaca cctggcctca cagttttatc atga 1614

<210> 47

<211> 537

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 47

Met Ile Pro Gly Arg Ile Phe Leu Val Leu Leu Val Ile Phe Asn Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Ser Val Glu Thr Ala Gly Tyr Lys Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp

35 40 45

His Met Thr Val Met Ser Ile Lys Leu Ser Gln Ile Asn Ile Glu Ser

50 55 60

Cys Lys Ser Ser Asn Ser Leu Leu Ala His Glu Leu Ala Ile Tyr Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Arg Lys Lys Arg Phe Leu Gly Leu Ile Leu Gly Leu Gly Ala Ala

100 105 110

Val Thr Ala Gly Val Ala Leu Ala Lys Thr Val Gln Leu Glu Ser Glu

115 120 125

Ile Ala Leu Ile Arg Asp Ala Val Arg Asn Thr Asn Glu Ala Val Val

130 135 140

Ser Leu Thr Asn Gly Met Ser Val Leu Ala Lys Val Val Asp Asp Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Asp Val His Asp Ile Thr Ala Val Ile Arg Phe Gln Gln Leu Asn

180 185 190

Lys Arg Leu Leu Glu Val Ser Arg Glu Phe Ser Ser Asn Ala Gly Leu

195 200 205

Thr His Thr Val Ser Ser Phe Met Leu Thr Asp Arg Glu Leu Thr Ser

210 215 220

Ile Val Gly Gly Met Ala Val Ser Ala Gly Gln Lys Glu Ile Met Leu

225 230 235 240

Ser Ser Lys Ala Ile Met Arg Arg Asn Gly Leu Ala Ile Leu Ser Ser

245 250 255

Val Asn Ala Asp Thr Leu Val Tyr Val Ile Gln Leu Pro Leu Phe Gly

260 265 270

Val Met Asp Thr Asp Cys Trp Val Ile Arg Ser Ser Ile Asp Cys His

275 280 285

Asn Ile Ala Asp Lys Tyr Ala Cys Leu Ala Arg Ala Asp Asn Gly Trp

290 295 300

Tyr Cys His Asn Ala Gly Ser Leu Ser Tyr Phe Pro Ser Pro Thr Asp

305 310 315 320

Cys Glu Ile His Asn Gly Tyr Ala Phe Cys Asp Thr Leu Lys Ser Leu

325 330 335

Thr Val Pro Val Thr Ser Arg Glu Cys Asn Ser Asn Met Tyr Thr Thr

340 345 350

Asn Tyr Asp Cys Lys Ile Ser Thr Ser Lys Thr Tyr Val Ser Thr Ala

355 360 365

Val Leu Thr Thr Met Gly Cys Leu Val Ser Cys Tyr Gly His Asn Ser

370 375 380

Cys Thr Val Ile Asn Asn Asp Lys Gly Ile Ile Arg Thr Leu Pro Asp

385 390 395 400

Gly Cys His Tyr Ile Ser Asn Lys Gly Val Asp Arg Val Gln Val Gly

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Asp Lys Phe Asp Val Ala Ile Arg Asp Val Glu His Ser Ile Asn Gln

450 455 460

Thr Arg Thr Phe Leu Lys Ala Ser Asp Gln Leu Leu Asp Leu Ser Glu

465 470 475 480

Asn Arg Glu Asn Lys Asn Leu Asn Lys Ser Tyr Ile Leu Thr Thr Leu

485 490 495

Leu Phe Val Val Met Leu Ile Ile Ile Met Ala Val Ile Gly Phe Ile

500 505 510

Leu Tyr Lys Val Leu Lys Met Ile Arg Asp Asn Lys Leu Lys Ser Lys

515 520 525

Ser Thr Pro Gly Leu Thr Val Leu Ser

530 535

<210> 48

<211> 531

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 48

atgagtgtga gaccttgcaa atttgaggtt caagggtttt gttccagagg gaggaattgc 60

aagtatagtc ataaatattg ggaatggcct ttgaaaactc ttatgctcag gcagaactac 120

atgcttaata ggatttatag gttcctcgac accaacacag atgcaatgtc agatgtcagc 180

ggatttgatg caccacaaag gactgctgag tatgccttgg gaaccatagg tgtgctgaaa 240

agttacctgg aaaaaactaa caacatcact aaatcaatag cttgtggcag tttgatcact 300

gtattgcaga acttggatgt tggtctagta atacaagcaa gagatagcaa cactgaggac 360

accaattact tgagaagttg caacactata ctgtcttata tagacaagat acacaagaag 420

agacaaatta ttcacattct caaaagactg ccagtaggag tactatgcaa tctgatccaa 480

tctgtcatct ccatcgagga gaagataaat tcttctatga aaacagaatg a 531

<210> 49

<211> 176

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 49

Met Ser Val Arg Pro Cys Lys Phe Glu Val Gln Gly Phe Cys Ser Arg

1 5 10 15

Gly Arg Asn Cys Lys Tyr Ser His Lys Tyr Trp Glu Trp Pro Leu Lys

20 25 30

Thr Leu Met Leu Arg Gln Asn Tyr Met Leu Asn Arg Ile Tyr Arg Phe

35 40 45

Leu Asp Thr Asn Thr Asp Ala Met Ser Asp Val Ser Gly Phe Asp Ala

50 55 60

Pro Gln Arg Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Gly Thr Ile Gly Val Leu Lys

65 70 75 80

Ser Tyr Leu Glu Lys Thr Asn Asn Ile Thr Lys Ser Ile Ala Cys Gly

85 90 95

Ser Leu Ile Thr Val Leu Gln Asn Leu Asp Val Gly Leu Val Ile Gln

100 105 110

Ala Arg Asp Ser Asn Thr Glu Asp Thr Asn Tyr Leu Arg Ser Cys Asn

115 120 125

Thr Ile Leu Ser Tyr Ile Asp Lys Ile His Lys Lys Arg Gln Ile Ile

130 135 140

His Ile Leu Lys Arg Leu Pro Val Gly Val Leu Cys Asn Leu Ile Gln

145 150 155 160

Ser Val Ile Ser Ile Glu Glu Lys Ile Asn Ser Ser Met Lys Thr Glu

165 170 175

<210> 50

<211> 297

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 50

atgcaatctg atccaatctg tcatctccat cgaggagaag ataaattctt ctatgaaaac 60

agaatgataa ggctgcctaa atactatcca gccatactgc ataagatgta tattattaga 120

gtaaatagaa acctcactta cgatgggtct ggaccatcca caataataga tgcaggaaag 180

tctgtggtgt ggaatcgtgt tgatgtgata gcttgtgtga aagaggcctt gtgctgcata 240

gaattcagct ggaataacca agtgatcata gactttgatt atagccaggc cagatga 297

<210> 51

<211> 98

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 51

Met Gln Ser Asp Pro Ile Cys His Leu His Arg Gly Glu Asp Lys Phe

1 5 10 15

Phe Tyr Glu Asn Arg Met Ile Arg Leu Pro Lys Tyr Tyr Pro Ala Ile

20 25 30

Leu His Lys Met Tyr Ile Ile Arg Val Asn Arg Asn Leu Thr Tyr Asp

35 40 45

Gly Ser Gly Pro Ser Thr Ile Ile Asp Ala Gly Lys Ser Val Val Trp

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Phe Ser Trp Asn Asn Gln Val Ile Ile Asp Phe Asp Tyr Ser Gln

85 90 95

Ala Arg

<210> 52

<211> 6123

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 52

atggatccta ttgatgaaca agaagttaat gtgtacttgc cggatagcta cttaaagggt 60

gttatatctt ttagtgaaac taatgctctt ggcagctgta tcattggtag acctttcttg 120

aaggatgact ttactgccac tacttcaatc cgtaaccccc taattgaaca taaaagaata 180

agggacacta aattagtaaa aaatattgtt tcaaaccctc aatataggtt agtggagcct 240

ctccaaatgc agcatgagct cttgagtgta ctatcgccca atttcatatt gcacactgcc 300

aacttaagga aaattataca aagaagtgtt gacataacag ataaaaagtt gaaccccatt 360

ttgcacattt tgaatcttaa ttctcctaac caagagggta aggtgtcgga acggctaact 420

aggctaatta agaaacatct ctctcacata cctaattggg taagcagctg gtacaatata 480

tgggtcaatc ttaacaactt actgcaggag taccgttcaa aggaagttat agaccataac 540

tgtgttctga ctaggcaatt gtctggaagt ttcatacatg tggtcatgag tcaatatgga 600

gttgtgataa ttagcaaaaa aagtaaaaga tatacaatgt gtacttataa ccaattccta 660

acctggaagg accttgcctt gagcagattt aatgccaatt atgtggtctg gctaagtaat 720

gtgttaaaca cactcaacga ggggttggga ttaaggtgta gattaaaagg tcatctgctc 780

agtaagttgt acatttccac tgacatcttt ttatcttcaa catctaatga attttataat 840

gtggtcaagg aatttgaggg cttcatcatg tcactgatat tgaaacaaac tgaggaagcc 900

ttatttagca caaggtttta taataacatg ttgaacaact taattgatgc cattgatagg 960

gctcgactag agtatctggc ccgctgtgcc aattcagctg ccaggattaa tttacctagt 1020

acagatgtta tgatagcatc attgggtgat atcttatctt tgataaacgt tttaggtgaa 1080

tccaacctta acaacttaag tgagttatat tttatcttca ggatatttgg tcaccctatg 1140

gttgatgaga ggaaggccat ggatgcagtc agagataact gttgtgaaac aaagtttctg 1200

acggctaaga accttgcatc gttaagagga gcatatgttt atagaattat caaaggattc 1260

gtagcaaatt ataacaggtg gccttacata aaaactagag tttgccttac accaacatgg 1320

attaactatc ttgacaccaa ttcatgtccc tcattattag agatgacaga agatgatttt 1380

attgtgttag ctggagtgca ctttataaga gaattccaca tcccaaagct aactgatctg 1440

gagattatat taaatgacaa ggccatatct cctccaaaat cactcatttg gtcatgcttt 1500

ccaaaaaact acatacctca ggttatacaa gatgagtatg cccggaggta ttgtagagct 1560

aaagcacctt tgaagacaag acgtgtcttg gagttctact tacaggacaa ggatttcaag 1620

ttggatcagc tccatagagt agtagtgaac caggactacc ttaatgataa agaacatata 1680

atttctttaa caggaaaaga aagagagttg ggtgttggta ggatgtttgc catgcaacct 1740

gggaagcaga ggcaagtcca aattttagca gagaagctgt tggctgataa catcctgcaa 1800

ttctttccgg agacactgac tagatacggt gatttggagc tgcaaaagat actagagtta 1860

aaagctggac tttcaaataa aaatgacaga tctaaagact cctacaataa ttatataagt 1920

aggtgctcat taattactga tttaagtaaa tttaaccaag cttttaggta cgagtcatcc 1980

tgtgtgtgta gtgatctttt agatgagcta catgggactc aaagcttatt ctcttggctg 2040

catttaacag taccactgac tactataatg tgtacatata ggcatgcgcc gccggacact 2100

ggaaacaact ataatgtaga tgatattgct gagcagagtg gactctaccg ctaccacatg 2160

ggcgggattg agggctggtg ccagaagctc tggacaacag aggccattgc tttgctagat 2220

actgtagctg tgaagggccg tttccagcta acttcattaa taaatggcga caaccaaagt 2280

attgatattt caaaaccaac aaggctgggg accaggactc aaagtgaagc agattatgat 2340

ttggcaataa attctttaag attaatatca gcagcttata aaggcattgg acataaatta 2400

aaagaaggtg agacctactt gtcacgtgac atgcagttca tgagtaaaac aatacaacat 2460

gaaggggtct actacccggc ctccatcaag aaaatattaa gagttggtcc ctggatcaac 2520

acaatattag atgatataaa aacttcaaca gaaagtattg gttctctaac tcaagaacta 2580

gaatataaag gtgaaagttt aatgagcagc ctgctgctga ggaacttctg gctctacaga 2640

ttatattcag tggatttaaa agatcattct ttgtgtggaa agcagctcta cagatcctta 2700

ataaaagtgt taaaacattt gaagaggtgc ttcaacctgg agaaccttgg ggaatgtttg 2760

gaattatttt taaatgtgcc catgcagttt ggaggtgctg acccaaatgt catctacagg 2820

agcttctaca gaagaactcc agattttcta acagaaagta taactcatct catcctcatt 2880

ttaaaacatt ttagaagaga tttggaattc aacaaagata atgtctccaa agctgttctt 2940

tctttgctag agttcaccaa gaatgattct gcagaatttg taactttgat gagagatcct 3000

caagcaattg gtagtgagag gcaggccaag atcacttcag acatcaacag aacagctgta 3060

acttcagtgt tatcaaatgc tccaaatgaa atatttagaa cttcagctct tcattacagc 3120

agcacagaaa atgaattaaa tggaatagca agtggagttt ctcctgttta tcctcatggt 3180

cttcgagttt tatatgaaag tttacctttt tataaagcag agaagattgt caacatggtt 3240

tctgggacca agtccatcac caacatactg gagaagacat cagccatctc ctacacagat 3300

ataattcgag ccaccaacat gatggtggag aacctcactt tgctaacaag aataatgaaa 3360

ccaggtgctg acacatcttt ggatcctgac acaatagtaa taacaatatt atcaaaaata 3420

ataagagata aatcctggga tgttggtgat ataattggtg tcacttcccc atctcctgtc 3480

tcctgcttca aggtggtcta cacatcaact ctacaaaata attcagtagt aatagaaaga 3540

tacacaacag acacctacac aagaggtaag agaggcccca ccaagccctg ggtgggcagc 3600

agcacacagg agaagaagtc catgcctgtc tacaacagac aagttttaac aagaggacaa 3660

agagatcaaa tagaaaatat agcaaagctg gagtgggtgt tttcttcagt agcaaatatt 3720

gattctttgc taaatgagct cagcaccatg actttgggtc tttctctaag gaaatgtaga 3780

caacttttc caacatattt aagtttaaac ttcctgcaca ggctttctgt cagcagcagg 3840

cccagagaat atccttcttc tcttcctgcc tacaggacaa caaattttca ttttgatact 3900

ggaccaataa ataaagtgtt aacagaaaga tttggagatg aagatataaa tttggtattt 3960

caaaatgcaa tatcatatgg tctttccacc atgtctttgg tggagcagtt tactggtgtc 4020

tgtccaaata aagttttgct ggtgcccaag ctacaagaaa tacaactaat gaaagttcca 4080

atatttcaag gtggcttcaa cctacaaagt ataattccaa taataaggca gcagcacatg 4140

ttcctgccca accacatcac tccagcccag tatattgaat tatttctttc ttcaaaacaa 4200

tttcattcaa gaataaattt aaaacacaac aacagattta aacttgtttt acaaaaagat 4260

tattttaatg gggagaacat gatagaaact ttgtccacct gtttggcagg ccactggatc 4320

atcattttga tgctaatgaa ggagagtcag gggatatttg acaaggagtg gtatgatggt 4380

tttgtaacag accacatgtt cctggacctg cagctcttcc tctcctcctt caagacattt 4440

ctaactgtct tcaactttgc ttatttaaaa gttggttcaa atatagaaga aataacagga 4500

aatcaagcca acctgctgga gctgctggac ctgggctact ggaagaacat gtataaagta 4560

ttttcagaga ccaaggtgcg gctggctttg ctaaaacaag atttatcatt taattctgtg 4620

aagaacagca gcagcttccg gcactggttt ataaattctc tacaagaagt acaatgtact 4680

tctgtgcctt gggtggtaaa tgtaacaaga aatccaactc atttaaaagg tgttctacag 4740

tacatgaaga tgatagaaag tggcatgatt caaggttatt cagcaaatat ttcttcagtt 4800

ttaagtatcc catataatta tccagacatg gcgcacatga tgacaaaaat aataagaaat 4860
cgaggccaca tgtcctatga ttatccaaag atgaagaaaa gtttaacttt ctccatgaca 4920
gacatgagtg acagctacat gctcaacctc ttccccaaag tagaatgttc ttacatgagt 4980
ggttatttgg ataaactaga tgatactcta caacttctaa agaaacctcc tgttggaaga 5040
aaagttcctt ctgtggcttt gccctggcac cactgcaaca gatacaactt tgtcttcagc 5100
agcacaggct gcaaagtttc tgtcattgac atgcttccaa aacatttccg aagaagtaat 5160
ttaaaagtaa tatgttttat tggagaaggg gcgggcaacc tcatgctaag agctgttttg 5220

gaagttggtg gaaatataaa attaatatat agatccttaa aagatcctga tgatcatcat 5280
gttcctgtag aatttctaag attaaaacct tgttatcctt atattgatac tggtggcagt 5340
ttatctttgg cttcaacaga tgccaccaac aaggcccact gggattattt acatcttcac 5400
tggacagatc ctttaaattt aatagtatgt gatgcagaaa taagtggtgt gaagcactgg 5460
ctaaaaattc ttcacaggtg gtatgagcac atgacttcct gcaagcactg tttaaaatca 5520
gaacatgata aatatttaat aataaaatat catgctcaag atgatttaat agatcttcct 5580
catggtgtca ggctactaaa atgtaacatc tgcctgggct ccaaactaag tggcagtgag 5640

agctacctgc tcattggtct tggtctttca aataaacttc ctgtctacag tgaagttctt 5700
cattcaaaac ttcttttggc agaatgtcat cagtttcatc atccaaaata tttggatgtt 5760
tctggaataa atacaaatat aaaatcctta ataccaatgt tggattatcc aataacttac 5820
aacaagatca ccactttgct agaaagtgtg cgggagcttt cttcaaataa aaacaagaac 5880
accatgtgga ttggaagaaa tcctgtctac cataataaat ggctaaagag gaaatatttc 5940
aacattttaa aatggctaaa atactgtata gaacttcctg ccttcaggat ggattataat 6000
tcatttgaga gaatagaaat gctttatcca aatttaagag atttggtaga ttctgtttct 6060

acttcagagc tgaagaaagt aataaaagta acaggcatcc tcttcaggag caacaccatg 6120
tga 6123

<210> 53
<211> 2040
<212> PRT
<213> Pneumonia virus of mice
<400> 53

Met Asp Pro Ile Asp Glu Gln Glu Val Asn Val Tyr Leu Pro Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Leu Lys Gly Val Ile Ser Phe Ser Glu Thr Asn Ala Leu Gly Ser

20 25 30

Cys Ile Ile Gly Arg Pro Phe Leu Lys Asp Asp Phe Thr Ala Thr Thr

35 40 45

Ser Ile Arg Asn Pro Leu Ile Glu His Lys Arg Ile Arg Asp Thr Lys

50 55 60

Leu Val Lys Asn Ile Val Ser Asn Pro Gln Tyr Arg Leu Val Glu Pro

65 70 75 80

Leu Gln Met Gln His Glu Leu Leu Ser Val Leu Ser Pro Asn Phe Ile

85 90 95

Leu His Thr Ala Asn Leu Arg Lys Ile Ile Gln Arg Ser Val Asp Ile

100 105 110

Thr Asp Lys Lys Leu Asn Pro Ile Leu His Ile Leu Asn Leu Asn Ser

115 120 125

Pro Asn Gln Glu Gly Lys Val Ser Glu Arg Leu Thr Arg Leu Ile Lys

130 135 140

Lys His Leu Ser His Ile Pro Asn Trp Val Ser Ser Trp Tyr Asn Ile

145 150 155 160

Trp Val Asn Leu Asn Asn Leu Leu Gln Glu Tyr Arg Ser Lys Glu Val

165 170 175

Ile Asp His Asn Cys Val Leu Thr Arg Gln Leu Ser Gly Ser Phe Ile

180 185 190

His Val Val Met Ser Gln Tyr Gly Val Val Ile Ile Ser Lys Lys Ser

195 200 205

Lys Arg Tyr Thr Met Cys Thr Tyr Asn Gln Phe Leu Thr Trp Lys Asp

210 215 220

Leu Ala Leu Ser Arg Phe Asn Ala Asn Tyr Val Val Trp Leu Ser Asn

225 230 235 240

Val Leu Asn Thr Leu Asn Glu Gly Leu Gly Leu Arg Cys Arg Leu Lys

245 250 255

Gly His Leu Leu Ser Lys Leu Tyr Ile Ser Thr Asp Ile Phe Leu Ser

260 265 270

Ser Thr Ser Asn Glu Phe Tyr Asn Val Val Lys Glu Phe Glu Gly Phe

275 280 285

Ile Met Ser Leu Ile Leu Lys Gln Thr Glu Glu Ala Leu Phe Ser Thr

290 295 300

Arg Phe Tyr Asn Asn Met Leu Asn Asn Leu Ile Asp Ala Ile Asp Arg

305 310 315 320

Ala Arg Leu Glu Tyr Leu Ala Arg Cys Ala Asn Ser Ala Ala Arg Ile

325 330 335

Asn Leu Pro Ser Thr Asp Val Met Ile Ala Ser Leu Gly Asp Ile Leu

340 345 350

Ser Leu Ile Asn Val Leu Gly Glu Ser Asn Leu Asn Asn Leu Ser Glu

355 360 365

Leu Tyr Phe Ile Phe Arg Ile Phe Gly His Pro Met Val Asp Glu Arg

370 375 380

Lys Ala Met Asp Ala Val Arg Asp Asn Cys Cys Glu Thr Lys Phe Leu

385 390 395 400

Thr Ala Lys Asn Leu Ala Ser Leu Arg Gly Ala Tyr Val Tyr Arg Ile

405 410 415

Ile Lys Gly Phe Val Ala Asn Tyr Asn Arg Trp Pro Tyr Ile Lys Thr

420 425 430

Arg Val Cys Leu Thr Pro Thr Trp Ile Asn Tyr Leu Asp Thr Asn Ser

435 440 445

Cys Pro Ser Leu Leu Glu Met Thr Glu Asp Asp Phe Ile Val Leu Ala

450 455 460

Gly Val His Phe Ile Arg Glu Phe His Ile Pro Lys Leu Thr Asp Leu

465 470 475 480

Glu Ile Ile Leu Asn Asp Lys Ala Ile Ser Pro Pro Lys Ser Leu Ile

485 490 495

Trp Ser Cys Phe Pro Lys Asn Tyr Ile Pro Gln Val Ile Gln Asp Glu

500 505 510

Tyr Ala Arg Arg Tyr Cys Arg Ala Lys Ala Pro Leu Lys Thr Arg Arg
515 520 525
Val Leu Glu Phe Tyr Leu Gln Asp Lys Asp Phe Lys Leu Asp Gln Leu
530 535 540
His Arg Val Val Val Asn Gln Asp Tyr Leu Asn Asp Lys Glu His Ile

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

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

675 680 685
Ile Met Cys Thr Tyr Arg His Ala Pro Pro Asp Thr Gly Asn Asn Tyr
690 695 700
Asn Val Asp Asp Ile Ala Glu Gln Ser Gly Leu Tyr Arg Tyr His Met
705 710 715 720
Gly Gly Ile Glu Gly Trp Cys Gln Lys Leu Trp Thr Thr Glu Ala Ile
725 730 735
Ala Leu Leu Asp Thr Val Ala Val Lys Gly Arg Phe Gln Leu Thr Ser

740 745 750
Leu Ile Asn Gly Asp Asn Gln Ser Ile Asp Ile Ser Lys Pro Thr Arg

```
        755                 760                 765
Leu Gly Thr Arg Thr Gln Ser Glu Ala Asp Tyr Asp Leu Ala Ile Asn
    770                 775                 780
Ser Leu Arg Leu Ile Ser Ala Ala Tyr Lys Gly Ile Gly His Lys Leu
785                 790                 795                 800
Lys Glu Gly Glu Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Met Gln Phe Met Ser Lys

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

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

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

        995                 1000                1005
```

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

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

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

1175 1180 1185
Gly Lys Arg Gly Pro Thr Lys Pro Trp Val Gly Ser Ser Thr Gln
1190 1195 1200
Glu Lys Lys Ser Met Pro Val Tyr Asn Arg Gln Val Leu Thr Arg
1205 1210 1215
Gly Gln Arg Asp Gln Ile Glu Asn Ile Ala Lys Leu Glu Trp Val
1220 1225 1230
Phe Ser Ser Val Ala Asn Ile Asp Ser Leu Leu Asn Glu Leu Ser

1235 1240 1245

Thr Met Thr Leu Gly Leu Ser Leu Arg Lys Cys Arg Gln Leu Phe

1250 1255 1260

Pro Thr Tyr Leu Ser Leu Asn Phe Leu His Arg Leu Ser Val Ser

1265 1270 1275

Ser Arg Pro Arg Glu Tyr Pro Ser Ser Leu Pro Ala Tyr Arg Thr

1280 1285 1290

Thr Asn Phe His Phe Asp Thr Gly Pro Ile Asn Lys Val Leu Thr

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Ile Ser Tyr Gly Leu Ser Thr Met Ser Leu Val Glu Gln Phe Thr

1325 1330 1335

Gly Val Cys Pro Asn Lys Val Leu Leu Val Pro Lys Leu Gln Glu

1340 1345 1350

Ile Gln Leu Met Lys Val Pro Ile Phe Gln Gly Gly Phe Asn Leu

1355 1360 1365

Gln Ser Ile Ile Pro Ile Ile Arg Gln Gln His Met Phe Leu Pro

1370 1375 1380

Asn His Ile Thr Pro Ala Gln Tyr Ile Glu Leu Phe Leu Ser Ser

1385 1390 1395

Lys Gln Phe His Ser Arg Ile Asn Leu Lys His Asn Asn Arg Phe

1400 1405 1410

Lys Leu Val Leu Gln Lys Asp Tyr Phe Asn Gly Glu Asn Met Ile

1415 1420 1425

Glu Thr Leu Ser Thr Cys Leu Ala Gly His Trp Ile Ile Ile Leu

1430 1435 1440

Met Leu Met Lys Glu Ser Gln Gly Ile Phe Asp Lys Glu Trp Tyr

1445 1450 1455

Asp Gly Phe Val Thr Asp His Met Phe Leu Asp Leu Gln Leu Phe

1460 1465 1470

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

1475 1480 1485

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

1490 1495 1500

Asn Leu Leu Glu Leu Leu Asp Leu Gly Tyr Trp Lys Asn Met Tyr

1505 1510 1515

Lys Val Phe Ser Glu Thr Lys Val Arg Leu Ala Leu Leu Lys Gln

1520 1525 1530

Asp Leu Ser Phe Asn Ser Val Lys Asn Ser Ser Ser Phe Arg His

1535 1540 1545

Trp Phe Ile Asn Ser Leu Gln Glu Val Gln Cys Thr Ser Val Pro

1550 1555 1560

Trp Val Val Asn Val Thr Arg Asn Pro Thr His Leu Lys Gly Val

1565 1570 1575

Leu Gln Tyr Met Lys Met Ile Glu Ser Gly Met Ile Gln Gly Tyr

1580 1585 1590

Ser Ala Asn Ile Ser Ser Val Leu Ser Ile Pro Tyr Asn Tyr Pro

1595 1600 1605

Asp Met Ala His Met Met Thr Lys Ile Ile Arg Asn Arg Gly His

1610 1615 1620

Met Ser Tyr Asp Tyr Pro Lys Met Lys Lys Ser Leu Thr Phe Ser

1625 1630 1635

Met Thr Asp Met Ser Asp Ser Tyr Met Leu Asn Leu Phe Pro Lys

1640 1645 1650

Val Glu Cys Ser Tyr Met Ser Gly Tyr Leu Asp Lys Leu Asp Asp

1655 1660 1665

Thr Leu Gln Leu Leu Lys Lys Pro Pro Val Gly Arg Lys Val Pro

1670 1675 1680

Ser Val Ala Leu Pro Trp His His Cys Asn Arg Tyr Asn Phe Val

1685 1690 1695

Phe Ser Ser Thr Gly Cys Lys Val Ser Val Ile Asp Met Leu Pro

1700 1705 1710

Lys His Phe Arg Arg Ser Asn Leu Lys Val Ile Cys Phe Ile Gly

1715 1720 1725

Glu Gly Ala Gly Asn Leu Met Leu Arg Ala Val Leu Glu Val Gly

1730 1735 1740

Gly Asn Ile Lys Leu Ile Tyr Arg Ser Leu Lys Asp Pro Asp Asp

1745 1750 1755

His His Val Pro Val Glu Phe Leu Arg Leu Lys Pro Cys Tyr Pro

1760 1765 1770

Tyr Ile Asp Thr Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ala Ser Thr Asp Ala

1775 1780 1785

Thr Asn Lys Ala His Trp Asp Tyr Leu His Leu His Trp Thr Asp

1790 1795 1800

Pro Leu Asn Leu Ile Val Cys Asp Ala Glu Ile Ser Gly Val Lys

1805 1810 1815

His Trp Leu Lys Ile Leu His Arg Trp Tyr Glu His Met Thr Ser

1820 1825 1830

Cys Lys His Cys Leu Lys Ser Glu His Asp Lys Tyr Leu Ile Ile

1835 1840 1845

Lys Tyr His Ala Gln Asp Asp Leu Ile Asp Leu Pro His Gly Val

1850 1855 1860

Arg Leu Leu Lys Cys Asn Ile Cys Leu Gly Ser Lys Leu Ser Gly

1865 1870 1875

Ser Glu Ser Tyr Leu Leu Ile Gly Leu Gly Leu Ser Asn Lys Leu

1880 1885 1890

Pro Val Tyr Ser Glu Val Leu His Ser Lys Leu Leu Leu Ala Glu

1895 1900 1905

Cys His Gln Phe His His Pro Lys Tyr Leu Asp Val Ser Gly Ile

1910 1915 1920

Asn Thr Asn Ile Lys Ser Leu Ile Pro Met Leu Asp Tyr Pro Ile

1925 1930 1935

Thr Tyr Asn Lys Ile Thr Thr Leu Leu Glu Ser Val Arg Glu Leu
1940 1945 1950
Ser Ser Asn Lys Asn Lys Asn Thr Met Trp Ile Gly Arg Asn Pro

1955 1960 1965
Val Tyr His Asn Lys Trp Leu Lys Arg Lys Tyr Phe Asn Ile Leu
1970 1975 1980
Lys Trp Leu Lys Tyr Cys Ile Glu Leu Pro Ala Phe Arg Met Asp
1985 1990 1995
Tyr Asn Ser Phe Glu Arg Ile Glu Met Leu Tyr Pro Asn Leu Arg
2000 2005 2010
Asp Leu Val Asp Ser Val Ser Thr Ser Glu Leu Lys Lys Val Ile

2015 2020 2025
Lys Val Thr Gly Ile Leu Phe Arg Ser Asn Thr Met
2030 2035 2040

<210> 54

<211> 1728

<212> DNA

<213> Human respiratory syncytial virus

<400> 54

atggaactgc tgatcctgaa agccaacgct attactacta tcctgaccgc cgtgacattt 60

tgcttcgcat ctggacagaa cattactgag gaattctacc agtcaacatg cagcgccgtg 120

tccaaaggat acctgagcgc cctgcggacc ggctggtata catcagtgat tactatcgag 180

ctgtccaaca tcaaggaaaa caaatgtaat gggaccgacg caaaggtgaa actgatcaag 240

caggagctgg ataagtacaa aaatgccgtg acagaactgc agctgctgat gcagtccaca 300

ccagcaacta acaatcgcgc ccggagagag ctgccccggt tcatgaacta taccctgaac 360

aatgctaaga aaaccaatgt gacactgtcc aagaaacgca agaggcgctt cctgggattt 420

ctgctgggcg tggggtctgc catcgctagt ggagtggccg tctctaaagt cctgcacctg 480

gagggcgaag tgaacaagat caaaagcgcc ctgctgtcca ctaacaaggc agtggtcagt 540

ctgtcaaatg gcgtgtccgt cctgacctct aaggtgctgg acctgaaaaa ttatattgat 600

aagcagctgc tgcctatcgt caacaaacag agctgctcca tttctaatat cgagacagtg 660

atcgaattcc agcagaagaa caatagactg ctggagatta ccagagagtt cagcgtgaac 720

gccggcgtca ccacacccgt gtccacctac atgctgacaa atagtgagct gctgtcactg 780

attaacgaca tgcctatcac caatgatcag aagaaactga tgtccaacaa tgtgcagatc 840

gtcagacagc agagttactc aatcatgtct atcattaagg aggaagtcct ggcctacgtg 900

gtccagctgc cactgtatgg cgtgatcgac acccccctgct ggaaactgca tacatctcct 960

ctgtgcacta ccaacacaaa ggaaggaagt aatatctgcc tgactcgaac cgaccgggga 1020

tggtactgtg ataacgcagg cagcgtgtcc ttctttccac aggccgagac ctgcaaggtc 1080

cagagcaaca gggtgttctg tgacactatg aatagcctga ccctgccttc cgaagtcaac 1140

ctgtgcaatg tggacatctt taatccaaag tacgattgta agatcatgac tagcaagacc 1200

gatgtcagct cctctgtgat tacttctctg ggggccatcg tgagttgcta cggaaagaca 1260

aaatgtactg ccagcaacaa aaatcgcggc atcattaaga ccttctccaa cgggtgcgac 1320

tatgtctcta acaagggcgt ggatacagtg agtgtcggga acactctgta ctatgtcaat 1380

aagcaggagg gaaaaagcct gtacgtgaag ggcgaaccca tcattaactt ctatgacccc 1440

ctggtgttcc cttccgacga gtttgatgca tctattagtc aggtgaacga aaaaatcaat 1500

cagagtctgg cctttattcg gaagtcagat gagctgctgc acaacgtgaa tgctggcaaa 1560

tctacaacta acatcatgat caccacaatc atcatcgtga ttatcgtcat tctgctgtca 1620

ctgatcgctg tggggctgct gctgtactgt aaggcaagaa gcaccccagt cactctgtca 1680

aaagaccagc tgtcagggat taacaacatt gccttcagta actgatag 1728

<210> 55

<211> 574

<212> PRT

<213> Human respiratory syncytial virus

<400> 55

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95
Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

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

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

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

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

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

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

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
530 535 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545 550 555 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn

565 570

<210> 56

<211> 1725

<212> DNA

<213> Human respiratory syncytial virus

<400> 56

atggagttgc taatcctcaa agcaaatgca attaccacaa tcctcactgc agtcacattt 60

tgttttgctt ctggtcaaaa catcactgaa gaattttatc aatcaacatg cagtgcagtt 120

agcaaaggct atcttagtgc tctgagaact ggttggtata ccagtgttat aactatagaa 180

ttaagtaata tcaagaaaaa taagtgtaat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa 240

caagaattag ataaatataa aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaaagcaca 300

caagcaacaa acaatcgagc cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaac 360

aatgccaaaa aaaccaatgt aacattaagc aagaaaagga aaagaagatt tcttggtttt 420

ttgttaggtg ttggatctgc aatcgccagt ggcgttgctg tatctaaggt cctgcaccta 480

gaaggggaag tgaacaagat caaaagtgct ctactatcca caaacaaggc tgtagtcagc 540

ttatcaaatg gagttagtgt tttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat 600

aaacaattgt tacctattgt gaacaagcaa agctgcagca tatcaaatat agaaactgtg 660

atagagttcc aacaaaagaa caacagacta ctagagatta ccagggaatt tagtgttaat 720

gcaggcgtaa ctacacctgt aagcacttac atgttaacta atagtgaatt attgtcatta 780

atcaatgata tgcctataac aaatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaaata 840

gttagacagc aaagttactc tatcatgtcc ataataaaag aggaagtctt agcatatgta 900

gtacaattac cactatatgg tgttatagat acaccctgtt ggaaactaca cacatcccct 960

ctatgtacaa ccaacacaaa agaagggtcc aacatctgtt taacaagaac tgacagagga 1020

tggtactgtg acaatgcagg atcagtatct ttcttcccac aagctgaaac atgtaaagtt 1080

caatcaaatc gagtattttg tgacacaatg aacagtttaa cattaccaag tgaagtaaat 1140

ctctgcaatg ttgacatatt caaccccaaa tatgattgta aaattatgac ttcaaaaaca 1200

gatgtaagca gctccgttat cacatctcta ggagccattg tgtcatgcta tggcaaaact 1260

aaatgtacag catccaataa aaatcgtgga atcataaaga cattttctaa cgggtgcgat 1320

tatgtatcaa ataaaggggt ggacactgtg tctgtaggta acacattata ttatgtaaat 1380

aagcaagaag gtaaaagtct ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgaccca 1440

ttagtattcc cctctgatga atttgatgca tcaatatctc aagtcaacga gaagattaac 1500

cagagcctag catttattcg taaatccgat gaattattac ataatgtaaa tgctggtaaa 1560

tccaccacaa atatcatgat aactactata attatagtga ttatagtaat attgttatca 1620

ttaattgctg ttggactgct cttatactgt aaggccagaa gcacaccagt cacactaagc 1680

aaagatcaac tgagtggtat aaataatatt gcatttagta actaa 1725

<210> 57

<211> 574

<212> PRT

<213> Human respiratory syncytial virus

<400> 57

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr

115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val

130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys

165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val

180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn

195 200 205

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

210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn

225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu

245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys

260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile

275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro

290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro

305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg

325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp

355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val

370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro

465 470 475 480

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

485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu

500 505 510

Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr

515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val

530 535 540

Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser

545 550 555 560

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

565 570

<210> 58

<211> 1725

<212> DNA

<213> Human respiratory syncytial virus

<400> 58

atggagctgc tgatccacag gttaagtgca atcttcctaa ctcttgctat taatgcattg 60

tacctcacct caagtcagaa cataactgag gagttttacc aatcgacatg tagtgcagtt 120

agcagaggtt attttagtgc tttaagaaca ggttggtata ccagtgtcat aacaatagaa 180

ttaagtaata taaaagaaac caaatgcaat ggaactgaca ctaaagtaaa acttataaaa 240

caagaattag ataagtataa gaatgcagtg acagaattac agctacttat gcaaaacaca 300

ccagctgcca acaaccgggc cagaagagaa gcaccacagt atatgaacta tacaatcaat 360

accactaaaa acctaaatgt atcaataagc aagaagagga aacgaagatt tctgggcttc 420

ttgttaggtg taggatctgc aatagcaagt ggtatagctg tatccaaagt tctacacctt 480

gaaggagaag tgaacaagat caaaaatgct ttgttatcta caaacaaagc tgtagtcagt 540

ctatcaaatg gggtcagtgt tttaaccagc aaagtgttag atctcaagaa ttacataaat 600

aaccaattat tacccatagt aaatcaacag agctgtcgca tctccaacat tgaaacagtt 660

atagaattcc agcagaagaa cagcagattg ttggaaatca acagagaatt cagtgtcaat 720

gcaggtgtaa caacaccttt aagcacttac atgttaacaa acagtgagtt actatcattg 780

atcaatgata tgcctataac aaatgatcag aaaaaattaa tgtcaagcaa tgttcagata 840

gtaaggcaac aaagttattc tatcatgtct ataataaagg aagaagtcct tgcatatgtt 900

gtacagctac ctatctatgg tgtaatagat acaccttgct ggaaattaca cacatcacct 960

ctatgcacca ccaacatcaa agaaggatca aatatttgtt taacaaggac tgatagagga 1020

tggtattgtg ataatgcagg atcagtatcc ttctttccac aggctgacac ttgtaaagta 1080

cagtccaatc gagtattttg tgacactatg aacagtttga cattaccaag tgaagtcagc 1140

ctttgtaaca ctgacatatt caattccaag tatgactgca aaattatgac atcaaaaaca 1200

gacataagca gctcagtaat tacttctctt ggagctatag tgtcatgcta tggtaaaact 1260

aaatgcactg catccaacaa aaatcgtggg attataaaga cattttctaa tggttgtgac 1320

tatgtgtcaa acaaaggagt agatactgtg tcagtgggca acactttata ctatgtaaac 1380

aagctggaag gcaagaacct ttatgtaaaa ggggaaccta taataaatta ctatgaccct 1440

ctagtgtttc cttctgatga gtttgatgca tcaatatctc aagtcaatga aaaaatcaat 1500

caaagtttag cttttattcg tagatctgat gaattactac ataatgtaaa tactggcaaa 1560

tctactacaa atattatgat aactacaatt attatagtaa tcattgtagt attgttatca 1620

ttaatagcta ttggtttgct gttgtattgc aaagccaaaa acacaccagt tacactaagc 1680

aaagaccaac taagtggaat caataatatt gcattcagca aatag 1725

<210> 59

<211> 574

<212> PRT

<213> Human respiratory syncytial virus

<400> 59

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala

1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

85 90 95
Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Ala Pro
100 105 110
Gln Tyr Met Asn Tyr Thr Ile Asn Thr Thr Lys Asn Leu Asn Val Ser
115 120 125
Ile Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu

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

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

275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro

290 295 300

Ile Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro

305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Ile Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg

325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

340 345 350

Pro Gln Ala Asp Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp

355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr

370 375 380

Asp Ile Phe Asn Ser Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly

450 455 460

Lys Asn Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro

465 470 475 480

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

485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu

500 505 510

Leu His Asn Val Asn Thr Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr

515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Val Leu Leu Ser Leu Ile Ala Ile

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570

<210> 60

<211> 16658

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chimeric Vector

<400> 60

acgcgaaaaa atgcataaca aaactatcaa cctgaaaaaa gttaggacaa gtgaagattg 60

ctagtccgcc gccaccatgg aactgctgat cctgaaagcc aacgctatta ctactatcct 120

gaccgccgtg acattttgct tcgcatctgg acagaacatt actgaggaat tctaccagtc 180

aacatgcagc gccgtgtcca aaggatacct gagcgccctg cggaccggct ggtatacatc 240

agtgattact atcgagctgt ccaacatcaa ggaaaacaaa tgtaatggga ccgacgcaaa 300

ggtgaaactg atcaagcagg agctggataa gtacaaaaat gccgtgacag aactgcagct 360

gctgatgcag tccacaccag caactaacaa tcgcgcccgg agagagctgc cccggttcat 420

gaactatacc ctgaacaatg ctaagaaaac caatgtgaca ctgtccaaga aacgcaagag 480

gcgcttcctg ggatttctgc tgggcgtggg gtctgccatc gctagtggag tggccgtctc 540

taaagtcctg cacctggagg gcgaagtgaa caagatcaaa agcgccctgc tgtccactaa 600

caaggcagtg gtcagtctgt caaatggcgt gtccgtcctg acctctaagg tgctggacct 660

gaaaaattat attgataagc agctgctgcc tatcgtcaac aaacagagct gctccatttc 720

taatatcgag acagtgatcg aattccagca gaagaacaat agactgctgg agattaccag 780

agagttcagc gtgaacgccg gcgtcaccac acccgtgtcc acctacatgc tgacaaatag 840

tgagctgctg tcactgatta acgacatgcc tatcaccaat gatcagaaga aactgatgtc 900

caacaatgtg cagatcgtca gacagcagag ttactcaatc atgtctatca ttaaggagga 960

agtcctggcc tacgtggtcc agctgccact gtatggcgtg atcgacaccc cctgctggaa 1020

actgcataca tctcctctgt gcactaccaa cacaaaggaa ggaagtaata tctgcctgac 1080

tcgaaccgac cggggatggt actgtgataa cgcaggcagc gtgtccttct ttccacaggc 1140

cgagacctgc aaggtccaga gcaacagggt gttctgtgac actatgaata gcctgaccct 1200

gccttccgaa gtcaacctgt gcaatgtgga catctttaat ccaaagtacg attgtaagat 1260

catgactagc aagaccgatg tcagctcctc tgtgattact tctctggggg ccatcgtgag 1320

ttgctacgga aagacaaaat gtactgccag caacaaaaat cgcggcatca ttaagacctt 1380

ctccaacggg tgcgactatg tctctaacaa gggcgtggat acagtgagtg tcgggaacac 1440

tctgtactat gtcaataagc aggagggaaa aagcctgtac gtgaagggcg aacccatcat 1500

taacttctat gacccccctgg tgttcccttc cgacgagttt gatgcatcta ttagtcaggt 1560

gaacgaaaaa atcaatcaga gtctggcctt tattcggaag tcagatgagc tgctgcacaa 1620

cgtgaatgct ggcaaatcta caactaacat catgatcacc acaatcatca tcgtgattat 1680

cgtcattctg ctgtcactga tcgctgtggg gctgctgctg tactgtaagg caagaagcac 1740

cccagtcact ctgtcaaaag accagctgtc agggattaac aacattgcct tcagtaactg 1800

atagtagtta attaaaacaa agggtaggac aagtccaaag accagaatca tgggctgtaa 1860

tgtgatgatg gagcttgatt atggtggacg agctgcatgg ctggcattcc acataaccaa 1920

ctttgatagg tcagatttgg aaactatcct aagaggtgct agggtgtgca atacatggca 1980

agatcagaga ctctccgtgt accttgtggg aagggattgc aatttgttaa gaccatttgt 2040

gcaagctgcc aaatttatcc ataatactag gagaggccaa acattaacac attggttcac 2100

aaaaaatatc gtgtttagtt ctacagggca agagacagag cctcccattg accccacatg 2160

tgagctgttg gtagagctga tcagtggtta agatgacagc acattatgta gttaattaaa 2220

acaaagggta ggacaagtcc taatgtccac agctatgaac aagttcactc agaccatctc 2280

taaacctgcc actatcttga atatttcaga cagtgaagag tcgggcgatg aggcaggggt 2340

gggcaaggtg tcccgtacca cacagagctc agagaggtgg cttgatttgc tcattgaaaa 2400

gttccagccg agcctacaaa acatcactag atacatcaac tggaacttca tcaggatctg 2460

caatgatagg cttaaaaaag aaaaaatggg gtacattgag gccaagcaat atgtggaaga 2520

catggcttgg atggtgatag catctgaggc agacagcatt gagtggaagt gcataaggag 2580

gcaggagaaa gtgactgggg tgaaataccc aaagttcttc tttgtacaac acaaagagga 2640

ctggattgag tgcacaggat gcattccgta cccaggccat gacttgatct atgatgagga 2700

tgatgatgac tgagctgact cagatcactc caaccagcag agagatccac cacctatagc 2760

aagtgatgta gtatttagtc tatgattagt tatagaaaaa cattaggata aatacacatc 2820

ctaggccggg ccaaaatgtc tctagacaga ttgaagctca atgatgtctc aaacaaggat 2880

agcctgctgt ccaactgcaa atacagtgtt accagatcca caggcgatgt aaccagtgtg 2940

tctggtcatg ctatgcagaa agcccttgca aggacactcg gcatgttctt acttactgcc 3000

ttcaaccgtt gcgaagaagt ggcagaaata gggctccaat atgccatgtc cttgctaggc 3060

agagatgata gcatcaagat attaagagaa gccggctaca atgtaaaatg tgtggacaca 3120
cagctcaagg actttacaat caaattacaa ggaaaggaat acaaaataca agtcctagat 3180
atagtgggaa tagatgcagc caatttagct gatctagaga tacaagccag aggagtggta 3240
gcaaaagaac tcaaaacagg agccaggcta cctgacaatc ggaggcatga tgcaccagat 3300
tgtggtgtga tagttctctg tattgcagca ttagttgttt ccaaattagc tgcaggggac 3360
aggggaggac ttgatgctgt ggaaagaagg gctttaaatg tgctgaaagc cgagaaagcc 3420
aggtacccca acatggaggt caagcagata gctgaaagtt tttatgatct gtttgaaagg 3480

aagccttatt acattgatgt cttcatcact tttggcctgg cccagtctag tgtcaaggga 3540
ggcagcaaag ttgaggggct gttttcaggt ctcttcatga atgcatacgg ggcaggacaa 3600
gttatgctga ggtggggttt actggcaaaa tctgtcaaga acatcatgct aggccatgct 3660
agtgtacaag ctgagatgga acaggtggtt gaggtttacg aatatgctca gaagcaagga 3720
ggggaggcag gattctatca catcagaaat aatccaaaag cttcacttct ctctttgacc 3780
aattgtccta atttcaccag tgttgtgctt ggcaatgctg caggtttagg catcataggg 3840
tcatataagg gtgctcctag gaatagagaa ctctttgatg ctgccaaaga ttatgcagaa 3900

agattaaagg acaacaatgt aattaactac agtgcattaa acttgactgc agaagaaaga 3960
gagctgatca gccagcagct gaacattgtt gatgacactc ctgatgatga tatttaatta 4020
aaactggaaa atgtaggata aatatggaga aattcgcccc cgaatttgtt ggcgaggatg 4080
ctaacaagaa ggcagaggag tttctcaaac atagatcctt cccttcggaa aaaccactag 4140
ctggtatacc gaacactgcc actcatgtca ccaaatataa catgccccct atattgcgta 4200
gctcattcaa actcccttcc ccgagagttg ctgcaaatct tactgaaccc tctgctcccc 4260
ctaccactcc accacccaca cctccccaga acaaggaaga gcagcccaaa gagtctgatg 4320

ttgacattga gactatgcat gtctgtaagg ttcctgacaa tccggaacac agcaagaagc 4380
catgctgctc agatgatacc gatactaaga aaactaggaa gccgatggtc acctttgtgg 4440
aacccgagga gaaatttgtc ggattgggag ctagcttgta cagggagacc atgcagacct 4500
ttgctgctga tggttatgat gaagaaagca acctatcgtt tgaggagact aaccaagagc 4560
cgggttcttc atctgtagaa caaagactag atagaataga ggagaaattg tcctacataa 4620
taggcctttt aaacaccata atggtagcga ctgctggacc taccactgct agagatgaga 4680
ttagagatgc ccttataggc actagagaag aacttattga gatgatcaag tctgacatct 4740

tgactgtcaa tgacagaata gtggccatgg agaagctcag agatgaggaa tgctccagag 4800

ctgacactga tgatggatca gcctgttatt taacagacag agcaaggata ctagataaga 4860

tagtgtccag caatgctgaa gaggctaagg aagatttgga tgttgatgac atcatgggca 4920

ttaattttta gttaattaaa ataacaacag gacaaataat ggaggcctac ttggtagaga 4980

tgtaccatgg tgtcccatat acagctgcag tacagctaaa cttggttgaa aaacattcag 5040

ccaacatatc actaactgtg tggataccga tgtttcaaac atctctacca aagaactccg 5100

ttatggacct gctacatgat gttacagtca tttgtacaca gatatcaaca gtgcatggtc 5160

ccatgatcaa ggtagatctg agctcttcca atgcaggttt agctaccatg ccaaggcaat 5220

tcttgataaa tgctatcata gctttggatg actggggcaa catggattac gaagtgcctg 5280

ttgcttttga taaaaagagc ttctgtgtga caattcttaa gcctaaaaac atgctttaca 5340

ctgtacccag cattactccc actaatcgac ctactcatga gctgatagct gtctgctctt 5400

tccataacag ggtaacatta aagtcattca atatacctgt cttcatcaga gcactgtcta 5460

tcagacagca ggaccttgat agtgtggagc aggctataag ctccgatgtg gaccatgcta 5520

taacaacagc tagggtggct ccctatgcag ggcttacact tgtgatcaac atcacatcca 5580

ccaaaggagc attcaaactg ctaaaggcag gtagtcagat tcttgcagaa ctgggtccct 5640

atctgacgca ggtgagccta catgatgtga ttatgaactg gaaacataca ggcacttcct 5700

acatactcaa gagctcctca acaagtggat gaaaaagaga aagtcaccat tgatcagctc 5760

aatccacaac tacaacccca cgatttcaca cagcacaaca accaccgcca ccaacatcca 5820

catgacaacc acacatacac acccacatac atatatacac atatcttagt taaataaaat 5880

caggataaat aatggatcct aacatgacct cacaccagat caccctcgag atcaacatga 5940

ccagcagccg tattggcaca tacactacac cagccccaac agctcttctc cttgcatgtg 6000

ccgtcatcaa cacagtgtgt gcgctgataa tggcctgcag cagtagaagc actgccacat 6060

caggcattgt cagcagccaa tgcacagttc atcccaatca ccctccacca agttatggcg 6120

tcaatgtaac tggtctgccg ggtaacctat actcaaggaa cactacataa cattataaat 6180

aacagaaatt atccttcaat aaaccccagg ccagacagct ttaccctgct agacgattca 6240

atcagccctt gcagtatgtc gtctagttaa caaaaaaccg gtaggataag tactatccta 6300

ttggaaccaa acgagacctg tagagcagct cacacaagag aaccacaagc tgacttcacc 6360

tagtatggga aggaacttag aagtgagtgg cagcattacc aatttgaact ttgagagaac 6420

tcagcatcct gacacattta ggactgttgt aaaagtgaac caaatgtgta agcttattgc 6480

aggtgtgctc acaagtgctg ctgtggcagt ttgtgtgggg gtcataatgt attctgtttt 6540

cacatcaaac cacaaggcca actccacgca gaatgccacg acccggaaca gcacatccac 6600

ccctccccaa ccaaccgccg gtctgcccac cacagagcaa gggaccatcc ccagattcac 6660

caaacccccc accaaaaccg ccacccacca tgagatcaca gagcccgtca aaatggcaac 6720

accttcagag gatccctacc aatgctccag caatggttat ttggaccgac ctgatttacc 6780

tgaaaatttc aaactcgtat tggatgttat atgcaagcct ccaggtcctg aacatcacaa 6840

caccagctgt tatgagaaac gtgaaatcaa cccaggaagt gtttgccctg atcttgtaac 6900

aatgaaggca aacatgggct taaacaatgg tggtggggag gatgctgcac cttatataga 6960

ggttaccacc ctttctacgt actccaacaa aagggcaatg tgtgtccaca atgggtgtga 7020

tcaaggcttc tgtttcttcc tttctggttt aagcactgat caggagagag ctgtgctaga 7080

gcttggaggt caacaggcta tcatggagtt gcattatgat tcctactgga aacactattg 7140

gagtaactct aattgtgttg ttcccagaac aaactgcaac ctgacagacc aaactgagat 7200

tttgtttcct aggtttaaca acaagaatca gtctcagtgt accacctgtg cagattcagc 7260

tggcctagat aacaaatttt atctcacatg tgatgggctt ttaagaaccc tccctctagt 7320

tggactaccc agcctaagtc ctcaggctta caaagctgta cccacacaaa ctacaggcac 7380

caccacggca ccaacatcag agacgaggca cccaacccct gcacccagga ggtccaaacc 7440

tctcagtcgg aagaagagag ctttatgtgg tgtagactca agcagagaac ccaaaccaac 7500

aatgccttac tggtgtccta tgctccaatt atttccaagg aggtctaatt cttaagtgac 7560

ctattcctga attaacttca gaataagtac caaccttatc agtagttaat gaaaactaag 7620

ctttgatata ataggacaaa tatgattcct ggcaggatct ttctagtcct tctggtgatc 7680

ttcaacacca agccaattca cccaaataca ttaacagaaa aattctatga gtccacatgt 7740

agtgttgaga ctgcaggtta taagagtgcc cttagaacag gttggcatat gacagttatg 7800

tcaattaagt tgtctcaaat aaatattgag tcatgcaaga gcagcaactc gttattggct 7860

catgagcttg caatctatag tagtgcagtg gatgaattga gaacgttatc atccaatgcc 7920

ttgaagtcca aaaggaagaa gaggttcctc ggtttgattc ttggtctcgg agctgcagtc 7980

actgccgggg tggctttagc caagacagtg caacttgaaa gtgagattgc attgattaga 8040

gatgcagtga gaaatacaaa tgaggctgtt gttagcctaa ccaacggcat gtcagtgttg 8100

gctaaagtgg tggatgattt gaaaaacttc atatctaaag aattactccc aaaaataaac 8160

cgagtctctt gtgatgtgca cgacatcact gccgtcatta gattccaaca gctcaacaaa 8220

agacttttgg aagtatctcg tgaattttca tctaatgcag gattaacaca cactgtttca 8280

tcttttatgt taacagaccg ggaactcacc tccattgtag gcggcatggc tgtttcagca 8340

ggccaaaaag agataatgct atctagcaaa gctataatga gaagaaatgg gttagcaata 8400

ttaagttcag tcaacgctga cacactggtt tatgtaatac aactcccatt atttggtgtt 8460

atggacacag attgttgggt aataagaagt tctatagact gtcataacat agcagacaag 8520

tatgcttgtt tggctagagc tgataatggc tggtattgtc acaatgctgg ctcattatca 8580
tacttcccgt cgccaacgga ttgtgagatc cacaatgggt atgctttctg tgacactcta 8640
aaaagtctaa ctgtacctgt aacatcacga gaatgcaact caaacatgta taccactaac 8700
tacgattgta agatttccac aagtaaaact tatgtgagta cagcggtact gactacaatg 8760
ggttgcttgg tatcttgtta tggtcataac agttgcacag tcatcaataa tgacaaaggt 8820
ataataagga ctctgccaga tggttgccac tacatctcca acaaaggtgt ggacagggtt 8880
caagtaggta acactgttta ctatcttagc aaagaagttg gcaagtcaat tgttgtcaga 8940

ggggaaccat tggtcttgaa atatgaccct ttgagtttcc ctgacgataa atttgatgtt 9000
gctataagag atgtggagca tagcatcaat cagacacgca cattcttgaa ggcctctgat 9060
cagttattgg acttaagtga aaacagagag aataaaaatt taaacaagtc atatatacta 9120
acaactctgc tcttcgttgt aatgcttatt ataataatgg ctgtcatagg gttcattctg 9180
tataaggtat tgaaaatgat cagagacaac aagttgaaat ccaaaagtac acctggcctc 9240
acagttttat catgacaatt gtaccaaacc ataattgagt tagttaatta aaaacttagg 9300
ataagtgaca atccagaccc aacacctctt tcaactctca aggataaggt aggatgagtg 9360

tgagaccttg caaatttgag gttcaagggt tttgttccag agggaggaat tgcaagtata 9420
gtcataaata ttgggaatgg cctttgaaaa ctcttatgct caggcagaac tacatgctta 9480
ataggattta taggttcctc gacaccaaca cagatgcaat gtcagatgtc agcggatttg 9540
atgcaccaca aaggactgct gagtatgcct tgggaaccat aggtgtgctg aaaagttacc 9600
tggaaaaaac taacaacatc actaaatcaa tagcttgtgg cagtttgatc actgtattgc 9660
agaacttgga tgttggtcta gtaatacaag caagagatag caacactgag gacaccaatt 9720
acttgagaag ttgcaacact atactgtctt atatagacaa gatacacaag aagagacaaa 9780

ttattcacat tctcaaaaga ctgccagtag gagtactatg caatctgatc caatctgtca 9840
tctccatcga ggagaagata aattcttcta tgaaaacaga atgataaggc tgcctaaata 9900
ctatccagcc atactgcata agatgtatat tattagagta aatagaaacc tcacttacga 9960
tgggtctgga ccatccacaa taatagatgc aggaaagtct gtggtgtgga atcgtgttga 10020
tgtgatagct tgtgtgaaag aggccttgtg ctgcatagaa ttcagctgga ataaccaagt 10080
gatcatagac tttgattata gccaggccag atgatgtgga ctgtattcct ttttttgtca 10140
gtaatcagtt attaacccaa aattgttaat tatgtagact ttaagttaac taacttcatg 10200

ttaattcaat agttatataa aaaaatattc gaattaggat caatatggat cctattgatg 10260

aacaagaagt taatgtgtac ttgccggata gctacttaaa gggtgttata tcttttagtg 10320

aaactaatgc tcttggcagc tgtatcattg gtagaccttt cttgaaggat gactttactg 10380

ccactacttc aatccgtaac cccctaattg aacataaaag aataagggac actaaattag 10440

taaaaaatat tgtttcaaac cctcaatata ggttagtgga gcctctccaa atgcagcatg 10500

agctcttgag tgtactatcg cccaatttca tattgcacac tgccaactta aggaaaatta 10560

tacaaagaag tgttgacata acagataaaa agttgaaccc cattttgcac attttgaatc 10620

ttaattctcc taaccaagag ggtaaggtgt cggaacggct aactaggcta attaagaaac 10680

atctctctca catacctaat tgggtaagca gctggtacaa tatatgggtc aatcttaaca 10740

acttactgca ggagtaccgt tcaaaggaag ttatagacca taactgtgtt ctgactaggc 10800

aattgtctgg aagtttcata catgtggtca tgagtcaata tggagttgtg ataattagca 10860

aaaaaagtaa aagatataca atgtgtactt ataaccaatt cctaacctgg aaggaccttg 10920

ccttgagcag atttaatgcc aattatgtgg tctggctaag taatgtgtta aacacactca 10980

acgaggggtt gggattaagg tgtagattaa aaggtcatct gctcagtaag ttgtacattt 11040

ccactgacat ctttttatct tcaacatcta atgaatttta taatgtggtc aaggaatttg 11100

agggcttcat catgtcactg atattgaaac aaactgagga agccttattt agcacaaggt 11160

tttataataa catgttgaac aacttaattg atgccattga tagggctcga ctagagtatc 11220

tggcccgctg tgccaattca gctgccagga ttaatttacc tagtacagat gttatgatag 11280

catcattggg tgatatctta tctttgataa acgttttagg tgaatccaac cttaacaact 11340

taagtgagtt atattttatc ttcaggatat ttggtcaccc tatggttgat gagaggaagg 11400

ccatggatgc agtcagagat aactgttgtg aaacaaagtt tctgacggct aagaaccttg 11460

catcgttaag aggagcatat gtttatagaa ttatcaaagg attcgtagca aattataaca 11520

ggtggcctta cataaaaact agagtttgcc ttacaccaac atggattaac tatcttgaca 11580

ccaattcatg tccctcatta ttagagatga cagaagatga ttttattgtg ttagctggag 11640

tgcactttat aagagaattc cacatcccaa agctaactga tctggagatt atattaaatg 11700

acaaggccat atctcctcca aaatcactca tttggtcatg ctttccaaaa aactacatac 11760

ctcaggttat acaagatgag tatgcccgga ggtattgtag agctaaagca cctttgaaga 11820

caagacgtgt cttggagttc tacttacagg acaaggattt caagttggat cagctccata 11880

gagtagtagt gaaccaggac taccttaatg ataaagaaca tataatttct ttaacaggaa 11940

aagaaagaga gttgggtgtt ggtaggatgt ttgccatgca acctgggaag cagaggcaag 12000

tccaaatttt agcagagaag ctgttggctg ataacatcct gcaattcttt ccggagacac 12060

tgactagata cggtgatttg gagctgcaaa agatactaga gttaaaagct ggactttcaa 12120

ataaaaatga cagatctaaa gactcctaca ataattatat aagtaggtgc tcattaatta 12180

ctgatttaag taaatttaac caagctttta ggtacgagtc atcctgtgtg tgtagtgatc 12240

ttttagatga gctacatggg actcaaagct tattctcttg gctgcattta acagtaccac 12300

tgactactat aatgtgtaca tataggcatg cgccgccgga cactggaaac aactataatg 12360

tagatgatat tgctgagcag agtggactct accgctacca catgggcggg attgagggct 12420

ggtgccagaa gctctggaca acagaggcca ttgctttgct agatactgta gctgtgaagg 12480

gccgtttcca gctaacttca ttaataaatg gcgacaacca aagtattgat atttcaaaac 12540

caacaaggct ggggaccagg actcaaagtg aagcagatta tgatttggca ataaattctt 12600

taagattaat atcagcagct tataaaggca ttggacataa attaaaagaa ggtgagacct 12660

acttgtcacg tgacatgcag ttcatgagta aaacaataca acatgaaggg gtctactacc 12720

cggcctccat caagaaaata ttaagagttg gtccctggat caacacaata ttagatgata 12780

taaaaacttc aacagaaagt attggttctc taactcaaga actagaatat aaaggtgaaa 12840

gtttaatgag cagcctgctg ctgaggaact tctggctcta cagattatat tcagtggatt 12900

taaaagatca ttctttgtgt ggaaagcagc tctacagatc cttaataaaa gtgttaaaac 12960

atttgaagag gtgcttcaac ctggagaacc ttggggaatg tttggaatta tttttaaatg 13020

tgcccatgca gtttggaggt gctgacccaa atgtcatcta caggagcttc tacagaagaa 13080

ctccagattt tctaacagaa agtataactc atctcatcct cattttaaaa cattttagaa 13140

gagatttgga attcaacaaa gataatgtct ccaaagctgt tctttctttg ctagagttca 13200

ccaagaatga ttctgcagaa tttgtaactt tgatgagaga tcctcaagca attggtagtg 13260

agaggcaggc caagatcact tcagacatca acagaacagc tgtaacttca gtgttatcaa 13320

atgctccaaa tgaaatattt agaacttcag ctcttcatta cagcagcaca gaaaatgaat 13380

taaatggaat agcaagtgga gtttctcctg tttatcctca tggtcttcga gttttatatg 13440

aaagtttacc tttttataaa gcagagaaga ttgtcaacat ggtttctggg accaagtcca 13500

tcaccaacat actggagaag acatcagcca tctcctacac agatataatt cgagccacca 13560

acatgatggt ggagaacctc actttgctaa caagaataat gaaaccaggt gctgacacat 13620

ctttggatcc tgacacaata gtaataacaa tattatcaaa aataataaga gataaatcct 13680

gggatgttgg tgatataatt ggtgtcactt ccccatctcc tgtctcctgc ttcaaggtgg 13740

tctacacatc aactctacaa aataattcag tagtaataga aagatacaca acagacacct 13800

acacaagagg taagagaggc cccaccaagc cctgggtggg cagcagcaca caggagaaga 13860

agtccatgcc tgtctacaac agacaagttt taacaagagg acaaagagat caaatagaaa 13920

atatagcaaa gctggagtgg gtgttttctt cagtagcaaa tattgattct ttgctaaatg 13980

agctcagcac catgactttg ggtctttctc taaggaaatg tagacaactt tttccaacat 14040
atttaagttt aaacttcctg cacaggcttt ctgtcagcag caggcccaga gaatatcctt 14100
cttctcttcc tgcctacagg acaacaaatt ttcattttga tactggacca ataaataaag 14160
tgttaacaga aagatttgga gatgaagata taaatttggt atttcaaaat gcaatatcat 14220
atggtctttc caccatgtct ttggtggagc agtttactgg tgtctgtcca aataaagttt 14280
tgctggtgcc caagctacaa gaaatacaac taatgaaagt tccaatattt caaggtggct 14340
tcaacctaca aagtataatt ccaataataa ggcagcagca catgttcctg cccaaccaca 14400

tcactccagc ccagtatatt gaattatttc tttcttcaaa acaatttcat tcaagaataa 14460
atttaaaaca caacaacaga tttaaacttg ttttacaaaa agattatttt aatggggaga 14520
acatgataga aactttgtcc acctgtttgg caggccactg gatcatcatt ttgatgctaa 14580
tgaaggagag tcaggggata tttgacaagg agtggtatga tggttttgta acagaccaca 14640
tgttcctgga cctgcagctc ttcctctcct ccttcaagac atttctaact gtcttcaact 14700
ttgcttattt aaaagttggt tcaaatatag aagaaataac aggaaatcaa gccaacctgc 14760
tggagctgct ggacctgggc tactggaaga acatgtataa agtattttca gagaccaagg 14820

tgcggctggc tttgctaaaa caagatttat catttaattc tgtgaagaac agcagcagct 14880
tccggcactg gtttataaat tctctacaag aagtacaatg tacttctgtg ccttgggtgg 14940
taaatgtaac aagaaatcca actcatttaa aaggtgttct acagtacatg aagatgatag 15000
aaagtggcat gattcaaggt tattcagcaa atatttcttc agttttaagt atcccatata 15060
attatccaga catggcgcac atgatgacaa aaataataag aaatcgaggc cacatgtcct 15120
atgattatcc aaagatgaag aaaagtttaa ctttctccat gacagacatg agtgacagct 15180
acatgctcaa cctcttcccc aaagtagaat gttcttacat gagtggttat ttggataaac 15240

tagatgatac tctacaactt ctaaagaaac ctcctgttgg aagaaaagtt ccttctgtgg 15300
ctttgccctg gcaccactgc aacagataca actttgtctt cagcagcaca ggctgcaaag 15360
tttctgtcat tgacatgctt ccaaaacatt tccgaagaag taatttaaaa gtaatatgtt 15420
ttattggaga aggggcgggc aacctcatgc taagagctgt tttggaagtt ggtggaaata 15480
taaaattaat atatagatcc ttaaaagatc ctgatgatca tcatgttcct gtagaatttc 15540
taagattaaa accttgttat ccttatattg atactggtgg cagtttatct ttggcttcaa 15600
cagatgccac caacaaggcc cactgggatt atttacatct tcactggaca gatcctttaa 15660

atttaatagt atgtgatgca gaaataagtg gtgtgaagca ctggctaaaa attcttcaca 15720

ggtggtatga gcacatgact tcctgcaagc actgtttaaa atcagaacat gataaatatt 15780

taataataaa atatcatgct caagatgatt taatagatct tcctcatggt gtcaggctac 15840

taaaatgtaa catctgcctg ggctccaaac taagtggcag tgagagctac ctgctcattg 15900

gtcttggtct ttcaaataaa cttcctgtct acagtgaagt tcttcattca aaacttcttt 15960

tggcagaatg tcatcagttt catcatccaa aatatttgga tgtttctgga ataaatacaa 16020

atataaaatc cttaatacca atgttggatt atccaataac ttacaacaag atcaccactt 16080

tgctagaaag tgtgcgggag ctttcttcaa ataaaaacaa gaacaccatg tggattggaa 16140

gaaatcctgt ctaccataat aaatggctaa agaggaaata tttcaacatt ttaaaatggc 16200

taaaatactg tatagaactt cctgccttca ggatggatta taattcattt gagagaatag 16260

aaatgcttta tccaaattta agagatttgg tagattctgt ttctacttca gagctgaaga 16320

aagtaataaa agtaacaggc atcctcttca ggagcaacac catgtgaatt aatatgccaa 16380

tgctaacatg tcatccccac tacttttttt gttcaatcac tctcagtcta gacatgtgag 16440

aagatcccaa acccaactgc acccctccca ctcgaaatca gttgtagcct cagcagctcc 16500

atctgccatg atctctgacc agcagcaaat gtattattat tttaatttgt ctatagttaa 16560

caaaaaattg atatctcaca ggttgtaaac atagttcttt tataattatt gttagttaaa 16620

ctattgtgtt tgacttcctt tgggtatttt tttcccgt 16658

<210> 61

<211> 16655

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chimeric Vector

<400> 61

acgcgaaaaa atgcataaca aaactatcaa cctgaaaaaa gttaggacaa gtgaagattg 60

ctagtcccaa agaccagaat catgggctgt aatgtgatga tggagcttga ttatggtgga 120

cgagctgcat ggctggcatt ccacataacc aactttgata ggtcagattt ggaaactatc 180

ctaagaggtg ctagggtgtg caatacatgg caagatcaga gactctccgt gtaccttgtg 240

ggaagggatt gcaatttgtt aagaccattt gtgcaagctg ccaaatttat ccataatact 300

aggagaggcc aaacattaac acattggttc acaaaaaata tcgtgtttag ttctacaggg 360

caagagacag agcctcccat tgaccccaca tgtgagctgt tggtagagct gatcagtggt 420

taagatgaca gcacattatg tagttaatta aaacaaaggg taggacaagt cctaatgtcc 480

acagctatga acaagttcac tcagaccatc tctaaacctg ccactatctt gaatatttca 540

gacagtgaag agtcgggcga tgaggcaggg gtgggcaagg tgtcccgtac cacacagagc 600

tcagagaggt ggcttgattt gctcattgaa aagttccagc cgagcctaca aaacatcact 660

agatacatca actggaactt catcaggatc tgcaatgata ggcttaaaaa agaaaaaatg 720

gggtacattg aggccaagca atatgtggaa gacatggctt ggatggtgat agcatctgag 780

gcagacagca ttgagtggaa gtgcataagg aggcaggaga aagtgactgg ggtgaaatac 840

ccaaagttct tctttgtaca acacaaagag gactggattg agtgcacagg atgcattccg 900

tacccaggcc atgacttgat ctatgatgag gatgatgatg actgagctga ctcagatcac 960

tccaaccagc agagagatcc atagttatag aaaaacatta ggataaatac acatcctagg 1020

ccgccaccat ggaactgctg atcctgaaag ccaacgctat tactactatc ctgaccgccg 1080

tgacattttg cttcgcatct ggacagaaca ttactgagga attctaccag tcaacatgca 1140

gcgccgtgtc caaaggatac ctgagcgccc tgcggaccgg ctggtataca tcagtgatta 1200

ctatcgagct gtccaacatc aaggaaaaca aatgtaatgg gaccgacgca aaggtgaaac 1260

tgatcaagca ggagctggat aagtacaaaa atgccgtgac agaactgcag ctgctgatgc 1320

agtccacacc agcaactaac aatcgcgccc ggagagagct gccccggttc atgaactata 1380

ccctgaacaa tgctaagaaa accaatgtga cactgtccaa gaaacgcaag aggcgcttcc 1440

tgggatttct gctgggcgtg gggtctgcca tcgctagtgg agtggccgtc tctaaagtcc 1500

tgcacctgga gggcgaagtg aacaagatca aaagcgccct gctgtccact aacaaggcag 1560

tggtcagtct gtcaaatggc gtgtccgtcc tgacctctaa ggtgctggac ctgaaaaatt 1620

atattgataa gcagctgctg cctatcgtca acaaacagag ctgctccatt tctaatatcg 1680

agacagtgat cgaattccag cagaagaaca atagactgct ggagattacc agagagttca 1740

gcgtgaacgc cggcgtcacc acacccgtgt ccacctacat gctgacaaat agtgagctgc 1800

tgtcactgat taacgacatg cctatcacca atgatcagaa gaaactgatg tccaacaatg 1860

tgcagatcgt cagacagcag agttactcaa tcatgtctat cattaaggag gaagtcctgg 1920

cctacgtggt ccagctgcca ctgtatggcg tgatcgacac cccctgctgg aaactgcata 1980

catctcctct gtgcactacc aacacaaagg aaggaagtaa tatctgcctg actcgaaccg 2040

accggggatg gtactgtgat aacgcaggca gcgtgtcctt ctttccacag gccgagacct 2100

gcaaggtcca gagcaacagg gtgttctgtg acactatgaa tagcctgacc ctgccttccg 2160

aagtcaacct gtgcaatgtg gacatcttta atccaaagta cgattgtaag atcatgacta 2220

gcaagaccga tgtcagctcc tctgtgatta cttctctggg ggccatcgtg agttgctacg 2280

gaaagacaaa atgtactgcc agcaacaaaa atcgcggcat cattaagacc ttctccaacg 2340

ggtgcgacta tgtctctaac aagggcgtgg atacagtgag tgtcgggaac actctgtact 2400

atgtcaataa gcaggaggga aaaagcctgt acgtgaaggg cgaacccatc attaacttct 2460

atgacccccct ggtgttccct tccgacgagt ttgatgcatc tattagtcag gtgaacgaaa 2520

aaatcaatca gagtctggcc tttattcgga agtcagatga gctgctgcac aacgtgaatg 2580

ctggcaaatc tacaactaac atcatgatca ccacaatcat catcgtgatt atcgtcattc 2640

tgctgtcact gatcgctgtg gggctgctgc tgtactgtaa ggcaagaagc accccagtca 2700

ctctgtcaaa agaccagctg tcagggatta acaacattgc cttcagtaac tgatagccac 2760

ctatagcaag tgatgtagta tttagtctat gattagttat agaaaaacat taggataaat 2820

agccgggcca aaatgtctct agacagattg aagctcaatg atgtctcaaa caaggatagc 2880

ctgctgtcca actgcaaata cagtgttacc agatccacag gcgatgtaac cagtgtgtct 2940

ggtcatgcta tgcagaaagc ccttgcaagg acactcggca tgttcttact tactgccttc 3000

aaccgttgcg aagaagtggc agaaataggg ctccaatatg ccatgtcctt gctaggcaga 3060

gatgatagca tcaagatatt aagagaagcc ggctacaatg taaaatgtgt ggacacacag 3120

ctcaaggact ttacaatcaa attacaagga aaggaataca aaatacaagt cctagatata 3180

gtgggaatag atgcagccaa tttagctgat ctagagatac aagccagagg agtggtagca 3240

aaagaactca aaacaggagc caggctacct gacaatcgga ggcatgatgc accagattgt 3300

ggtgtgatag ttctctgtat tgcagcatta gttgtttcca aattagctgc aggggacagg 3360

ggaggacttg atgctgtgga aagaagggct ttaaatgtgc tgaaagccga gaaagccagg 3420

taccccaaca tggaggtcaa gcagatagct gaaagttttt atgatctgtt tgaaaggaag 3480

ccttattaca ttgatgtctt catcactttt ggcctggccc agtctagtgt caagggaggc 3540

agcaaagttg aggggctgtt ttcaggtctc ttcatgaatg catacggggc aggacaagtt 3600

atgctgaggt ggggtttact ggcaaaatct gtcaagaaca tcatgctagg ccatgctagt 3660

gtacaagctg agatggaaca ggtggttgag gtttacgaat atgctcagaa gcaaggaggg 3720

gaggcaggat tctatcacat cagaaataat ccaaaagctt cacttctctc tttgaccaat 3780

tgtcctaatt tcaccagtgt tgtgcttggc aatgctgcag gtttaggcat catagggtca 3840

tataagggtg ctcctaggaa tagagaactc tttgatgctg ccaaagatta tgcagaaaga 3900

ttaaaggaca acaatgtaat taactacagt gcattaaact tgactgcaga agaaagagag 3960

ctgatcagcc agcagctgaa cattgttgat gacactcctg atgatgatat ttaattaaaa 4020

ctggaaaatg taggataaat atggagaaat tcgcccccga atttgttggc gaggatgcta 4080

acaagaaggc agaggagttt ctcaaacata gatccttccc ttcggaaaaa ccactagctg 4140

gtataccgaa cactgccact catgtcacca aatataacat gccccctata ttgcgtagct 4200

cattcaaact cccttccccg agagttgctg caaatcttac tgaaccctct gctcccccta 4260

ccactccacc acccacacct ccccagaaca aggaagagca gcccaaagag tctgatgttg 4320

acattgagac tatgcatgtc tgtaaggttc ctgacaatcc ggaacacagc aagaagccat 4380

gctgctcaga tgataccgat actaagaaaa ctaggaagcc gatggtcacc tttgtggaac 4440

ccgaggagaa atttgtcgga ttgggagcta gcttgtacag ggagaccatg cagacctttg 4500

ctgctgatgg ttatgatgaa gaaagcaacc tatcgtttga ggagactaac caagagccgg 4560

gttcttcatc tgtagaacaa agactagata gaatagagga gaaattgtcc tacataatag 4620

gccttttaaa caccataatg gtagcgactg ctggacctac cactgctaga gatgagatta 4680

gagatgccct tataggcact agagaagaac ttattgagat gatcaagtct gacatcttga 4740

ctgtcaatga cagaatagtg gccatggaga agctcagaga tgaggaatgc tccagagctg 4800

acactgatga tggatcagcc tgttatttaa cagacagagc aaggatacta gataagatag 4860

tgtccagcaa tgctgaagag gctaaggaag atttggatgt tgatgacatc atgggcatta 4920

atttttagtt aattaaaata acaacaggac aaataatgga ggcctacttg gtagagatgt 4980

accatggtgt cccatataca gctgcagtac agctaaactt ggttgaaaaa cattcagcca 5040

acatatcact aactgtgtgg ataccgatgt ttcaaacatc tctaccaaag aactccgtta 5100

tggacctgct acatgatgtt acagtcattt gtacacagat atcaacagtg catggtccca 5160

tgatcaaggt agatctgagc tcttccaatg caggtttagc taccatgcca aggcaattct 5220

tgataaatgc tatcatagct ttggatgact ggggcaacat ggattacgaa gtgcctgttg 5280

cttttgataa aaagagcttc tgtgtgacaa ttcttaagcc taaaaacatg ctttacactg 5340

tacccagcat tactcccact aatcgaccta ctcatgagct gatagctgtc tgctctttcc 5400

ataacagggt aacattaaag tcattcaata tacctgtctt catcagagca ctgtctatca 5460

gacagcagga ccttgatagt gtggagcagg ctataagctc cgatgtggac catgctataa 5520

caacagctag ggtggctccc tatgcagggc ttacacttgt gatcaacatc acatccacca 5580

aaggagcatt caaactgcta aaggcaggta gtcagattct tgcagaactg ggtccctatc 5640

tgacgcaggt gagcctacat gatgtgatta tgaactggaa acatacaggc acttcctaca 5700

tactcaagag ctcctcaaca agtggatgaa aaagagaaag tcaccattga tcagctcaat 5760

ccacaactac aaccccacga tttcacacag cacaacaacc accgccacca acatccacat 5820

gacaaccaca catacacacc cacatacata tatacacata tcttagttaa ataaaatcag 5880

gataaataat ggatcctaac atgacctcac accagatcac cctcgagatc aacatgacca 5940

gcagccgtat tggcacatac actacaccag ccccaacagc tcttctcctt gcatgtgccg 6000

tcatcaacac agtgtgtgcg ctgataatgg cctgcagcag tagaagcact gccacatcag 6060

gcattgtcag cagccaatgc acagttcatc ccaatcaccc tccaccaagt tatggcgtca 6120
atgtaactgg tctgccgggt aacctatact caaggaacac tacataacat tataaataac 6180
agaaattatc cttcaataaa ccccaggcca gacagcttta ccctgctaga cgattcaatc 6240
agcccttgca gtatgtcgtc tagttaacaa aaaaccggta ggataagtac tatcctattg 6300
gaaccaaacg agacctgtag agcagctcac acaagagaac cacaagctga cttcacctag 6360
tatgggaagg aacttagaag tgagtggcag cattaccaat ttgaactttg agagaactca 6420
gcatcctgac acatttagga ctgttgtaaa agtgaaccaa atgtgtaagc ttattgcagg 6480

tgtgctcaca agtgctgctg tggcagtttg tgtgggggtc ataatgtatt ctgttttcac 6540
atcaaaccac aaggccaact ccacgcagaa tgccacgacc cggaacagca catccacccc 6600
tccccaacca accgccggtc tgcccaccac agagcaaggg accatcccca gattcaccaa 6660
acccccccacc aaaaccgcca cccaccatga gatcacagag cccgtcaaaa tggcaacacc 6720
ttcagaggat ccctaccaat gctccagcaa tggttatttg gaccgacctg atttacctga 6780
aaatttcaaa ctcgtattgg atgttatatg caagcctcca ggtcctgaac atcacaacac 6840
cagctgttat gagaaacgtg aaatcaaccc aggaagtgtt tgccctgatc ttgtaacaat 6900

gaaggcaaac atgggcttaa acaatggtgg tggggaggat gctgcacctt atatagaggt 6960
taccaccctt tctacgtact ccaacaaaag ggcaatgtgt gtccacaatg ggtgtgatca 7020
aggcttctgt ttcttccttt ctggtttaag cactgatcag gagagagctg tgctagagct 7080
tggaggtcaa caggctatca tggagttgca ttatgattcc tactggaaac actattggag 7140
taactctaat tgtgttgttc ccagaacaaa ctgcaacctg acagaccaaa ctgagatttt 7200
gtttcctagg tttaacaaca agaatcagtc tcagtgtacc acctgtgcag attcagctgg 7260
cctagataac aaattttatc tcacatgtga tgggctttta agaaccctcc ctctagttgg 7320

actacccagc ctaagtcctc aggcttacaa agctgtaccc acacaaacta caggcaccac 7380
cacggcacca acatcagaga cgaggcaccc aacccctgca cccaggaggt ccaaacctct 7440
cagtcggaag aagagagctt tatgtggtgt agactcaagc agagaaccca aaccaacaat 7500
gccttactgg tgtcctatgc tccaattatt tccaaggagg tctaattctt aagtgaccta 7560
ttcctgaatt aacttcagaa taagtaccaa ccttatcagt agttaatgaa aactaagctt 7620
tgatataata ggacaaatat gattcctggc aggatctttc tagtccttct ggtgatcttc 7680
aacaccaagc caattcaccc aaatacatta acagaaaaat tctatgagtc cacatgtagt 7740

gttgagactg caggttataa gagtgccctt agaacaggtt ggcatatgac agttatgtca 7800

attaagttgt ctcaaataaa tattgagtca tgcaagagca gcaactcgtt attggctcat 7860

gagcttgcaa tctatagtag tgcagtggat gaattgagaa cgttatcatc caatgccttg 7920

aagtccaaaa ggaagaagag gttcctcggt ttgattcttg gtctcggagc tgcagtcact 7980

gccggggtgg ctttagccaa gacagtgcaa cttgaaagtg agattgcatt gattagagat 8040

gcagtgagaa atacaaatga ggctgttgtt agcctaacca acggcatgtc agtgttggct 8100

aaagtggtgg atgatttgaa aaacttcata tctaaagaat tactcccaaa aataaaccga 8160

gtctcttgtg atgtgcacga catcactgcc gtcattagat tccaacagct caacaaaaga 8220

cttttggaag tatctcgtga attttcatct aatgcaggat taacacacac tgtttcatct 8280

tttatgttaa cagaccggga actcacctcc attgtaggcg gcatggctgt ttcagcaggc 8340

caaaaagaga taatgctatc tagcaaagct ataatgagaa gaaatgggtt agcaatatta 8400

agttcagtca acgctgacac actggtttat gtaatacaac tcccattatt tggtgttatg 8460

gacacagatt gttgggtaat aagaagttct atagactgtc ataacatagc agacaagtat 8520

gcttgtttgg ctagagctga taatggctgg tattgtcaca atgctggctc attatcatac 8580

ttcccgtcgc caacggattg tgagatccac aatgggtatg ctttctgtga cactctaaaa 8640

agtctaactg tacctgtaac atcacgagaa tgcaactcaa acatgtatac cactaactac 8700

gattgtaaga tttccacaag taaaacttat gtgagtacag cggtactgac tacaatgggt 8760

tgcttggtat cttgttatgg tcataacagt tgcacagtca tcaataatga caaaggtata 8820

ataaggactc tgccagatgg ttgccactac atctccaaca aaggtgtgga cagggttcaa 8880

gtaggtaaca ctgtttacta tcttagcaaa gaagttggca agtcaattgt tgtcagaggg 8940

gaaccattgg tcttgaaata tgacccttg agtttccctg acgataaatt tgatgttgct 9000

ataagagatg tggagcatag catcaatcag acacgcacat tcttgaaggc ctctgatcag 9060

ttattggact taagtgaaaa cagagagaat aaaaatttaa acaagtcata tatactaaca 9120

actctgctct tcgttgtaat gcttattata ataatggctg tcatagggtt cattctgtat 9180

aaggtattga aaatgatcag agacaacaag ttgaaatcca aaagtacacc tggcctcaca 9240

gttttatcat gacaattgta ccaaaccata attgagttag ttaattaaaa acttaggata 9300

agtgacaatc cagacccaac acctctttca actctcaagg ataaggtagg atgagtgtga 9360

gaccttgcaa atttgaggtt caagggtttt gttccagagg gaggaattgc aagtatagtc 9420

ataaatattg ggaatggcct ttgaaaactc ttatgctcag gcagaactac atgcttaata 9480

ggatttatag gttcctcgac accaacacag atgcaatgtc agatgtcagc ggatttgatg 9540

caccacaaag gactgctgag tatgccttgg gaaccatagg tgtgctgaaa agttacctgg 9600

aaaaaactaa caacatcact aaatcaatag cttgtggcag tttgatcact gtattgcaga 9660

acttggatgt tggtctagta atacaagcaa gagatagcaa cactgaggac accaattact 9720

tgagaagttg caacactata ctgtcttata tagacaagat acacaagaag agacaaatta 9780

ttcacattct caaaagactg ccagtaggag tactatgcaa tctgatccaa tctgtcatct 9840

ccatcgagga gaagataaat tcttctatga aaacagaatg ataaggctgc ctaaatacta 9900

tccagccata ctgcataaga tgtatattat tagagtaaat agaaacctca cttacgatgg 9960

gtctggacca tccacaataa tagatgcagg aaagtctgtg gtgtggaatc gtgttgatgt 10020

gatagcttgt gtgaaagagg ccttgtgctg catagaattc agctggaata accaagtgat 10080

catagacttt gattatagcc aggccagatg atgtggactg tattcctttt tttgtcagta 10140

atcagttatt aacccaaaat tgttaattat gtagacttta agttaactaa cttcatgtta 10200

attcaatagt tatataaaaa aatattcgaa ttaggatcaa tatggatcct attgatgaac 10260

aagaagttaa tgtgtacttg ccggatagct acttaaaggg tgttatatct tttagtgaaa 10320

ctaatgctct tggcagctgt atcattggta gacctttctt gaaggatgac tttactgcca 10380

ctacttcaat ccgtaacccc ctaattgaac ataaaagaat aagggacact aaattagtaa 10440

aaaatattgt ttcaaaccct caatataggt tagtggagcc tctccaaatg cagcatgagc 10500

tcttgagtgt actatcgccc aatttcatat tgcacactgc caacttaagg aaaattatac 10560

aaagaagtgt tgacataaca gataaaaagt tgaaccccat tttgcacatt ttgaatctta 10620

attctcctaa ccaagagggt aaggtgtcgg aacggctaac taggctaatt aagaaacatc 10680

tctctcacat acctaattgg gtaagcagct ggtacaatat atgggtcaat cttaacaact 10740

tactgcagga gtaccgttca aaggaagtta tagaccataa ctgtgttctg actaggcaat 10800

tgtctggaag tttcatacat gtggtcatga gtcaatatgg agttgtgata attagcaaaa 10860

aaagtaaaag atatacaatg tgtacttata accaattcct aacctggaag gaccttgcct 10920

tgagcagatt taatgccaat tatgtggtct ggctaagtaa tgtgttaaac acactcaacg 10980

aggggttggg attaaggtgt agattaaaag gtcatctgct cagtaagttg tacatttcca 11040

ctgacatctt tttatcttca acatctaatg aattttataa tgtggtcaag gaatttgagg 11100

gcttcatcat gtcactgata ttgaaacaaa ctgaggaagc cttatttagc acaaggtttt 11160

ataataacat gttgaacaac ttaattgatg ccattgatag ggctcgacta gagtatctgg 11220

cccgctgtgc caattcagct gccaggatta atttacctag tacagatgtt atgatagcat 11280

cattgggtga tatcttatct ttgataaacg ttttaggtga atccaacctt aacaacttaa 11340

gtgagttata ttttatcttc aggatatttg gtcaccctat ggttgatgag aggaaggcca 11400

tggatgcagt cagagataac tgttgtgaaa caaagtttct gacggctaag aaccttgcat 11460

cgttaagagg agcatatgtt tatagaatta tcaaaggatt cgtagcaaat tataacaggt 11520

ggccttacat aaaaactaga gtttgcctta caccaacatg gattaactat cttgacacca 11580
attcatgtcc ctcattatta gagatgacag aagatgattt tattgtgtta gctggagtgc 11640
actttataag agaattccac atcccaaagc taactgatct ggagattata ttaaatgaca 11700
aggccatatc tcctccaaaa tcactcattt ggtcatgctt tccaaaaaac tacatacctc 11760
aggttataca agatgagtat gcccggaggt attgtagagc taaagcacct ttgaagacaa 11820
gacgtgtctt ggagttctac ttacaggaca aggatttcaa gttggatcag ctccatagag 11880
tagtagtgaa ccaggactac cttaatgata aagaacatat aatttcttta acaggaaaag 11940

aaagagagtt gggtgttggt aggatgtttg ccatgcaacc tgggaagcag aggcaagtcc 12000
aaattttagc agagaagctg ttggctgata acatcctgca attctttccg gagacactga 12060
ctagatacgg tgatttggag ctgcaaaaga tactagagtt aaaagctgga ctttcaaata 12120
aaaatgacag atctaaagac tcctacaata attatataag taggtgctca ttaattactg 12180
atttaagtaa atttaaccaa gcttttaggt acgagtcatc ctgtgtgtgt agtgatcttt 12240
tagatgagct acatgggact caaagcttat tctcttggct gcatttaaca gtaccactga 12300
ctactataat gtgtacatat aggcatgcgc cgccggacac tggaaacaac tataatgtag 12360

atgatattgc tgagcagagt ggactctacc gctaccacat gggcgggatt gagggctggt 12420
gccagaagct ctggacaaca gaggccattg ctttgctaga tactgtagct gtgaagggcc 12480
gtttccagct aacttcatta ataaatggcg acaaccaaag tattgatatt tcaaaaccaa 12540
caaggctggg gaccaggact caaagtgaag cagattatga tttggcaata aattctttaa 12600
gattaatatc agcagcttat aaaggcattg gacataaatt aaaagaaggt gagacctact 12660
tgtcacgtga catgcagttc atgagtaaaa caatacaaca tgaaggggtc tactacccgg 12720
cctccatcaa gaaaatatta agagttggtc cctggatcaa cacaatatta gatgatataa 12780

aaacttcaac agaaagtatt ggttctctaa ctcaagaact agaatataaa ggtgaaagtt 12840
taatgagcag cctgctgctg aggaacttct ggctctacag attatattca gtggatttaa 12900
aagatcattc tttgtgtgga aagcagctct acagatcctt aataaaagtg ttaaaacatt 12960
tgaagaggtg cttcaacctg gagaaccttg gggaatgttt ggaattattt ttaaatgtgc 13020
ccatgcagtt tggaggtgct gacccaaatg tcatctacag gagcttctac agaagaactc 13080
cagattttct aacagaaagt ataactcatc tcatcctcat tttaaaacat tttagaagag 13140
atttggaatt caacaaagat aatgtctcca aagctgttct ttctttgcta gagttcacca 13200

agaatgattc tgcagaattt gtaactttga tgagagatcc tcaagcaatt ggtagtgaga 13260

ggcaggccaa gatcacttca gacatcaaca gaacagctgt aacttcagtg ttatcaaatg 13320

ctccaaatga aatatttaga acttcagctc ttcattacag cagcacagaa aatgaattaa 13380

atggaatagc aagtggagtt tctcctgttt atcctcatgg tcttcgagtt ttatatgaaa 13440

gtttaccttt ttataaagca gagaagattg tcaacatggt ttctgggacc aagtccatca 13500

ccaacatact ggagaagaca tcagccatct cctacacaga tataattcga gccaccaaca 13560

tgatggtgga gaacctcact ttgctaacaa gaataatgaa accaggtgct gacacatctt 13620

tggatcctga cacaatagta ataacaatat tatcaaaaat aataagagat aaatcctggg 13680

atgttggtga tataattggt gtcacttccc catctcctgt ctcctgcttc aaggtggtct 13740

acacatcaac tctacaaaat aattcagtag taatagaaag atacacaaca gacacctaca 13800

caagaggtaa gagaggcccc accaagccct gggtgggcag cagcacacag gagaagaagt 13860

ccatgcctgt ctacaacaga caagttttaa caagaggaca aagagatcaa atagaaaata 13920

tagcaaagct ggagtgggtg ttttcttcag tagcaaatat tgattctttg ctaaatgagc 13980

tcagcaccat gactttgggt ctttctctaa ggaaatgtag acaacttttt ccaacatatt 14040

taagtttaaa cttcctgcac aggctttctg tcagcagcag gcccagagaa tatccttctt 14100

ctcttcctgc ctacaggaca acaaattttc attttgatac tggaccaata aataaagtgt 14160

taacagaaag atttggagat gaagatataa atttggtatt tcaaaatgca atatcatatg 14220

gtctttccac catgtctttg gtggagcagt ttactggtgt ctgtccaaat aaagttttgc 14280

tggtgcccaa gctacaagaa atacaactaa tgaaagttcc aatatttcaa ggtggcttca 14340

acctacaaag tataattcca ataataaggc agcagcacat gttcctgccc aaccacatca 14400

ctccagccca gtatattgaa ttatttcttt cttcaaaaca atttcattca agaataaatt 14460

taaaacacaa caacagattt aaacttgttt tacaaaaaga ttattttaat ggggagaaca 14520

tgatagaaac tttgtccacc tgtttggcag gccactggat catcattttg atgctaatga 14580

aggagagtca ggggatattt gacaaggagt ggtatgatgg ttttgtaaca gaccacatgt 14640

tcctggacct gcagctcttc ctctcctcct tcaagacatt tctaactgtc ttcaactttg 14700

cttatttaaa agttggttca aatatagaag aaataacagg aaatcaagcc aacctgctgg 14760

agctgctgga cctgggctac tggaagaaca tgtataaagt attttcagag accaaggtgc 14820

ggctggcttt gctaaaacaa gatttatcat ttaattctgt gaagaacagc agcagcttcc 14880

ggcactggtt tataaattct ctacaagaag tacaatgtac ttctgtgcct tgggtggtaa 14940

atgtaacaag aaatccaact catttaaaag gtgttctaca gtacatgaag atgatagaaa 15000

gtggcatgat tcaaggttat tcagcaaata tttcttcagt tttaagtatc ccatataatt 15060

atccagacat ggcgcacatg atgacaaaaa taataagaaa tcgaggccac atgtcctatg 15120

attatccaaa gatgaagaaa agtttaactt tctccatgac agacatgagt gacagctaca 15180

tgctcaacct cttccccaaa gtagaatgtt cttacatgag tggttatttg gataaactag 15240

atgatactct acaacttcta aagaaacctc ctgttggaag aaaagttcct tctgtggctt 15300

tgccctggca ccactgcaac agatacaact ttgtcttcag cagcacaggc tgcaaagttt 15360

ctgtcattga catgcttcca aaacatttcc gaagaagtaa tttaaaagta atatgtttta 15420

ttggagaagg ggcgggcaac ctcatgctaa gagctgtttt ggaagttggt ggaaatataa 15480

aattaatata tagatcctta aaagatcctg atgatcatca tgttcctgta gaatttctaa 15540

gattaaaacc ttgttatcct tatattgata ctggtggcag tttatctttg gcttcaacag 15600

atgccaccaa caaggcccac tgggattatt tacatcttca ctggacagat cctttaaatt 15660

taatagtatg tgatgcagaa ataagtggtg tgaagcactg gctaaaaatt cttcacaggt 15720

ggtatgagca catgacttcc tgcaagcact gtttaaaatc agaacatgat aaatatttaa 15780

taataaaata tcatgctcaa gatgatttaa tagatcttcc tcatggtgtc aggctactaa 15840

aatgtaacat ctgcctgggc tccaaactaa gtggcagtga gagctacctg ctcattggtc 15900

ttggtctttc aaataaactt cctgtctaca gtgaagttct tcattcaaaa cttcttttgg 15960

cagaatgtca tcagtttcat catccaaaat atttggatgt ttctggaata aatacaaata 16020

taaaatcctt aataccaatg ttggattatc caataactta caacaagatc accactttgc 16080

tagaaagtgt gcgggagctt tcttcaaata aaaacaagaa caccatgtgg attggaagaa 16140

atcctgtcta ccataataaa tggctaaaga ggaaatattt caacatttta aaatggctaa 16200

aatactgtat agaacttcct gccttcagga tggattataa ttcatttgag agaatagaaa 16260

tgctttatcc aaatttaaga gatttggtag attctgtttc tacttcagag ctgaagaaag 16320

taataaaagt aacaggcatc ctcttcagga gcaacaccat gtgaattaat atgccaatgc 16380

taacatgtca tccccactac tttttttgtt caatcactct cagtctagac atgtgagaag 16440

atcccaaacc caactgcacc cctcccactc gaaatcagtt gtagcctcag cagctccatc 16500

tgccatgatc tctgaccagc agcaaatgta ttattatttt aatttgtcta tagttaacaa 16560

aaaattgata tctcacaggt tgtaaacata gttcttttat aattattgtt agttaaacta 16620

ttgtgtttga cttcctttgg gtatttttt cccgt 16655

<210> 62

<211> 16661

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chimeric Vector

<400> 62

acgcgaaaaa atgcataaca aaactatcaa cctgaaaaaa gttaggacaa gtgaagattg 60

ctagtcccaa agaccagaat catgggctgt aatgtgatga tggagcttga ttatggtgga 120

cgagctgcat ggctggcatt ccacataacc aactttgata ggtcagattt ggaaactatc 180

ctaagaggtg ctagggtgtg caatacatgg caagatcaga gactctccgt gtaccttgtg 240

ggaagggatt gcaatttgtt aagaccattt gtgcaagctg ccaaatttat ccataatact 300

aggagaggcc aaacattaac acattggttc acaaaaaata tcgtgtttag ttctacaggg 360

caagagacag agcctcccat tgaccccaca tgtgagctgt tggtagagct gatcagtggt 420

taagatgaca gcacattatg tagttaatta aaacaaaggg taggacaagt cctaatgtcc 480

acagctatga acaagttcac tcagaccatc tctaaacctg ccactatctt gaatatttca 540

gacagtgaag agtcgggcga tgaggcaggg gtgggcaagg tgtcccgtac cacacagagc 600

tcagagaggt ggcttgattt gctcattgaa aagttccagc cgagcctaca aaacatcact 660

agatacatca actggaactt catcaggatc tgcaatgata ggcttaaaaa agaaaaaatg 720

gggtacattg aggccaagca atatgtggaa gacatggctt ggatggtgat agcatctgag 780

gcagacagca ttgagtggaa gtgcataagg aggcaggaga aagtgactgg ggtgaaatac 840

ccaaagttct tctttgtaca acacaaagag gactggattg agtgcacagg atgcattccg 900

tacccaggcc atgacttgat ctatgatgag gatgatgatg actgagctga ctcagatcac 960

tccaaccagc agagagatcc accacctata gcaagtgatg tagtatttag tctatgatta 1020

gttatagaaa aacattagga taaatacaca tcctaggccg ggccaaaatg tctctagaca 1080

gattgaagct caatgatgtc tcaaacaagg atagcctgct gtccaactgc aaatacagtg 1140

ttaccagatc cacaggcgat gtaaccagtg tgtctggtca tgctatgcag aaagcccttg 1200

caaggacact cggcatgttc ttacttactg ccttcaaccg ttgcgaagaa gtggcagaaa 1260

tagggctcca atatgccatg tccttgctag gcagagatga tagcatcaag atattaagag 1320

aagccggcta caatgtaaaa tgtgtggaca cacagctcaa ggactttaca atcaaattac 1380

aaggaaagga atacaaaata caagtcctag atatagtggg aatagatgca gccaatttag 1440

ctgatctaga gatacaagcc agaggagtgg tagcaaaaga actcaaaaca ggagccaggc 1500

tacctgacaa tcggaggcat gatgcaccag attgtggtgt gatagttctc tgtattgcag 1560

cattagttgt ttccaaatta gctgcagggg acaggggagg acttgatgct gtggaaagaa 1620

gggctttaaa tgtgctgaaa gccgagaaag ccaggtaccc caacatggag gtcaagcaga 1680

tagctgaaag tttttatgat ctgtttgaaa ggaagcctta ttacattgat gtcttcatca 1740

ctttggcct ggcccagtct agtgtcaagg gaggcagcaa agttgagggg ctgttttcag 1800

gtctcttcat gaatgcatac ggggcaggac aagttatgct gaggtggggt ttactggcaa 1860

aatctgtcaa gaacatcatg ctaggccatg ctagtgtaca agctgagatg gaacaggtgg 1920

ttgaggttta cgaatatgct cagaagcaag gaggggaggc aggattctat cacatcagaa 1980

ataatccaaa agcttcactt ctctctttga ccaattgtcc taatttcacc agtgttgtgc 2040

ttggcaatgc tgcaggttta ggcatcatag ggtcatataa gggtgctcct aggaatagag 2100

aactctttga tgctgccaaa gattatgcag aaagattaaa ggacaacaat gtaattaact 2160

acagtgcatt aaacttgact gcagaagaaa gagagctgat cagccagcag ctgaacattg 2220

ttgatgacac tcctgatgat gatatttaat taaaactgga aaatgtagga taaatagccg 2280

ccaccatgga actgctgatc ctgaaagcca acgctattac tactatcctg accgccgtga 2340

cattttgctt cgcatctgga cagaacatta ctgaggaatt ctaccagtca acatgcagcg 2400

ccgtgtccaa aggatacctg agcgccctgc ggaccggctg gtatacatca gtgattacta 2460

tcgagctgtc caacatcaag gaaaacaaat gtaatgggac cgacgcaaag gtgaaactga 2520

tcaagcagga gctggataag tacaaaaatg ccgtgacaga actgcagctg ctgatgcagt 2580

ccacaccagc aactaacaat cgcgcccgga gagagctgcc ccggttcatg aactataccc 2640

tgaacaatgc taagaaaacc aatgtgacac tgtccaagaa acgcaagagg cgcttcctgg 2700

gatttctgct gggcgtgggg tctgccatcg ctagtggagt ggccgtctct aaagtcctgc 2760

acctggaggg cgaagtgaac aagatcaaaa gcgccctgct gtccactaac aaggcagtgg 2820

tcagtctgtc aaatggcgtg tccgtcctga cctctaaggt gctggacctg aaaaattata 2880

ttgataagca gctgctgcct atcgtcaaca aacagagctg ctccatttct aatatcgaga 2940

cagtgatcga attccagcag aagaacaata gactgctgga gattaccaga gagttcagcg 3000

tgaacgccgg cgtcaccaca cccgtgtcca cctacatgct gacaaatagt gagctgctgt 3060

cactgattaa cgacatgcct atcaccaatg atcagaagaa actgatgtcc aacaatgtgc 3120

agatcgtcag acagcagagt tactcaatca tgtctatcat taaggaggaa gtcctggcct 3180

acgtggtcca gctgccactg tatggcgtga tcgacacccc ctgctggaaa ctgcatacat 3240

ctcctctgtg cactaccaac acaaaggaag gaagtaatat ctgcctgact cgaaccgacc 3300

ggggatggta ctgtgataac gcaggcagcg tgtccttctt tccacaggcc gagacctgca 3360

aggtccagag caacagggtg ttctgtgaca ctatgaatag cctgaccctg ccttccgaag 3420

tcaacctgtg caatgtggac atctttaatc caaagtacga ttgtaagatc atgactagca 3480

agaccgatgt cagctcctct gtgattactt ctctgggggc catcgtgagt tgctacggaa 3540

agacaaaatg tactgccagc aacaaaaatc gcggcatcat taagaccttc tccaacgggt 3600

gcgactatgt ctctaacaag ggcgtggata cagtgagtgt cgggaacact ctgtactatg 3660
tcaataagca ggagggaaaa agcctgtacg tgaagggcga acccatcatt aacttctatg 3720
acccccctggt gttcccttcc gacgagtttg atgcatctat tagtcaggtg aacgaaaaaa 3780
tcaatcagag tctggccttt attcggaagt cagatgagct gctgcacaac gtgaatgctg 3840
gcaaatctac aactaacatc atgatcacca caatcatcat cgtgattatc gtcattctgc 3900
tgtcactgat cgctgtgggg ctgctgctgt actgtaaggc aagaagcacc ccagtcactc 3960
tgtcaaaaga ccagctgtca gggattaaca acattgcctt cagtaactga tagtatttaa 4020

ttaaaactgg aaaatgtagg ataaatatgg agaaattcgc ccccgaattt gttggcgagg 4080
atgctaacaa gaaggcagag gagtttctca aacatagatc cttcccttcg gaaaaaccac 4140
tagctggtat accgaacact gccactcatg tcaccaaata taacatgccc cctatattgc 4200
gtagctcatt caaactccct tccccgagag ttgctgcaaa tcttactgaa ccctctgctc 4260
cccctaccac tccaccaccc acacctcccc agaacaagga agagcagccc aaagagtctg 4320
atgttgacat tgagactatg catgtctgta aggttcctga caatccggaa cacagcaaga 4380
agccatgctg ctcagatgat accgatacta agaaaactag gaagccgatg gtcacctttg 4440

tggaacccga ggagaaattt gtcggattgg gagctagctt gtacagggag accatgcaga 4500
cctttgctgc tgatggttat gatgaagaaa gcaacctatc gtttgaggag actaaccaag 4560
agccgggttc ttcatctgta gaacaaagac tagatagaat agaggagaaa ttgtcctaca 4620
taataggcct tttaaacacc ataatggtag cgactgctgg acctaccact gctagagatg 4680
agattagaga tgcccttata ggcactagag aagaacttat tgagatgatc aagtctgaca 4740
tcttgactgt caatgacaga atagtggcca tggagaagct cagagatgag gaatgctcca 4800
gagctgacac tgatgatgga tcagcctgtt atttaacaga cagagcaagg atactagata 4860

agatagtgtc cagcaatgct gaagaggcta aggaagattt ggatgttgat gacatcatgg 4920
gcattaattt ttagttaatt aaaataacaa caggacaaat aatggaggcc tacttggtag 4980
agatgtacca tggtgtccca tatacagctg cagtacagct aaacttggtt gaaaaacatt 5040
cagccaacat atcactaact gtgtggatac cgatgtttca aacatctcta ccaaagaact 5100
ccgttatgga cctgctacat gatgttacag tcatttgtac acagatatca acagtgcatg 5160
gtcccatgat caaggtagat ctgagctctt ccaatgcagg tttagctacc atgccaaggc 5220
aattcttgat aaatgctatc atagctttgg atgactgggg caacatggat tacgaagtgc 5280

ctgttgcttt tgataaaaag agcttctgtg tgacaattct taagcctaaa aacatgcttt 5340

acactgtacc cagcattact cccactaatc gacctactca tgagctgata gctgtctgct 5400

ctttccataa cagggtaaca ttaaagtcat tcaatatacc tgtcttcatc agagcactgt 5460

ctatcagaca gcaggacctt gatagtgtgg agcaggctat aagctccgat gtggaccatg 5520

ctataacaac agctagggtg gctccctatg cagggcttac acttgtgatc aacatcacat 5580

ccaccaaagg agcattcaaa ctgctaaagg caggtagtca gattcttgca gaactgggtc 5640

cctatctgac gcaggtgagc ctacatgatg tgattatgaa ctggaaacat acaggcactt 5700

cctacatact caagagctcc tcaacaagtg gatgaaaaag agaaagtcac cattgatcag 5760

ctcaatccac aactacaacc ccacgatttc acacagcaca acaaccaccg ccaccaacat 5820

ccacatgaca accacacata cacacccaca tacatatata cacatatctt agttaaataa 5880

aatcaggata aataatggat cctaacatga cctcacacca gatcaccctc gagatcaaca 5940

tgaccagcag ccgtattggc acatacacta caccagcccc aacagctctt ctccttgcat 6000

gtgccgtcat caacacagtg tgtgcgctga taatggcctg cagcagtaga agcactgcca 6060

catcaggcat tgtcagcagc caatgcacag ttcatcccaa tcaccctcca ccaagttatg 6120

gcgtcaatgt aactggtctg ccgggtaacc tatactcaag gaacactaca taacattata 6180

aataacagaa attatccttc aataaacccc aggccagaca gctttaccct gctagacgat 6240

tcaatcagcc cttgcagtat gtcgtctagt taacaaaaaa ccggtaggat aagtactatc 6300

ctattggaac caaacgagac ctgtagagca gctcacacaa gagaaccaca agctgacttc 6360

acctagtatg ggaaggaact tagaagtgag tggcagcatt accaatttga actttgagag 6420

aactcagcat cctgacacat ttaggactgt tgtaaaagtg aaccaaatgt gtaagcttat 6480

tgcaggtgtg ctcacaagtg ctgctgtggc agtttgtgtg ggggtcataa tgtattctgt 6540

tttcacatca aaccacaagg ccaactccac gcagaatgcc acgacccgga acagcacatc 6600

caccctccc caaccaaccg ccggtctgcc caccacagag caagggacca tccccagatt 6660

caccaaaccc cccaccaaaa ccgccaccca ccatgagatc acagagcccg tcaaaatggc 6720

aacaccttca gaggatccct accaatgctc cagcaatggt tatttggacc gacctgattt 6780

acctgaaaat ttcaaactcg tattggatgt tatatgcaag cctccaggtc ctgaacatca 6840

caacaccagc tgttatgaga aacgtgaaat caacccagga agtgtttgcc ctgatcttgt 6900

aacaatgaag gcaaacatgg gcttaaacaa tggtggtggg gaggatgctg caccttatat 6960

agaggttacc acccttteta cgtactccaa caaaagggca atgtgtgtcc acaatgggtg 7020

tgatcaaggc ttctgtttct tcctttctgg tttaagcact gatcaggaga gagctgtgct 7080

agagcttgga ggtcaacagg ctatcatgga gttgcattat gattcctact ggaaacacta 7140

ttggagtaac tctaattgtg ttgttcccag aacaaactgc aacctgacag accaaactga 7200

gattttgttt cctaggttta acaacaagaa tcagtctcag tgtaccacct gtgcagattc 7260

agctggccta gataacaaat tttatctcac atgtgatggg cttttaagaa ccctccctct 7320

agttggacta cccagcctaa gtcctcaggc ttacaaagct gtacccacac aaactacagg 7380

caccaccacg gcaccaacat cagagacgag gcacccaacc cctgcaccca ggaggtccaa 7440

acctctcagt cggaagaaga gagctttatg tggtgtagac tcaagcagag aacccaaacc 7500

aacaatgcct tactggtgtc ctatgctcca attatttcca aggaggtcta attcttaagt 7560

gacctattcc tgaattaact tcagaataag taccaacctt atcagtagtt aatgaaaact 7620

aagctttgat ataataggac aaatatgatt cctggcagga tctttctagt ccttctggtg 7680

atcttcaaca ccaagccaat tcacccaaat acattaacag aaaaattcta tgagtccaca 7740

tgtagtgttg agactgcagg ttataagagt gcccttagaa caggttggca tatgacagtt 7800

atgtcaatta agttgtctca aataaatatt gagtcatgca agagcagcaa ctcgttattg 7860

gctcatgagc ttgcaatcta tagtagtgca gtggatgaat tgagaacgtt atcatccaat 7920

gccttgaagt ccaaaaggaa gaagaggttc ctcggtttga ttcttggtct cggagctgca 7980

gtcactgccg gggtggcttt agccaagaca gtgcaacttg aaagtgagat tgcattgatt 8040

agagatgcag tgagaaatac aaatgaggct gttgttagcc taaccaacgg catgtcagtg 8100

ttggctaaag tggtggatga tttgaaaaac ttcatatcta aagaattact cccaaaaata 8160

aaccgagtct cttgtgatgt gcacgacatc actgccgtca ttagattcca acagctcaac 8220

aaaagacttt tggaagtatc tcgtgaattt tcatctaatg caggattaac acacactgtt 8280

tcatctttta tgttaacaga ccgggaactc acctccattg taggcggcat ggctgtttca 8340

gcaggccaaa aagagataat gctatctagc aaagctataa tgagaagaaa tgggttagca 8400

atattaagtt cagtcaacgc tgacacactg gtttatgtaa tacaactccc attatttggt 8460

gttatggaca cagattgttg ggtaataaga agttctatag actgtcataa catagcagac 8520

aagtatgctt gtttggctag agctgataat ggctggtatt gtcacaatgc tggctcatta 8580

tcatacttcc cgtcgccaac ggattgtgag atccacaatg ggtatgcttt ctgtgacact 8640

ctaaaaagtc taactgtacc tgtaacatca cgagaatgca actcaaacat gtataccact 8700

aactacgatt gtaagatttc cacaagtaaa acttatgtga gtacagcggt actgactaca 8760

atgggttgct tggtatcttg ttatggtcat aacagttgca cagtcatcaa taatgacaaa 8820

ggtataataa ggactctgcc agatggttgc cactacatct ccaacaaagg tgtggacagg 8880

gttcaagtag gtaacactgt ttactatctt agcaaagaag ttggcaagtc aattgttgtc 8940

agaggggaac cattggtctt gaaatatgac cctttgagtt tccctgacga taaatttgat 9000

gttgctataa gagatgtgga gcatagcatc aatcagacac gcacattctt gaaggcctct 9060

gatcagttat tggacttaag tgaaaacaga gagaataaaa atttaaacaa gtcatatata 9120
ctaacaactc tgctcttcgt tgtaatgctt attataataa tggctgtcat agggttcatt 9180
ctgtataagg tattgaaaat gatcagagac aacaagttga aatccaaaag tacacctggc 9240
ctcacagttt tatcatgaca attgtaccaa accataattg agttagttaa ttaaaaactt 9300
aggataagtg acaatccaga cccaacacct ctttcaactc tcaaggataa ggtaggatga 9360
gtgtgagacc ttgcaaattt gaggttcaag ggttttgttc cagagggagg aattgcaagt 9420
atagtcataa atattgggaa tggcctttga aaactcttat gctcaggcag aactacatgc 9480

ttaataggat ttataggttc ctcgacacca acacagatgc aatgtcagat gtcagcggat 9540
ttgatgcacc acaaaggact gctgagtatg ccttgggaac cataggtgtg ctgaaaagtt 9600
acctggaaaa aactaacaac atcactaaat caatagcttg tggcagtttg atcactgtat 9660
tgcagaactt ggatgttggt ctagtaatac aagcaagaga tagcaacact gaggacacca 9720
attacttgag aagttgcaac actatactgt cttatataga caagatacac aagaagagac 9780
aaattattca cattctcaaa agactgccag taggagtact atgcaatctg atccaatctg 9840
tcatctccat cgaggagaag ataaattctt ctatgaaaac agaatgataa ggctgcctaa 9900

atactatcca gccatactgc ataagatgta tattattaga gtaaatagaa acctcactta 9960
cgatgggtct ggaccatcca caataataga tgcaggaaag tctgtggtgt ggaatcgtgt 10020
tgatgtgata gcttgtgtga aagaggcctt gtgctgcata gaattcagct ggaataacca 10080
agtgatcata gactttgatt atagccaggc cagatgatgt ggactgtatt ccttttttg 10140
tcagtaatca gttattaacc caaaattgtt aattatgtag actttaagtt aactaacttc 10200
atgttaattc aatagttata taaaaaaata ttcgaattag gatcaatatg gatcctattg 10260
atgaacaaga agttaatgtg tacttgccgg atagctactt aaagggtgtt atatctttta 10320

gtgaaactaa tgctcttggc agctgtatca ttggtagacc tttcttgaag gatgacttta 10380
ctgccactac ttcaatccgt aacccccta ttgaacataa aagaataagg gacactaaat 10440
tagtaaaaaa tattgtttca aaccctcaat ataggttagt ggagcctctc caaatgcagc 10500
atgagctctt gagtgtacta tcgcccaatt tcatattgca cactgccaac ttaaggaaaa 10560
ttatacaaag aagtgttgac ataacagata aaaagttgaa ccccattttg cacattttga 10620
atcttaattc tcctaaccaa gagggtaagg tgtcggaacg gctaactagg ctaattaaga 10680
aacatctctc tcacatacct aattgggtaa gcagctggta caatatatgg gtcaatctta 10740

acaacttact gcaggagtac cgttcaaagg aagttataga ccataactgt gttctgacta 10800

ggcaattgtc tggaagtttc atacatgtgg tcatgagtca atatggagtt gtgataatta 10860

gcaaaaaaag taaaagatat acaatgtgta cttataacca attcctaacc tggaaggacc 10920

ttgccttgag cagatttaat gccaattatg tggtctggct aagtaatgtg ttaaacacac 10980

tcaacgaggg gttgggatta aggtgtagat taaaaggtca tctgctcagt aagttgtaca 11040

tttccactga catcttttta tcttcaacat ctaatgaatt ttataatgtg gtcaaggaat 11100

ttgagggctt catcatgtca ctgatattga aacaaactga ggaagcctta tttagcacaa 11160

ggttttataa taacatgttg aacaacttaa ttgatgccat tgatagggct cgactagagt 11220

atctggcccg ctgtgccaat tcagctgcca ggattaattt acctagtaca gatgttatga 11280

tagcatcatt gggtgatatc ttatctttga taaacgtttt aggtgaatcc aaccttaaca 11340

acttaagtga gttatatttt atcttcagga tatttggtca ccctatggtt gatgagagga 11400

aggccatgga tgcagtcaga gataactgtt gtgaaacaaa gtttctgacg gctaagaacc 11460

ttgcatcgtt aagaggagca tatgtttata gaattatcaa aggattcgta gcaaattata 11520

acaggtggcc ttacataaaa actagagttt gccttacacc aacatggatt aactatcttg 11580

acaccaattc atgtccctca ttattagaga tgacagaaga tgattttatt gtgttagctg 11640

gagtgcactt tataagagaa ttccacatcc caaagctaac tgatctggag attatattaa 11700

atgacaaggc catatctcct ccaaaatcac tcatttggtc atgctttcca aaaaactaca 11760

tacctcaggt tatacaagat gagtatgccc ggaggtattg tagagctaaa gcacctttga 11820

agacaagacg tgtcttggag ttctacttac aggacaagga tttcaagttg gatcagctcc 11880

atagagtagt agtgaaccag gactacctta atgataaaga acatataatt tctttaacag 11940

gaaaagaaag agagttgggt gttggtagga tgtttgccat gcaacctggg aagcagaggc 12000

aagtccaaat tttagcagag aagctgttgg ctgataacat cctgcaattc tttccggaga 12060

cactgactag atacggtgat ttggagctgc aaaagatact agagttaaaa gctggacttt 12120

caaataaaaa tgacagatct aaagactcct acaataatta tataagtagg tgctcattaa 12180

ttactgattt aagtaaattt aaccaagctt ttaggtacga gtcatcctgt gtgtgtagtg 12240

atcttttaga tgagctacat gggactcaaa gcttattctc ttggctgcat ttaacagtac 12300

cactgactac tataatgtgt acatataggc atgcgccgcc ggacactgga aacaactata 12360

atgtagatga tattgctgag cagagtggac tctaccgcta ccacatgggc gggattgagg 12420

gctggtgcca gaagctctgg acaacagagg ccattgcttt gctagatact gtagctgtga 12480

agggccgttt ccagctaact tcattaataa atggcgacaa ccaaagtatt gatatttcaa 12540

aaccaacaag gctggggacc aggactcaaa gtgaagcaga ttatgatttg gcaataaatt 12600

ctttaagatt aatatcagca gcttataaag gcattggaca taaattaaaa gaaggtgaga 12660

cctacttgtc acgtgacatg cagttcatga gtaaaacaat acaacatgaa ggggtctact 12720

acccggcctc catcaagaaa atattaagag ttggtccctg gatcaacaca atattagatg 12780

atataaaaac ttcaacagaa agtattggtt ctctaactca agaactagaa tataaaggtg 12840

aaagtttaat gagcagcctg ctgctgagga acttctggct ctacagatta tattcagtgg 12900

atttaaaaga tcattctttg tgtggaaagc agctctacag atccttaata aaagtgttaa 12960

aacatttgaa gaggtgcttc aacctggaga accttgggga atgtttggaa ttatttttaa 13020

atgtgcccat gcagtttgga ggtgctgacc caaatgtcat ctacaggagc ttctacagaa 13080

gaactccaga ttttctaaca gaaagtataa ctcatctcat cctcatttta aaacatttta 13140

gaagagattt ggaattcaac aaagataatg tctccaaagc tgttctttct ttgctagagt 13200

tcaccaagaa tgattctgca gaatttgtaa ctttgatgag agatcctcaa gcaattggta 13260

gtgagaggca ggccaagatc acttcagaca tcaacagaac agctgtaact tcagtgttat 13320

caaatgctcc aaatgaaata tttagaactt cagctcttca ttacagcagc acagaaaatg 13380

aattaaatgg aatagcaagt ggagtttctc ctgtttatcc tcatggtctt cgagttttat 13440

atgaaagttt acctttttat aaagcagaga agattgtcaa catggtttct gggaccaagt 13500

ccatcaccaa catactggag aagacatcag ccatctccta cacagatata attcgagcca 13560

ccaacatgat ggtggagaac ctcactttgc taacaagaat aatgaaacca ggtgctgaca 13620

catctttgga tcctgacaca atagtaataa caatattatc aaaaataata agagataaat 13680

cctgggatgt tggtgatata attggtgtca cttccccatc tcctgtctcc tgcttcaagg 13740

tggtctacac atcaactcta caaaataatt cagtagtaat agaaagatac acaacagaca 13800

cctacacaag aggtaagaga ggccccacca agccctgggt gggcagcagc acacaggaga 13860

agaagtccat gcctgtctac aacagacaag ttttaacaag aggacaaaga gatcaaatag 13920

aaaatatagc aaagctggag tgggtgtttt cttcagtagc aaatattgat tctttgctaa 13980

atgagctcag caccatgact ttgggtcttt ctctaaggaa atgtagacaa ctttttccaa 14040

catatttaag tttaaacttc ctgcacaggc tttctgtcag cagcaggccc agagaatatc 14100

cttcttctct tcctgcctac aggacaacaa attttcattt tgatactgga ccaataaata 14160

aagtgttaac agaaagattt ggagatgaag atataaattt ggtatttcaa aatgcaatat 14220

catatggtct ttccaccatg tctttggtgg agcagtttac tggtgtctgt ccaaataaag 14280

ttttgctggt gcccaagcta caagaaatac aactaatgaa agttccaata tttcaaggtg 14340

gcttcaacct acaaagtata attccaataa taaggcagca gcacatgttc ctgcccaacc 14400

acatcactcc agcccagtat attgaattat ttctttcttc aaaacaattt cattcaagaa 14460

taaatttaaa acacaacaac agatttaaac ttgttttaca aaaagattat tttaatgggg 14520

agaacatgat agaaactttg tccacctgtt tggcaggcca ctggatcatc attttgatgc 14580
taatgaagga gagtcagggg atatttgaca aggagtggta tgatggtttt gtaacagacc 14640
acatgttcct ggacctgcag ctcttcctct cctccttcaa gacatttcta actgtcttca 14700
actttgctta tttaaaagtt ggttcaaata tagaagaaat aacaggaaat caagccaacc 14760
tgctggagct gctggacctg ggctactgga agaacatgta taaagtattt tcagagacca 14820
aggtgcggct ggctttgcta aaacaagatt tatcatttaa ttctgtgaag aacagcagca 14880
gcttccggca ctggtttata aattctctac aagaagtaca atgtacttct gtgccttggg 14940

tggtaaatgt aacaagaaat ccaactcatt taaaaggtgt tctacagtac atgaagatga 15000
tagaaagtgg catgattcaa ggttattcag caaatatttc ttcagtttta agtatcccat 15060
ataattatcc agacatggcg cacatgatga caaaaataat aagaaatcga ggccacatgt 15120
cctatgatta tccaaagatg aagaaaagtt taactttctc catgacagac atgagtgaca 15180
gctacatgct caacctcttc cccaaagtag aatgttctta catgagtggt tatttggata 15240
aactagatga tactctacaa cttctaaaga aacctcctgt tggaagaaaa gttccttctg 15300
tggctttgcc ctggcaccac tgcaacagat acaactttgt cttcagcagc acaggctgca 15360

aagtttctgt cattgacatg cttccaaaac atttccgaag aagtaattta aaagtaatat 15420
gttttattgg agaaggggcg ggcaacctca tgctaagagc tgttttggaa gttggtggaa 15480
atataaaatt aatatataga tccttaaaag atcctgatga tcatcatgtt cctgtagaat 15540
ttctaagatt aaaaccttgt tatccttata ttgatactgg tggcagttta tctttggctt 15600
caacagatgc caccaacaag gcccactggg attatttaca tcttcactgg acagatcctt 15660
taaatttaat agtatgtgat gcagaaataa gtggtgtgaa gcactggcta aaaattcttc 15720
acaggtggta tgagcacatg acttcctgca agcactgttt aaaatcagaa catgataaat 15780

atttaataat aaaatatcat gctcaagatg atttaataga tcttcctcat ggtgtcaggc 15840
tactaaaatg taacatctgc ctgggctcca aactaagtgg cagtgagagc tacctgctca 15900
ttggtcttgg tctttcaaat aaacttcctg tctacagtga agttcttcat tcaaaacttc 15960
ttttggcaga atgtcatcag tttcatcatc caaaatattt ggatgtttct ggaataaata 16020
caaatataaa atccttaata ccaatgttgg attatccaat aacttacaac aagatcacca 16080
ctttgctaga aagtgtgcgg gagctttctt caaataaaaa caagaacacc atgtggattg 16140
gaagaaatcc tgtctaccat aataaatggc taaagaggaa atatttcaac attttaaaat 16200

ggctaaaata ctgtatagaa cttcctgcct tcaggatgga ttataattca tttgagagaa 16260

tagaaatgct ttatccaaat ttaagagatt tggtagattc tgtttctact tcagagctga 16320

agaaagtaat aaaagtaaca ggcatcctct tcaggagcaa caccatgtga attaatatgc 16380

caatgctaac atgtcatccc cactactttt tttgttcaat cactctcagt ctagacatgt 16440

gagaagatcc caaacccaac tgcacccctc ccactcgaaa tcagttgtag cctcagcagc 16500

tccatctgcc atgatctctg accagcagca aatgtattat tattttaatt tgtctatagt 16560

taacaaaaaa ttgatatctc acaggttgta aacatagttc ttttataatt attgttagtt 16620

aaactattgt gtttgacttc ctttgggtat ttttttcccg t 16661

<210> 63

<211> 9

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 63

gccgccacc 9

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 64

Thr Asn Phe Asp Arg Ser Asp Leu Glu Thr

1 5 10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 65

Ser Asp Ser Glu Glu Ser Gly Asp Glu Ala

1 5 10

<210> 66

<211> 14

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 66

aagattgcta gtcc 14

<210> 67

<211> 17

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 67

caaagaccag aatcatg 17

<210> 68

<211> 6

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 68

tgagct 6

<210> 69

<211> 6

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 69

gatcca 6

<210> 70

<211> 10

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 70

cacatcctag 10

<210> 71

<211> 6

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 71

ccacct 6

<210> 72

<211> 9

<212> DNA

<213

> Pneumonia virus of mice

<400> 72

tagttatag 9

<210> 73

<211> 3

<212> DNA

<213> Pneumonia virus of mice

<400> 73

tgg 3