

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-522210

(P2005-522210A)

(43) 公表日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00	4 B O 2 4
A 6 1 K 31/704	A 6 1 K 31/704	4 B O 6 4
A 6 1 K 31/7088	A 6 1 K 31/7088	4 C O 8 4
A 6 1 K 38/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 48/00	4 H O 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 335 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-583334 (P2003-583334)	(71) 出願人	397069329
(86) (22) 出願日	平成15年4月9日 (2003. 4. 9)		コリクサ コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月6日 (2004. 12. 6)		アメリカ合衆国 ワシントン州 シアトル
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/011231		スート 1 1 0 0 9 ス アベニュー
(87) 国際公開番号	W02003/086308		1 9 0 0
(87) 国際公開日	平成15年10月23日 (2003. 10. 23)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	10/121, 988		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成14年4月11日 (2002. 4. 11)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
(31) 優先権主張番号	10/200, 562	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成14年7月19日 (2002. 7. 19)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	10/237, 551		
(32) 優先日	平成14年9月6日 (2002. 9. 6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 単純ヘルペスウイルス感染の診断および処置に対する組成物および方法

(57) 【要約】

H S V 感染の診断および処置のための化合物および方法が提供される。その化合物は、H S V ポリペプチドの少なくとも一つの抗原部分およびこのようなポリペプチドをコードする D N A 配列を含有する。このようなポリペプチドまたは D N A 配列を含有する薬学的処方物およびワクチンもまたこのようなポリペプチドに対する抗体と一緒に、提供される。このようなポリペプチドおよび／または D N A 配列ならびに患者および生物学的サンプルにおける H S V 感染の検出のための適切な検出試薬を備える診断キットもまた提供される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

少なくとも H S V 抗原の免疫原性部分を含む単離されたポリペプチドであって、ここで、該抗原が、以下、

配列番号 1 6 1、7 4～7 5、9 0～9 7、1 2 0～1 2 1、1 2 2～1 4 0、1 4 2～1 4 3、1 5 3～1 6 0、1 6 2～1 7 8、1 8 1、1 9 5～2 0 5、2 1 5～2 1 6、2 2 7～2 3 9、2 4 1、2 4 3、2 4 8～2 5 0、2 5 3～2 5 4 および 2 5 5～2 6 7 の任意の一つの中に示されるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

10

【請求項 3】

請求項 2 に記載の単離されたポリヌクレオチドであって、ここで、該ポリヌクレオチドが、以下：

配列番号 1 5 2、6 5～7 3、7 6～8 9、9 8～1 1 7、1 1 8～1 1 9、1 4 1、1 4 4～1 5 1、1 7 9～1 8 0、1 8 2～1 8 3、1 8 4～1 9 4、2 0 6～2 1 0、2 1 3～2 1 4、2 1 7～2 2 6、2 4 0、2 4 2、2 4 4～2 4 7 および 2 5 1～2 5 2 の任意の一つの中に示される配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 4】

少なくとも H S V U L 1 9 抗原の免疫原性部分を含む単離されたポリペプチドであって、ここで、該抗原が、配列番号 2 1 2 に示されるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

20

【請求項 5】

請求項 1 に記載のポリペプチドおよび融合パートナーを含む融合タンパク質。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の融合タンパク質であって、ここで、前記融合パートナーが、該融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドをトランスフェクトさせた宿主細胞中で、該融合タンパク質の発現を増加する発現エンハンサーを含む、融合タンパク質。

【請求項 7】

請求項 5 に記載の融合タンパク質であって、ここで、該融合パートナーが、請求項 1 に記載のポリペプチド内に存在しない T ヘルパーエпитープを含む、融合タンパク質。

【請求項 8】

前記融合パートナーが、アフィニティタグを含む、請求項 5 に記載の融合タンパク質

30

【請求項 9】

請求項 5 に記載の融合タンパク質をコードする、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 1 0】

請求項 1 に記載のポリペプチドに特異的に結合する、モノクローナル抗体もしくはポリクローナル抗体または抗原の結合するそれらのフラグメント。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載のポリペプチドまたは該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドおよび生理学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載のポリペプチドまたは該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドおよび免疫賦活剤を含有する、薬学的組成物。

40

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の薬学的組成物であって、ここで、前記免疫賦活剤がモノホスホリル脂質 A、リン酸アミノアルキルグルコサミニド、サポニンまたはこれらの組合せからなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

患者の免疫応答を刺激するための方法であって、該方法が請求項 1 1～1 3 のいずれか一つに記載の薬学的組成物を患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 5】

50

患者のH S V感染を検出するための方法であって、以下

- (a) 前記患者から生物学的サンプルを入手する工程；
- (b) 該サンプルを請求項1に記載のポリペプチドと接触させる工程；
- (c) 前記ポリペプチドに結合する抗体の存在を検出する工程

を包含する、方法。

【請求項16】

請求項15に記載の方法であって、ここで、前記生物学的サンプルが全血、血清、血漿、唾液、脳脊髄液および尿からなる群から選択される、方法。

【請求項17】

生物学的サンプルにおいて、H S V感染を検出するための方法であって、以下：

10

- (a) 該生物学的サンプルを、請求項1に記載のポリペプチドに結合し得る結合物質と接触させる工程
 - (b) 該結合物質に結合するポリペプチドをサンプル中で検出し、それによって、該生物学的サンプル中でH S V感染を検出する工程
- を包含する、方法。

【請求項18】

前記結合物質がモノクローナル抗体である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記結合物質がポリクローナル抗体である、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

20

前記生物学的サンプルが、全血、痰、血清、血漿、唾液、脳脊髄液および尿からなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項21】

診断キットであって、以下：

- (a) 請求項1に記載のポリペプチド；
- (b) 請求項5に記載の融合タンパク質；
- (c) 少なくとも一つの、請求項10に記載の抗体または抗原の結合した該抗体のフラグメント；および
- (d) 検出試薬

からなる群から選択される構成要素を備える、診断キット。

30

【請求項22】

前記ポリペプチドが固体支持体上に固定される、請求項21に記載のキット。

【請求項23】

前記検出試薬が結合試薬に結合したレポーター群を含有する、請求項21に記載のキット。

【請求項24】

前記結合物質が、抗免疫グロブリン、Gタンパク質、Aタンパク質およびレクチンからなる群から選択される、請求項23に記載のキット。

【請求項25】

前記レポーター群が、放射性同位元素、蛍光基、発光基、酵素、ビオチンおよび色素粒子からなる群から選択される、請求項23に記載のキット。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、一般に、H S V感染の検出および処置に関する。特に、本発明は、H S V抗原を含むポリペプチド、H S V抗原をコードするD N AおよびH S V感染の診断および処置のためのこのような組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

50

(関連技術の記述)

ヘルペスウイルスは、1型(HSV-1)および2型(HSV-2)と名付けられた密接に関連した二つの改変体を含む、単純ヘルペスウイルス(HSV)を含む。HSVは、年間推定600,000件の新しい症例の発生率を有し、そして、1000万人~2000万人の個体が、症候性慢性再発性疾患に直面している、ヒトの生殖器感染症のありふれた原因である。無症候性無症状性感染率は、さらに高くあり得る。例えば、型特異的血清学的アッセイを用いて、アトランタの保健維持機構診療所に通う女性の任意抽出集団の35%が、HSV2型(HSV-2)に対する抗体を有していた。抗ウイルス薬物(例えば、アシクロビル)の継続的な投与は、急性HSV疾患の重症度を緩和し、再発症の頻度および持続期間を減少するが、このような化学治療処置は、潜伏の確立を中断せず、また潜伏ウイルスの状態を変化させない。結果として、再発疾患傾向は、薬物処理の中止後、急速に回復する。

10

【0003】

単純ヘルペスウイルス(HSV)の少なくとも一つの株のゲノムは、特徴づけされている。それは、約150kbであり、それぞれ50~1000アミノ酸長の範囲のタンパク質をコードする約85の公知の遺伝子をコードする。しかし、免疫原性部分、特に、ウイルス感染に反応する有効なT細胞免疫を惹起し得る免疫原性エピトープは、未知である。

【0004】

従って、HSV感染に対する有効な免疫応答を惹起し得るHSVポリペプチドの免疫原性部分、好ましくは、エピトープを同定することは、医学的に重大でかつ科学的に必要なことである。このような情報は、より安全でかつより効果的で予防的な薬学的組成物(例えば、実質的にHSV感染を防止するワクチン組成物および感染が既に生じた場合、疾患に効く治療的組成物)につながる。本発明は、これらおよび他の要求を満たす。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

(発明の概要)

本発明は、HSV感染の診断および治療のための組成物および方法を提供する。一つの局面では、本発明は、HSV抗原の免疫原性部分を含むポリペプチドまたはこのような抗原の改変体もしくはこのような抗原の生物学的機能的同等物を提供する。特定の好ましい部分および他の改変体は、免疫原性であり、その結果、その部分または改変体の抗原特異的抗血清に応答する能力は、実質的に減少しない。特定の実施形態において、そのポリペプチドは、以下：(a)配列番号1、4、8~9、13、16、19~24、35~38、48~49、52~53、65~73、76~89、98~117、118~119、141、144~152、179~180、182~183、184~194、206~210、213~214、217~226、240、242、244~247および251~252のいずれか一つの配列；(b)前記配列の相補体；および(c)中程度のストリンジェントな条件下で(a)または(b)の配列とハイブリダイズする配列からなる群から選択されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、本発明のポリペプチドは、HSVタンパク質の少なくとも一部分、好ましくは、免疫原性部分を含み、このHSVタンパク質は、配列番号2、3、5、6、7、10~12、14~15、17~18、20~23、25~33、39~47、50~51、54~64、74~75、90~97、120~121、122~140、142~143、153~178、181、195~205、211~212、215~216、227~239、241、243、248~250、253~254、255~267のいずれかに列挙されるアミノ酸配列(改変体およびこれらの生物学的機能的同等物を含む)のいくつかまたは全てを含む。

30

40

【0006】

本発明はさらに、上記のポリペプチドまたはその一部(例えば、HSVタンパク質の少なくとも15個の連続するアミノ酸残基をコードする一部分)をコードするポリヌクレオ

50

チド、このようなポリヌクレオチドを含む発現ベクター、ならびにこのような発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞を提供する。

【0007】

関連する局面において、上記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列、これらのポリヌクレオチド配列を一つ以上含む組換え発現ベクターおよびこのような発現ベクターを形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞もまた提供される。

【0008】

別の局面では、本発明は、例えば、薬学的組成物およびそのワクチンとして使用される生理学的に受容可能なキャリアまたは免疫賦活剤と組み合わせた一つ以上のHSVポリペプチドを含む融合タンパク質を提供する。

10

【0009】

本発明はさらに、以下を含む薬学的組成物を提供する：(a) HSVタンパク質に特異的に結合する抗体（ポリクローナルかモノクローナルのどちらか）、またはその抗原結合フラグメント；および(b) 生理学的に受容可能なキャリア。

【0010】

他の局面では、本発明は、本明細書中に開示された一つ以上のHSVポリペプチドもしくはその部分、またはこのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチド分子および生理学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。本発明はまた、本明細書中に定義された開示されたポリペプチドおよび免疫賦活剤を一つ以上含む予防目的および治療目的のワクチンならびにこのようなポリペプチドおよび免疫賦活剤をコードするポリ

20

【0011】

なお別の局面では、上記の一つ以上の薬学的組成物またはワクチンを、有効量患者へ投与することを包含する患者において感染防御免疫を誘導する方法を提供する。患者の処置における使用のために同定されたポリペプチドは、いずれもヘルペス感染を処置するために使用される薬学的物質（例えば、Zovirax（登録商標）（アシクロビル）、Valtrex（登録商標）（バルアシクロビル）およびFamvir（登録商標）（ファムシクロビル）が挙げられるが、これらに限定されない）と組み合わせて使用され得る。

【0012】

なおさらなる局面では、患者のHSV感染の影響を処置し、実質的に予防し、さもなければ回復する方法、患者からの末梢血単核細胞（PBMC）の入手を包含する方法、インキュベートされたT細胞を提供するために、本発明のポリペプチド（またはそのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチド）を含むPBMCのインキュベートを包含する方法およびインキュベートされたT細胞の患者への投与を包含する方法を提供する。本発明はさらに、インキュベートされた抗原提示細胞を提供するための本発明のポリペプチド（またはそのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチド）を有する抗原提示細胞のインキュベートおよびインキュベートされた抗原提示細胞の患者への投与を包含するHSV感染の処置のための方法を提供する。増殖させた細胞は、患者への投与の前にクローニングされ得るが、その必要はない。特定の実施形態では、抗原提示細胞は、樹状細胞、マクロファージ、単球、B細胞および線維芽細胞からなる群から選択される。本発明のポリペプチドもしくはポリヌクレオチドとともにインキュベートされたT細胞または抗原提示細胞を含有するHSV感染の処置のための組成物もまた、提供される。関連した局面では、(a) 上記のようにポリペプチドを発現する抗原提示細胞および(b) 免疫賦活剤を含有するワクチンが提供される。

30

40

【0013】

本発明はさらに、他の局面では、HSVタンパク質に特異的に応答するT細胞と生物学的サンプルとの接触を包含する、生物学的サンプルからHSV感染細胞を除去する方法を提供し、ここで、接触工程は、タンパク質を発現する細胞のサンプルからの除去を可能にするために十分な条件下および時間実施される。

【0014】

50

関連した局面では、上記のように処理した生物学的サンプルの患者への投与を包含する、患者においてH S V感染の進行を阻害する方法が提供される。本発明のさらなる局面では、患者においてH S V感染を検出するための方法および診断キットが提供される。一つの実施形態では、その方法は、（a）生物学的サンプルを本明細書に開示したポリペプチドまたは融合タンパク質の少なくとも一つと接触させる工程；および（b）ポリペプチドまたは融合タンパク質に結合する結合物質の存在をサンプル中で検出し、それによって、生物学的サンプル中でH S V感染を検出する工程を包含する。適切な生物学的サンプルとしては、全血、痰、血清、血漿、唾液、脳脊髄液および尿が挙げられる。一つの実施形態では、診断キットは、本明細書中に開示された一つ以上のポリペプチドまたは融合タンパク質を、検出試薬と組み合わせて含む。なお別の実施形態では、診断キットは、本発明のポリペプチドと結合するモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体のいずれかを含む。

10

【0015】

本発明はまた、（a）患者から生物学的サンプルを入手する工程；（b）ポリメラーゼ連鎖反応で、少なくとも二つのオリゴヌクレオチドプライマー（少なくとも一つは、本明細書中に開示されたポリヌクレオチド配列に特異的なオリゴヌクレオチドプライマー）とサンプルを接触させる工程；および（c）オリゴヌクレオチドプライマーの存在下で増幅するポリヌクレオチド配列をサンプル中で検出する工程を包含する、H S V感染検出のための方法を提供する。一つの実施形態では、オリゴヌクレオチドプライマーは、本明細書中に開示されたペプチドのポリヌクレオチド配列またはそれにハイブリダイズする配列の約10個の連続するヌクレオチドを含む。

20

【0016】

さらなる局面では、本発明は、（a）患者から生物学的サンプルを入手する工程；（b）本明細書中に開示されたポリヌクレオチド配列に特異的なオリゴヌクレオチドプローブとサンプルを接触させる工程および（c）オリゴヌクレオチドプローブにハイブリダイズするポリヌクレオチド配列をサンプル中で検出する工程を包含する、患者においてH S V感染を検出するための方法を提供する。一つの実施形態では、オリゴヌクレオチドプローブは、本明細書中に開示されたポリヌクレオチド配列の少なくとも約15個の連続するヌクレオチドまたはそれにハイブリダイズする配列を含む。

30

【0017】

本発明のこれらの局面および他の局面は、以下の詳細な説明を参照することによって、明らかになる。本明細書中に開示された全ての参考文献は、それぞれが、個々に援用されるように、本明細書中でその全てが参考として援用される。

【0018】

（いくつかの配列識別名の簡単な説明）

配列番号1は、H S V 2 I _ U L 3 9 f r a g H 1 2 A 1 2と名付けられた単離されたクロンのポリヌクレオチド配列を示し、

配列番号2は、配列番号1のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（H 1 2 A 1 2 o r f 1 . p r oと名付けられた）を示し；

配列番号3は、全長H S V - 2 _ U L 3 9 タンパク質のアミノ酸配列を示し；

40

配列番号4は、H S V 2 I I _ U S 8 A f r a g D 6 . B _ B 1 1 _ T 7 T r c . s e qと名付けられた単離されたクロンのポリヌクレオチド配列を示し；

配列番号5は、配列番号4のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（D 6 B o r f 1 . p r oと名付けられた）を示し；

配列番号6は、配列番号4のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（D 6 B o r f 2 . p r oと名付けられた）を示し；

配列番号7は、全長H S V - 2 _ U S 8 A タンパク質のアミノ酸配列を示し；

配列番号8は、H S V 2 I I _ U S 4 f r a g F 1 0 B 3 _ T 7 T r c . s e qと名付けられた単離されたクロンのポリヌクレオチド配列を示し；

配列番号9は、H S V 2 I I _ U S 3 f r a g F 1 0 B 3 _ T 7 P . s e qと名付けら

50

れた単離されたクローンのポリヌクレオチド配列を示し；

配列番号10は、配列番号8のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（F10B3or f2. proと名付けられた）を示し；

配列番号11は、配列番号9のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（8F10B3or f1. proと名付けられた）を示し；

配列番号12は、全長HSV-2 UL3タンパク質のアミノ酸配列を示し；

配列番号13は、HSV2II__UL46 frag F11F5__T7Trc. seqと名付けられた単離されたクローンのポリヌクレオチド配列を示し；

配列番号14は、配列番号13のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（F11F5or f1. proと名付けられた）を示し；

10

配列番号15は、全長HSV-2 UL46タンパク質のアミノ酸配列を示し；

配列番号16は、HSV2II__UL27 frag H2C7__T7Trc. seqと名付けられた単離されたクローンのポリヌクレオチド配列を示し；

配列番号17は、配列番号16のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（H2C7or f1. proと名付けられた）を示し；

配列番号18は、全長HSV-2 UL27タンパク質のアミノ酸配列を示し；

配列番号19は、HSV2II__UL18 frag F10A1__rc. seqと名付けられた単離されたクローンのポリヌクレオチド配列を示し；

配列番号20は、配列番号19のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（F10A1or f3. proと名付けられた）を示し；

20

配列番号21は、配列番号19のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（F10A1or f2. proと名付けられた）を示し；

配列番号22は、配列番号19のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（F10A1or f1. proと名付けられた）を示し；

配列番号23は、全長HSV-2 UL18タンパク質のアミノ酸配列を示し；

配列番号24は、HSV2II__UL15 frag F10A12__rc. seqと名付けられた単離されたクローンのポリヌクレオチド配列を示し；

配列番号25は、配列番号24のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（F10A12or f1. proと名付けられた）を示し；

配列番号26は、全長HSV-2 UL15タンパク質のアミノ酸配列を示し；

30

配列番号27は、HSVII UL46遺伝子の免疫原性部分に由来する15マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し；

配列番号28は、HSVII UL46遺伝子の免疫原性部分に由来する15マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し；

配列番号29は、HSVII UL46遺伝子の免疫原性部分に由来する15マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し；

配列番号30は、HSVII UL46遺伝子の免疫原性部分に由来する15マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し；

配列番号31は、HSVII UL46遺伝子の免疫原性部分に由来する15マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し；

40

配列番号32は、HSVII UL18遺伝子の免疫原性部分に由来する15マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し；

配列番号33は、HSVII UL18遺伝子の免疫原性部分に由来する15マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し；

配列番号34は、RL2__E9A4__5__consensus. seqと名付けられた単離されたクローンのヌクレオチド配列を示し；

配列番号35は、全長HSV-2 RL2遺伝子のヌクレオチド配列を示し；

配列番号36は、UL23__22__C12A12__consensus. seqと名付けられた単離されたクローンのヌクレオチド配列を示し；

配列番号37は、全長HSV-2 UL23タンパク質のヌクレオチド配列を示し；

50

- 配列番号 38 は、全長 H S V - 2 U L 2 2 タンパク質のヌクレオチド配列を示し；
- 配列番号 39 は、配列番号 37 のポリヌクレオチドによってコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（H S V 2 _ U L 2 3 と名付けられた）を示し；
- 配列番号 40 は、配列番号 36 のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（H S V 2 _ U L 2 3 と名付けられた）を示し；
- 配列番号 41 は、配列番号 36 のポリヌクレオチド内にコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（H S V 2 _ U L 2 2 と名付けられた）を示し；
- 配列番号 42 は、H S V I I U L 2 3 遺伝子の免疫原性部分に由来する 15 マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し；
- 配列番号 43 は、H S V I I U L 2 3 遺伝子の免疫原性部分に由来する 15 マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し； 10
- 配列番号 44 は、H S V I I U L 2 3 遺伝子の免疫原性部分に由来する 15 マーのポリペプチドのアミノ酸配列を示し；
- 配列番号 45 は、配列番号 38 のポリヌクレオチドによってコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（H S V 2 _ U L 2 2 と名付けられた）を示し；
- 配列番号 46 は、配列番号 34 のポリヌクレオチドによってコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（R L 2 _ E 9 A 4 _ 5 _ c o n s e n s u s . s e q と名付けられた）を示し；
- 配列番号 47 は、配列番号 35 のポリヌクレオチドによってコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（H S V 2 _ R L 2 と名付けられた）を示し； 20
- 配列番号 48 は、G 1 0 _ U L 3 7 c o n s e n s u s . s e q と名付けられた単離されたクロンのヌクレオチド配列を示し；
- 配列番号 49 は、全長 H S V - 2 U L 3 7 遺伝子のヌクレオチド配列を示し；
- 配列番号 50 は、配列番号 48 のポリヌクレオチドによってコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（H S V 2 _ U L 3 7 と名付けられた）を示し；
- 配列番号 51 は、配列番号 49 のポリヌクレオチドによってコードされるオープンリーディングフレームのアミノ酸配列（H S V 2 _ U L 3 7 と名付けられた）を示し；
- 配列番号 52 は、クローン U L 4 6 f r a g F 1 1 F 5 の挿入物に由来する D N A 配列を示し；
- 配列番号 53 は、クローン G 1 0 の挿入物に由来する D N A 配列を示し； 30
- 配列番号 54 は、クローン U L 4 6 f r a g F 1 1 F 5 の挿入物に由来するアミノ酸配列を示し；
- 配列番号 55 は、クローン G 1 0 の挿入物に由来するアミノ酸配列を示し；
- 配列番号 56 は、H S V - 2 遺伝子 U L 1 5 のペプチド # 2 3 のアミノ酸配列（アミノ酸 6 8 8 ~ 7 2 2）であり；
- 配列番号 57 は、H S V - 2 遺伝子 U L 1 5 のペプチド # 3 0 のアミノ酸配列（アミノ酸 7 1 6 ~ 7 3 0）であり；
- 配列番号 58 は、H S V - 2 遺伝子 U L 2 3 のペプチド # 7 のアミノ酸配列（アミノ酸 2 6 5 ~ 2 7 9）であり；
- 配列番号 59 は、H S V - 2 遺伝子 U L 4 6 のペプチド # 2 のアミノ酸配列（アミノ酸 6 2 1 ~ 6 3 5）であり； 40
- 配列番号 60 は、H S V - 2 遺伝子 U L 4 6 のペプチド # 8 のアミノ酸配列（アミノ酸 6 4 5 ~ 6 5 9）であり；
- 配列番号 61 は、H S V - 2 遺伝子 U L 4 6 のペプチド # 9 のアミノ酸配列（アミノ酸 6 4 9 ~ 6 6 3）であり；
- 配列番号 62 は、H S V - 2 遺伝子 U L 4 6 のペプチド # 1 1 のアミノ酸配列（アミノ酸 6 5 7 ~ 6 7 1）であり；
- 配列番号 63 は、H S V - 2 遺伝子 U S 3 のペプチド # 3 3 のアミノ酸配列（アミノ酸 2 6 2 ~ 2 7 6）であり；
- 配列番号 64 は、H S V - 2 遺伝子 U S 8 A のペプチド # 5 のアミノ酸配列（アミノ酸 50

99～113)である。

【0019】

配列番号65は、全長HSV-2 UL39タンパク質のポリヌクレオチド配列を示す。

【0020】

配列番号66は、クローン39によって認識される1F4、1G2および3G11をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するUL39の部分的ポリヌクレオチド配列を示す。

【0021】

配列番号67は、クローン39によって認識される2C4をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するUL39の部分的ポリヌクレオチド配列を示す。 10

【0022】

配列番号68は、クローン47によって認識される3H6、3F12および4B2をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するICP0の部分的ポリヌクレオチド配列の5'末端を示す。

【0023】

配列番号69は、クローン47によって認識される3H6、3F12および4B2をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するICP0の部分的ポリヌクレオチド配列の3'末端を示す。

【0024】

配列番号70は、クローン47によって認識される3A1をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するICP0の部分的ポリヌクレオチド配列の5'末端を示す。 20

【0025】

配列番号71は、クローン47によって認識される3A1をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するICP0の部分的ポリヌクレオチド配列の3'末端を示す。

【0026】

配列番号72は、クローン47によって認識される2B2をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するICP0の部分的ポリヌクレオチド配列の5'末端を示す。

【0027】

配列番号73は、クローン47によって認識される2B2をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するICP0の部分的ポリヌクレオチド配列の3'末端を示す。 30

【0028】

配列番号74は、クローン39によって認識される1F4、1G2および3G11をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するUL39の部分的アミノ酸配列を示す。

【0029】

配列番号75は、クローン39によって認識される2C4をプールするHSV-2-I I Iライブラリーに由来するUL39の部分的アミノ酸配列を示す。

【0030】

配列番号76は、HSV-2遺伝子UL19の全長DNA配列を示す。 40

【0031】

配列番号77は、ワクシニアウイルスシャトルプラスミド、pSC11のDNA配列を示す。

【0032】

配列番号78は、HSV-2遺伝子、UL47の全長DNA配列を示す。

【0033】

配列番号79は、HSV-2遺伝子、UL50の全長DNA配列を示す。

【0034】

配列番号80は、ヒトユビキチン遺伝子のDNA配列を示す。

【0035】

配列番号 81 は、H S V - 2 遺伝子、U L 4 9 の全長 D N A 配列を示す。

【 0 0 3 6 】

配列番号 82 は、H S V 遺伝子、U L 5 0 のコード領域に対応する D N A 配列を示す。

【 0 0 3 7 】

配列番号 83 は、H S V 遺伝子、U L 4 9 のコード領域に対応する D N A 配列を示す。

【 0 0 3 8 】

配列番号 84 は、H S V 遺伝子、U L 1 9 のコード領域に対応する D N A 配列を示す。

【 0 0 3 9 】

配列番号 85 は、H S V 遺伝子、U L 2 1 のコード領域に対応する D N A 配列を示す。

【 0 0 4 0 】

配列番号 86 は、T r x 2 融合配列を有する H S V - 2 U L 4 7 遺伝子のコード領域に対応する D N A 配列を示す。

【 0 0 4 1 】

配列番号 87 は、H S V 遺伝子、U L 4 7 のコード領域に対応する D N A 配列を示す。

【 0 0 4 2 】

配列番号 88 は、H S V 遺伝子、U L 4 7 C フラグメントのコード領域に対応する D N A 配列を示す。

【 0 0 4 3 】

配列番号 89 は、H S V 遺伝子、U L 3 9 のコード領域に対応する D N A 配列を示す。

【 0 0 4 4 】

配列番号 90 は、H i s タグを有する U L 3 9 タンパク質に対応するアミノ酸配列を示す。

【 0 0 4 5 】

配列番号 91 は、H i s タグを有する U L 2 1 タンパク質に対応するアミノ酸配列を示す。

【 0 0 4 6 】

配列番号 92 は、T r x タグおよび 2 ヒスタジントグと融合した U L 4 7 タンパク質に対応するアミノ酸配列を示す。

【 0 0 4 7 】

配列番号 93 は、H i s タグを有する U L 4 7 C フラグメントに対応するアミノ酸配列を示す。

【 0 0 4 8 】

配列番号 94 は、H i s タグを有する U L 4 7 タンパク質に対応するアミノ酸配列を示す。

【 0 0 4 9 】

配列番号 95 は、H i s タグを有する U L 1 9 タンパク質に対応するアミノ酸配列を示す。

【 0 0 5 0 】

配列番号 96 は、H i s タグを有する U L 5 0 タンパク質に対応するアミノ酸配列を示す。

【 0 0 5 1 】

配列番号 97 は、H i s タグを有する U L 4 9 タンパク質に対応するアミノ酸配列を示す。

【 0 0 5 2 】

配列番号 98 は、U L 2 1 の増幅に使用されるセンスプライマー P D M - 6 0 2 についてのプライマー配列を示す。

【 0 0 5 3 】

配列番号 99 は、U L 2 1 の増幅に使用される逆方向プライマー P D M - 6 0 3 についてのプライマー配列を示す。

【 0 0 5 4 】

10

20

30

40

50

配列番号 100 は、UL39 の増幅に使用されるセンスプライマー PDM-466 についてのプライマー配列を示す。

【0055】

配列番号 101 は、UL39 の増幅に使用される逆方向プライマー PDM-467 についてのプライマー配列を示す。

【0056】

配列番号 102 は、UL49 の増幅に使用されるセンスプライマー PDM-714 についてのプライマー配列を示す。

【0057】

配列番号 103 は、UL49 の増幅に使用される逆方向プライマー PDM-715 についてのプライマー配列を示す。 10

【0058】

配列番号 104 は、UL50 の増幅に使用されるセンスプライマー PDM-458 についてのプライマー配列を示す。

【0059】

配列番号 105 は、UL50 の増幅に使用される逆方向プライマー PDM-459 についてのプライマー配列を示す。

【0060】

配列番号 106 は、UL19 の増幅に使用されるセンスプライマー PDM-453 についてのプライマー配列を示す。 20

【0061】

配列番号 107 は、UL19 の増幅に使用される逆方向プライマー PDM-457 についてのプライマー配列を示す。

【0062】

配列番号 108 は、UL47 の増幅に使用されるセンスプライマー PDM-631 についてのプライマー配列を示す。

【0063】

配列番号 109 は、UL47 の増幅に使用される逆方向プライマー PDM-632 についてのプライマー配列を示す。

【0064】

配列番号 110 は、UL47A の増幅に使用されるセンスプライマー PDM-631 についてのプライマー配列を示す。 30

【0065】

配列番号 111 は、UL47A の増幅に使用される逆方向プライマー PDM-645 についてのプライマー配列を示す。

【0066】

配列番号 112 は、UL47B の増幅に使用されるセンスプライマー PDM-646 についてのプライマー配列を示す。

【0067】

配列番号 113 は、UL47B の増幅に使用される逆方向プライマー PDM-632 についてのプライマー配列を示す。 40

【0068】

配列番号 114 は、UL47C の増幅に使用されるセンスプライマー PDM-631 についてのプライマー配列を示す。

【0069】

配列番号 115 は、UL47C の増幅に使用される逆方向プライマー PDM-739 についてのプライマー配列を示す。

【0070】

配列番号 116 は、UL47D の増幅に使用されるセンスプライマー PDM-740 についてのプライマー配列を示す。 50

【0071】

配列番号117は、UL47Dの増幅に使用される逆方向プライマーPDM-632についてのプライマー配列を示す。

【0072】

配列番号118は、HSV-2遺伝子US8の新規のDNA配列を示す。

【0073】

配列番号119は、HSV-2のHG52株に由来するHSV-2遺伝子US8の公開されたDNA配列を示す。

【0074】

配列番号120は、配列番号118にコードされるアミノ酸配列を示す。

10

【0075】

配列番号121は、配列番号119にコードされるアミノ酸配列を示す。

【0076】

配列番号122は、HSV-2遺伝子UL47に由来するペプチド85 (p85)、CD8+ペプチドの配列を示す。

【0077】

配列番号123は、HSV-2遺伝子UL47に由来するペプチド89 (p89)、CD8+ペプチドの配列を示す。

【0078】

配列番号124は、HSV-2遺伝子UL47に由来するペプチド98/99 (p98/99)、CD8+ペプチドの配列を示す。

20

【0079】

配列番号125は、HSV-2遺伝子UL47に由来するペプチド105 (p105)、CD8+ペプチドの配列を示す。

【0080】

配列番号126は、HSV-2遺伝子UL47に由来するペプチド112 (p112)、CD8+ペプチドの配列を示す。

【0081】

配列番号127は、HSV-2タンパク質UL15に由来するペプチド#23 (アミノ酸688~702)の配列を示す。

30

【0082】

配列番号128は、HSV-2タンパク質UL15に由来するペプチド#30 (アミノ酸716~730)の配列を示す。

【0083】

配列番号129は、HSV-2タンパク質UL23に由来するペプチド#7 (アミノ酸265~272)の配列を示す。

【0084】

配列番号130は、HSV-2タンパク質UL46に由来するペプチド#2 (アミノ酸621~635)の配列を示す。

【0085】

配列番号131は、HSV-2タンパク質UL46に由来するペプチド#8 (アミノ酸645~659)の配列を示す。

40

【0086】

配列番号132は、HSV-2タンパク質UL46に由来するペプチド#9 (アミノ酸649~663)の配列を示す。

【0087】

配列番号133は、HSV-2タンパク質UL46に由来するペプチド#11 (アミノ酸657~671)の配列を示す。

【0088】

配列番号134は、HSV-2タンパク質UL47に由来するペプチド#86 (アミノ

50

酸 3 4 1 ~ 3 5 5) の配列を示す。

【0089】

配列番号 1 3 5 は、H S V - 2 タンパク質 U L 4 9 に由来するペプチド # 6 (アミノ酸 2 1 ~ 3 5) の配列を示す。

【0090】

配列番号 1 3 6 は、H S V - 2 タンパク質 U L 4 9 に由来するペプチド # 1 2 (アミノ酸 4 5 ~ 5 9) の配列を示す。

【0091】

配列番号 1 3 7 は、H S V - 2 タンパク質 U L 4 9 に由来するペプチド # 1 3 (アミノ酸 4 9 ~ 6 3) の配列を示す。

【0092】

配列番号 1 3 8 は、H S V - 2 タンパク質 U L 4 9 に由来するペプチド # 4 9 (アミノ酸 1 9 3 ~ 2 0 8) の配列を示す。

【0093】

配列番号 1 3 9 は、H S V - 2 タンパク質 U S 3 に由来するペプチド # 3 3 (アミノ酸 2 6 2 ~ 2 7 6) の配列を示す。

【0094】

配列番号 1 4 0 は、H S V - 2 タンパク質 U S 8 A に由来するペプチド # 5 (アミノ酸 9 9 ~ 1 1 3) の配列を示す。

【0095】

配列番号 1 4 1 は、クローン F 1 0 B 3 に対応する全長挿入 D N A 配列を示す。

【0096】

配列番号 1 4 2 は、クローン F 1 0 B 3 に対応する全長挿入アミノ酸配列を示す。

【0097】

配列番号 1 4 3 は、H S V - 2 タンパク質 U S 4 に対するアミノ酸配列を示す。

【0098】

配列番号 1 4 4 は、H S V - 2 タンパク質 U L 2 1 に対する D N A 配列を示す。

【0099】

配列番号 1 4 5 は、H S V - 2 タンパク質 U L 5 0 に対する D N A 配列を示す。

【0100】

配列番号 1 4 6 は、H S V - 2 タンパク質 U S 3 に対する D N A 配列を示す。

【0101】

配列番号 1 4 7 は、H S V - 2 タンパク質 U L 5 4 に対する D N A 配列を示す。

【0102】

配列番号 1 4 8 は、H S V - 2 タンパク質 U S 8 に対する D N A 配列を示す。

【0103】

配列番号 1 4 9 は、H S V - 2 タンパク質 U L 1 9 に対する D N A 配列を示す。

【0104】

配列番号 1 5 0 は、H S V - 2 タンパク質 U L 4 6 に対する D N A 配列を示す。

【0105】

配列番号 1 5 1 は、H S V - 2 タンパク質 U L 1 8 に対する D N A 配列を示す。

【0106】

配列番号 1 5 2 は、H S V - 2 タンパク質 R L 2 に対する D N A 配列を示す。

【0107】

配列番号 1 5 3 は、H S V - 2 タンパク質 U L 5 0 に対するアミノ酸配列を示す。

【0108】

配列番号 1 5 4 は、H S V - 2 タンパク質 U L 2 1 に対するアミノ酸配列を示す。

【0109】

配列番号 1 5 5 は、H S V - 2 タンパク質 U S 3 に対するアミノ酸配列を示す。

【0110】

10

20

30

40

50

配列番号 1 5 6 は、H S V-2 タンパク質 U L 5 4 に対するアミノ酸配列を示す。

【0 1 1 1】

配列番号 1 5 7 は、H S V-2 タンパク質 U S 8 に対するアミノ酸配列を示す。

【0 1 1 2】

配列番号 1 5 8 は、H S V-2 タンパク質 U L 1 9 に対するアミノ酸配列を示す。

【0 1 1 3】

配列番号 1 5 9 は、H S V-2 タンパク質 U L 4 6 に対するアミノ酸配列を示す。

【0 1 1 4】

配列番号 1 6 0 は、H S V-2 タンパク質 U L 1 8 に対するアミノ酸配列を示す。

【0 1 1 5】

配列番号 1 6 1 は、H S V-2 タンパク質 R L 2 に対するアミノ酸配列を示す。

【0 1 1 6】

配列番号 1 6 2 は、H S V-2 タンパク質 R L 2 に由来するペプチド # 4 3 (アミノ酸 2 1 1 ~ 2 2 5) の配列を示す。

【0 1 1 7】

配列番号 1 6 3 は、H S V-2 タンパク質 U L 4 6 に由来するペプチド # 4 1 (アミノ酸 2 0 1 ~ 2 1 5) の配列を示す。

【0 1 1 8】

配列番号 1 6 4 は、H S V-2 タンパク質 U L 4 6 に由来するペプチド # 5 0 (アミノ酸 2 4 6 ~ 2 6 0) の配列を示す。

【0 1 1 9】

配列番号 1 6 5 は、H S V-2 タンパク質 U L 4 6 に由来するペプチド # 5 1 (アミノ酸 2 5 1 ~ 2 6 5) の配列を示す。

【0 1 2 0】

配列番号 1 6 6 は、H S V-2 タンパク質 U L 4 6 に由来するペプチド # 6 0 (アミノ酸 2 9 6 ~ 3 1 0) の配列を示す。

【0 1 2 1】

配列番号 1 6 7 は、H S V-2 タンパク質 U S 8 に由来するペプチド # 7 4 (アミノ酸 3 6 6 ~ 3 8 0) の配列を示す。

【0 1 2 2】

配列番号 1 6 8 は、H S V-2 タンパク質 U L 1 9 に由来するペプチド # 1 0 2 (アミノ酸 5 0 6 ~ 5 2 0) の配列を示す。

【0 1 2 3】

配列番号 1 6 9 は、H S V-2 タンパク質 U L 1 9 に由来するペプチド # 1 0 3 (アミノ酸 5 1 1 ~ 5 2 5) の配列を示す。

【0 1 2 4】

配列番号 1 7 0 は、H S V-2 タンパク質 U L 1 9 に由来するペプチド # 7 4 (アミノ酸 3 6 6 ~ 3 8 0) の配列を示す。

【0 1 2 5】

配列番号 1 7 1 は、H S V-2 タンパク質 U L 1 9 に由来するペプチド # 7 5 (アミノ酸 3 7 1 ~ 3 8 5) の配列を示す。

【0 1 2 6】

配列番号 1 7 2 は、H S V-2 タンパク質 U L 1 8 に由来するペプチド # 1 7 (アミノ酸 6 5 ~ 7 9) の配列を示す。

【0 1 2 7】

配列番号 1 7 3 は、H S V-2 タンパク質 U L 1 8 に由来するペプチド # 1 8 (アミノ酸 6 9 ~ 8 3) の配列を示す。

【0 1 2 8】

配列番号 1 7 4 は、H S V-2 タンパク質 U L 5 0 に由来するペプチド # 1 6 (アミノ酸 7 6 ~ 9 0) の配列を示す。

10

20

30

40

50

【0129】

配列番号175は、HSV-2タンパク質UL50に由来するペプチド#23（アミノ酸111～125）の配列を示す。

【0130】

配列番号176は、HSV-2タンパク質UL50に由来するペプチド#49（アミノ酸241～255）の配列を示す。

【0131】

配列番号177は、ICP0（アミノ酸215～223）に対する9マーのペプチドの配列を示す。

【0132】

配列番号178は、UL46（アミノ酸251～260）に対する10マーのペプチドの配列を示す。

【0133】

配列番号179は、HSV-2のHG52株に由来するUS4のDNA配列を示す。

【0134】

配列番号180は、UL47 Fコード領域に対するDNA配列を示す。

【0135】

配列番号181は、UL47 Fコード領域に対するアミノ酸配列を示す。

【0136】

配列番号182は、UL47 Fの増幅に使用されるプライマーCBH-002に対する配列を示す。

【0137】

配列番号183は、UL47 Fの増幅に使用されるプライマーPDM-632に対する配列を示す。

【0138】

配列番号184は、HSV-2オープンリーディングフレーム、UL18に対応する全長DNA配列を示す。

【0139】

配列番号185は、HSV-2オープンリーディングフレーム、LAT-ORF-1に対応する全長DNA配列を示す。

【0140】

配列番号186は、HSV-2オープンリーディングフレーム、UL48に対応する全長DNA配列を示す。

【0141】

配列番号187は、HSV-2オープンリーディングフレーム、UL41に対応する全長DNA配列を示す。

【0142】

配列番号188は、HSV-2オープンリーディングフレーム、UL39に対応する全長DNA配列を示す。

【0143】

配列番号189は、HSV-2オープンリーディングフレーム、UL37に対応する全長DNA配列を示す。

【0144】

配列番号190は、HSV-2オープンリーディングフレーム、UL36に対応する全長DNA配列を示す。

【0145】

配列番号191は、HSV-2オープンリーディングフレーム、UL29に対応する全長DNA配列を示す。

【0146】

配列番号192は、HSV-2オープンリーディングフレーム、UL25に対応する全

10

20

30

40

50

長 D N A 配列を示す。

【0147】

配列番号193は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、I C P 4 に対応する全長 D N A 配列を示す。

【0148】

配列番号194は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、I C P 2 2 に対応する全長 D N A 配列を示す。

【0149】

配列番号195は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、U L 1 8 に対応する全長アミノ酸配列を示す。

10

【0150】

配列番号196は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、I C P 2 2 に対応する全長アミノ酸配列を示す。

【0151】

配列番号197は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、I C P 4 に対応する全長 D N A 配列を示す。

【0152】

配列番号198は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、L A T - O R F - 1 に対応する全長 D N A 配列を示す。

【0153】

20

配列番号199は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、U L 2 5 に対応する全長 D N A 配列を示す。

【0154】

配列番号200は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、U L 2 9 に対応する全長 D N A 配列を示す。

【0155】

配列番号201は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、U L 3 6 に対応する全長 D N A 配列を示す。

【0156】

配列番号202は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、U L 3 7 に対応する全長 D N A 配列を示す。

30

【0157】

配列番号203は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、U L 3 9 に対応する全長 D N A 配列を示す。

【0158】

配列番号204は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、U L 4 1 に対応する全長 D N A 配列を示す。

【0159】

配列番号205は、H S V - 2 オープンリーディングフレーム、U L 4 8 に対応する全長 D N A 配列を示す。

40

【0160】

配列番号206は、E . c o l i 発現クローニングライブラリー挿入部分1 / F 3 および1 / A 7 に由来する D N A 配列を示す。

【0161】

配列番号207は、E . c o l i 発現クローニングライブラリー挿入部分1 / H 6 に由来する D N A 配列を示す。

【0162】

配列番号208は、E . c o l i 発現クローニングライブラリー挿入部分3 / C 1 に由来する D N A 配列を示す。

【0163】

50

配列番号 209 は、挿入部分 1 / F 3、1 / A 7、1 / H 6 および 3 / C 1 に共通の DNA 配列を示す。

【0164】

配列番号 210 は、HSV-2 株 HG 52 に由来する UL 19 遺伝子に対する全長 DNA 肺配列を示す。

【0165】

配列番号 211 は、配列番号 209 によってコードされるアミノ酸配列を示す。

【0166】

配列番号 212 は、HSV-2 株 HG 52 に由来する UL 19 遺伝子に対する全長アミノ酸配列を示す。

10

【0167】

配列番号 213 は、臨床的単離体 RW 1874 に由来する US 8 遺伝子に対する全長 DNA 配列を示す。

【0168】

配列番号 214 は、臨床的単離体 HV 5101 に由来する US 8 遺伝子に対する全長 DNA 配列を示す。

【0169】

配列番号 215 は、臨床的単離体 RW 1874 に由来する US 8 遺伝子に対する全長アミノ酸配列を示す。

【0170】

配列番号 216 は、臨床的単離体 HV 5101 に由来する US 8 遺伝子に対する全長アミノ酸配列を示す。

20

【0171】

配列番号 217 は、クローン HH 6 D 6 __ B 6 に由来する挿入部分に対応する DNA 配列を示す。

【0172】

配列番号 218 は、HSV-2 株 HG 52 に由来する UL 21 遺伝子に対する DNA 配列を示す。

【0173】

配列番号 219 は、クローン HH 20 C 1 2 __ E 1 の第一挿入部分に対応する DNA 配列を示す。

30

【0174】

配列番号 220 は、クローン HH 20 C 1 2 __ E 1 の第二挿入部分に対応する DNA 配列を示す。

【0175】

配列番号 221 は、HSV-2 株 HG 52 に由来する UL 29 遺伝子に対する DNA 配列を示す。

【0176】

配列番号 222 は、クローン HH 22 F 7 __ A 7 に由来する挿入部分に対応する DNA 配列を示す。

40

【0177】

配列番号 223 は、クローン HH 22 4 / E 8 __ C 8 に由来する挿入部分に対応する DNA 配列を示す。

【0178】

配列番号 224 は、HSV-2 株 HG 52 に由来する UL 46 遺伝子に対する DNA 配列を示す。

【0179】

配列番号 225 は、クローン HH 24 G 6 __ H 1 1 に由来する挿入部分に対応する DNA 配列を示す。

【0180】

50

配列番号 2 2 6 は、H S V - 2 株 H G 5 2 に由来する U L 4 7 遺伝子に対する D N A 配列を示す。

【 0 1 8 1 】

配列番号 2 2 7 は、クローン H H 6 (D 6 B 6 : 配列番号 2 1 7) に由来する挿入部分にコードされるタンパク質配列を示す。

【 0 1 8 2 】

配列番号 2 2 8 は、H S V - 2 の H G 5 2 株に由来する U L 2 1 に対する全長アミノ酸配列を示す。

【 0 1 8 3 】

配列番号 2 2 9 は、2 8 1 ~ 3 0 0 アミノ酸に及ぶ U L 2 1 T 細胞エピトープのアミノ酸配列を示す。 10

【 0 1 8 4 】

配列番号 2 3 0 は、クローン H H 2 0 に由来する挿入部分 1 C 1 2 _ E 1 にコードされるアミノ酸配列を示す。

【 0 1 8 5 】

配列番号 2 3 1 は、クローン H H 2 0 に由来する挿入部分 2 E 9 _ D 1 1 にコードされるアミノ酸配列を示す。

【 0 1 8 6 】

配列番号 2 3 2 は、H S V - 2 、 H G 5 2 株タンパク質 U L 2 9 に対する全長アミノ酸配列を示す。 20

【 0 1 8 7 】

配列番号 2 3 3 は、挿入部分 F 7 _ A 1 、クローン H H 2 2 に由来するアミノ酸配列を示す。

【 0 1 8 8 】

配列番号 2 3 4 は、挿入部分 4 / E 8 _ C 8 、クローン H H 2 2 に由来するアミノ酸配列を示す。

【 0 1 8 9 】

配列番号 2 3 5 は、H S V - 2 の H G 5 2 株に由来する U L 4 6 タンパク質に対する全長アミノ酸配列を示す。

【 0 1 9 0 】

配列番号 2 3 6 は、6 2 1 ~ 6 4 9 アミノ酸に及ぶ U L 4 6 に由来する反応性 T 細胞エピトープのアミノ酸配列を示す。 30

【 0 1 9 1 】

配列番号 2 3 7 は、クローン H H 2 4 G 6 _ H 1 1 に由来する挿入部分によってコードされるアミノ酸配列を示す。

【 0 1 9 2 】

配列番号 2 3 8 は、H S V - 2 遺伝子 U L 4 7 に対する全長アミノ酸配列を示す。

【 0 1 9 3 】

配列番号 2 3 9 は、アミノ酸 1 3 7 ~ 1 5 5 を貫通する U L 4 7 に由来する反応性 T 細胞エピトープのアミノ酸配列を示す。 40

【 0 1 9 4 】

配列番号 2 4 0 は、クローン挿入部分 T M 1 3 および T M 5 8 F 5 _ G 1 に対応する D N A 配列を示す。

【 0 1 9 5 】

配列番号 2 4 1 は、クローン挿入部分 T M 1 3 および T M 5 8 F 5 _ G 1 によってコードされるアミノ酸配列を示す。

【 0 1 9 6 】

配列番号 2 4 2 は、H S V - 2 遺伝子 U L 5 4 に対応する全長 D N A 酸配列を示す。

【 0 1 9 7 】

配列番号 2 4 3 は、H S V - 2 の H G 5 2 株に由来する U L 5 4 (I C P 2 7) に対応 50

する全長アミノ酸配列を示す。

【0198】

配列番号244は、挿入部分TM39、H11__C3に対応するDNA配列を示す。

【0199】

配列番号245は、HSV-2株HG52に由来するUL21に対応する全長DNA配列を示す。

【0200】

配列番号246は、HSV-2株HG52に由来するUL22に対応する全長DNA配列を示す。

【0201】

配列番号247は、HSV-2株HG52に由来するUL36に対応する全長DNA配列を示す。

【0202】

配列番号248は、HSV-2のHG52株に由来するUL21に対応する全長アミノ酸配列を示す。

【0203】

配列番号249は、HSV-2のHG52株に由来するUL22に対応する全長アミノ酸配列を示す。

【0204】

配列番号250は、HSV-2のHG52株に由来するUL36に対応する全長アミノ酸配列を示す。

【0205】

配列番号251は、TM51、F7__A8の挿入部分に対応するDNA配列を示す。

【0206】

配列番号252は、HSV-2株HG52に由来するUS4に対応する全長DNA配列を示す。

【0207】

配列番号253は、クローンTM51 F7__A8に対応するアミノ酸配列を示す。

【0208】

配列番号254は、HSV-2のHG52株に由来するUS4に対応する全長アミノ酸配列を示す。

【0209】

配列番号255は、ICP0のペプチド#43のアミノ酸残基211～225の配列を示す。

【0210】

配列番号256は、ICP0のペプチド#44のアミノ酸残基216～230の配列を示す。

【0211】

配列番号257は、ICP0ペプチド#43および#44の最小CD8エピトープを示す。

【0212】

配列番号258は、ICP0のペプチド#89のアミノ酸残基440～454の配列を示す。

【0213】

配列番号259は、ICP0のペプチド#82のアミノ酸残基405～419の配列を示す。

【0214】

配列番号260は、ICP0のペプチド#79のアミノ酸残基390～404の配列を示す。

【0215】

10

20

30

40

50

配列番号 261 は、UL47 のペプチド #98 のアミノ酸残基 389 ~ 403 の配列を示す。

【0216】

配列番号 262 は、UL47 のペプチド #99 のアミノ酸残基 393 ~ 407 の配列を示す。

【0217】

配列番号 263 は、UL47 ペプチド #98 および #99 の最小 CD8 エピトープを示す。

【0218】

配列番号 264 は、UL47 のペプチド #112 のアミノ酸残基 445 ~ 459 の配列を示す。 10

【0219】

配列番号 265 は、UL47 ペプチド #112 の推定 CD8 エピトープを示す。

【0220】

配列番号 266 は、UL47 のペプチド #4 アミノ酸残基 13 ~ 27 の配列を示す。

【0221】

配列番号 267 は、UL47 のペプチド #1 アミノ酸残基 1 ~ 15 の配列を示す。

【0222】

(発明の詳細な説明)

本明細書中および／または出願データシート中に列挙した米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は、本明細書中にその全体が参考として援用される。 20

【0223】

上に述べたように、本発明は、一般に、組成物、および組成物を製造し使用するための方法に関し、特に、HSV 感染の治療および診断における、組成物および組成物を製造し使用するための方法に関する。本明細書中に記載された特定の例示的な組成物は、HSV ポリペプチド、このポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、結合因子（例えば、抗体）、抗原提示細胞（APC）および／または免疫系細胞（例えば、T 細胞）を含む。特定の HSV タンパク質およびその免疫原性部分は、HSV 感染した患者の抗血清と検出可能な程度に反応する（免疫アッセイ（例えば、ELISA またはウェスタンブロット）内 30

【0224】

従って、本発明は、例示的なポリヌクレオチド組成物、例示的なポリペプチド組成物、前記ポリヌクレオチドおよびポリペプチド組成物の免疫原性部分、このようなポリペプチドと結合し得る抗体組成物およびこのような組成物を使用するさらなる多数の実施形態（例えば、ヒト HSV 感染の検出、診断および／または治療において組成物を使用する実施形態）を含む。

【0225】

(ポリヌクレオチド組成物)

本明細書中で使用される場合、用語「DNA セグメント」および「ポリヌクレオチド」は、特定の種の全ゲノム DNA を含まない単離された DNA 分子をいう。従って、ポリペプチドをコードする DNA セグメントは、DNA セグメントが得られる種の全ゲノム DNA から実質的に単離されたか、またはこのゲノム DNA から精製された、1 つ以上のコード配列を含む DNA セグメントをいう。DNA セグメントおよびこのようなセグメントのより小さなフラグメント、そしてまた、組換えベクター（例えば、プラスミド、コスミド、ファージミド、ファージ、ウイルスなどを含む）が、用語「DNA セグメント」および「ポリヌクレオチド」内に含まれる。 40

【0226】

当業者に理解されるように、本発明の DNA セグメントは、タンパク質、ポリペプチド、ペプチドなどを発現するか、または発現し得るように適応されたゲノム配列、ゲノム外 50

配列およびプラスミドにコードされる配列、ならびにより小さな操作された遺伝子セグメントを含み得る。このようなセグメントは、自然に単離され得るか、または人の手によって合成的に改変され得る。

【0227】

本明細書中で使用される場合、「単離された」は、ポリヌクレオチドが、実質的に他のコード配列から離れており、そしてDNAセグメントが無関係のコードDNA（例えば、大きな染色体フラグメントまたは他の機能的遺伝子あるいはポリペプチドコード領域）の大部分を含まないことを意味する。当然のことながら、これは、最初に単離され、そして人の手によってセグメントに加えられた後に遺伝子またはコード領域を除外しないDNAセグメントをいう。

10

【0228】

当業者に認識されるように、ポリヌクレオチドは、一本鎖（コードもしくはアンチセンス）または二本鎖であり得、そしてDNA分子（ゲノム、cDNAもしくは合成）またはRNA分子であり得る。RNA分子は、HnRNA分子（これはイントロンを含み、そしてDNA分子に1対1の様式で対応する）、およびmRNA分子（これは、イントロンを含まない）を含む。さらなるコード配列または非コード配列は、本発明のポリヌクレオチド内に存在し得るがその必要はなく、そしてポリヌクレオチドは、他の分子および／または支持材料に連結され得るがその必要はない。

【0229】

ポリヌクレオチドは、ネイティブの配列（すなわち、HSVタンパク質をコードする内因性配列またはその部分）を含み得るか、あるいはこのような配列の改変体、または生物学的もしくは抗原性の機能的均等物を含み得る。ポリヌクレオチド改変体は、以下にさらに記載されるように、好ましくはネイティブのHSVタンパク質と比較して、コードされたポリペプチドの免疫原性が減少しないように、1つ以上の置換、付加、欠失、および／または挿入を含み得る。コードされたポリペプチドの免疫原性の効果は、一般に、本明細書中に記載されるように評価され得る。用語「改変体」はまた、異種間の起源の相同な遺伝子を含む。

20

【0230】

ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列を比較する場合、2つの配列におけるヌクレオチドまたはアミノ酸の配列が、以下に記載されるように最大一致について整列される場合に同じときに、2つの配列が「同一」といわれる。2つの配列の間の比較は、代表的には、配列類似性の局所領域を同定および比較するために、比較ウィンドウ（comparison window）にわたって配列を比較することによって行われる。本明細書中で使用される場合、「比較ウィンドウ」は、少なくとも約20、通常は30～約75、40～約50の連続した位置のセグメントをいい、ここで、2つの配列が最適に整列された後に、配列が連続した位置の同じ数の参照配列と比較され得る。

30

【0231】

比較のための配列の最適な整列は、生命情報科学ソフトウェアのLasergeneスイート（suite）におけるMegalignプログラム（DNASTAR, Inc., Madison, WI）を使用して、デフォルトパラメーターで行われ得る。このプログラムは、以下の参考文献に記載のいくつかの整列スキームを統合する：A model of evolutionary change in proteins—Matrices for detecting distant relationships. (1978) Dayhoff, M. O. (編) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345–358; Hein J. Unified Approach to Alignment and Phylogenies, 「Method in Enzymology」Academic Press, Inc., San Diego, CA vol. 183, pp. 626–645, 1990; Higgins

40

50

, D. G. および P. M. Sharp, CABIOS 5:151-153, 1989; Myers, E. W. および W. Muller CABIOS 4:11-17, 1988; Robinson, E. D. Comb. Theor 11:105, 1971; Santou, N. および M. Nes, Mol. Biol. Evol. 4:406-425, 1987; Sneath, P. H. A. および R. R. Sokal, Numerical Taxonomy—the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA, 1973; Wilbur, W. J. および D. J. Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730, 1983。

10

【0232】

あるいは、比較のための配列の最適な整列は、Smith および Waterman, Add. APL Math 2:482, 1981 の局所同定アルゴリズムによって、Needleman および Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443, 1970 の同定整列アルゴリズムによって、Pearson および Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444, 1988 の類似性検索方法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータ化した実行 (Wisconsin Genetic Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI) における GAPP、BESTFIT、BLAST、FASTA、および TFASTA) によって、または

20

【0233】

配列同一性および配列類似性の割合を決定するために適切なアルゴリズムの1つの好ましい例は、BLAST および BLAST 2.0 アルゴリズムであり、これはそれぞれ Altschul ら, Nucl. Acids Res. 25:3389-3402, 1997 および Altschul ら, J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990 に記載される。BLAST および BLAST 2.0 は、本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドについての配列同一性の割合を決定するために、例えば、本明細書中に記載のパラメータを使用して使用され得る。BLAST 分析を行うためのソフトウェアは、生物学情報についてのナショナルセンターを通して公に利用可能である。1つの例示的な例において、累積スコアは、ヌクレオチド配列について、パラメータ M (一致する残基の対についての報酬スコア (reward score); 常に > 0) および N (ミスマッチ残基についてのペナルティスコア; 常に < 0) を使用して算出され得る。アミノ酸配列について、スコアリング行列は、累積スコアを算出するために使用され得る。各指示におけるワードヒットの拡大は、以下の場合に停止する: 累積整列スコアが、その最大到達値から量 X だけ低下した場合; 累積スコアが、1 以上の負のスコアの残基整列の累積に起因してゼロ以下になった場合; またはいずれかの配列の末端に到達した場合。この BLAST アルゴリズムパラメーター W、T および X は、整列の感度および速度を決定する。BLASTN プログラム (ヌクレオチド配列について) は、ワード長さ (W) 11、および期待値 (E) 10 をデフォルトとして使用し、そして BLOSUM62 スコアリング行列 (Henikoff および Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915, 1989 を参照のこと) は、50 の (B)、期待値 (E) 10、M = 5、N = -4、および両方の鎖の比較を整列する。

30

40

【0234】

好ましくは、「配列同一性のパーセンテージ」は、少なくとも 20 位置の比較ウィンドウにわたる 2 つの最適に整列した配列を比較することによって決定され、ここで比較ウィンドウ中のポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列の部分は、参照配列 (これは、付加または欠失を含まない) と比較して、2 つの配列の最適な整列について 20 パーセント以下、通常は 5 ~ 15 パーセント、または 10 ~ 12 パーセントの付加または欠失 (すなわち、ギャップ) を含み得る。このパーセンテージは、両方の配列で同一の核酸塩基ま

50

たはアミノ酸残基が生じる位置の数を決定して一致する位置の数を得、この一致する位置の数を参照配列における位置の総数（すなわち、ウィンドウサイズ）で除算し、そしてこの結果に100を掛けて配列同一性のパーセンテージを得ることによって算出される。

【0235】

従って、本発明は、本明細書中に開示される配列に実質的に同一性を有するポリヌクレオチド配列およびポリペプチド配列（例えば、本明細書中に記載される方法（例えば、以下に記載するような標準パラメータを使用するBLAST分析）を使用する本発明のポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列と比較して、少なくとも50%の配列同一性、好ましくは少なくとも55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の配列同一性を含む配列）を含む。当業者は、これらの値が、コドンの縮重、アミノ酸類似性、リーディングフレームの位置などを考慮することによって、2つのヌクレオチド配列によってコードされるタンパク質の対応する同一性を決定するために、適切に調整され得ることを認識する。 10

【0236】

さらなる実施形態において、本発明は、本明細書中に記載の配列の1つ以上に同一であるかまたは相補的な配列の種々の長さの連続したストレッチを含む単離されたポリヌクレオチドおよびポリペプチドを提供する。例えば、本発明に開示される配列の1つ以上の、少なくとも約15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、400、500または1000以上、ならびにその間の中間の長さの連続したヌクレオチドを含むポリヌクレオチドが、本発明によって提供される。本発明の状況において、「中間の長さ」が、示される値の間の任意の長さ（例えば、16、17、18、19など；21、22、23など；30、31、32など；50、51、52、53など；100、101、102、103など；150、151、152、153など；200～500；500～1,000などの間の全ての整数を含む）を意味することが容易に理解される。 20

【0237】

本発明のポリヌクレオチド、またはそのフラグメントは、そのコード配列の長さに関わらず、他のDNA配列（例えば、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、さらなる制限酵素部位、マルチクロニング部位、他のコードセグメントなど）と組合わされ得、その結果、その全体の長さは、相当変化し得る。従って、ほとんど任意の長さの核酸フラグメントが使用され得ることが意図され、その全長は、好ましくは意図した組換えDNAプロトコルにおける調製および使用の容易さによって制限される。例えば、約10,000、約5000、約3000、約2,000、約1,000、約500、約200、約100、約50の塩基対長など（全ての中間の長さを含む）の全長を有する例示的なDNAセグメントが、本発明の多くの実行において有用であることが意図される。 30

【0238】

他の実施形態において、本発明は、中程度にストリンジェントな条件下で、本明細書中で提供されるポリヌクレオチド配列またはそのフラグメント、あるいはその相補配列にハイブリダイズし得るポリヌクレオチドに関する。ハイブリダイゼーション技術は、分子生物学の分野において周知である。例示の目的で、本発明のポリヌクレオチドの、他のポリヌクレオチドとのハイブリダイゼーションを試験するために適切な中程度にストリンジェントな条件は、5×SSC、0.5% SDS、1.0mM EDTA（pH8.0）の溶液中での予洗；50℃～65℃、5×SSCで一晩のハイブリダイゼーション；続いて0.1% SDSを含む2×SSC、0.5×SSC、および0.2×SSCで各20分、65℃で2回の洗浄を含む。 40

【0239】

さらに、遺伝コードの縮重の結果として、本明細書中に記載されるようなポリペプチドをコードする多くのヌクレオチド配列が存在することが、当業者に理解される。これらのポリヌクレオチドのうちいくつかは、任意のネイティブな遺伝子のヌクレオチド配列に対して最小の相同性を有する。それにもかかわらず、コドンの用法における差異に起因して変化するポリヌクレオチドは、本発明によって詳細に意図される。さらに、本明細書中で 50

提供されるポリヌクレオチド配列を含む遺伝子の対立遺伝子は、本発明の範囲内である。対立遺伝子は、1以上の変異（例えば、ヌクレオチドの欠失、付加および／または置換）の結果として変化する内因性遺伝子である。得られたmRNAおよびタンパク質は、変化した構造または機能を有するが、その必要はない。対立遺伝子は、標準的な技術（例えば、ハイブリダイゼーション、増幅および／またはデータベース配列比較）を用いて、同定され得る。

【0240】

（プローブおよびプライマー）

本発明の他の実施形態において、本明細書中で提供されるポリヌクレオチド配列は、核酸のハイブリダイゼーションのためのプローブまたはプライマーとして、有利に使用され得る。そのようなものとして、本明細書中で開示される15ヌクレオチド長の連続した配列と同じ配列か、またはこの連続した配列に相補的な配列を有する、少なくとも約15ヌクレオチド長の連続した配列の配列領域を含む核酸セグメントが、特定の有用性を見出すことが意図される。より長い連続した同一または相補的な配列（例えば、約20、30、40、50、100、200、500、1000（全ての間隔長さを含む）および全長配列までの配列）はまた、特定の実施形態において使用される。

10

【0241】

このような核酸プローブの、目的の配列に特異的にハイブリダイズする能力は、所定のサンプルにおける相補配列の存在を検出における使用を可能にする。しかし、他の用途（例えば、変異体種プライマーの調製のための配列情報の使用、または他の遺伝的構築物の調製における使用のためのプライマーの使用）もまた想定される。

20

【0242】

10～14、15～20、30、50、または100～200ヌクレオチド程度（同様に間隔長さを含む）の連続したヌクレオチドストレッチを含む配列領域を有し、本明細書中に開示されるポリヌクレオチド配列に同一または相補的なポリヌクレオチド分子は、例えばサザンブロットティングまたはノーザンブロットティングにおける使用のためのハイブリダイゼーションプローブとして特に意図される。これは、遺伝子産物またはそのフラグメントの、多様な細胞型およびまた種々の細菌細胞の両方における分析を可能とする。フラグメントの全サイズ、ならびに相補的ストレッチのサイズは、究極的には、特定の核酸セグメントの意図される用途または適用に依存する。同様のフラグメントは、一般にハイブリダイゼーション実施形態における用途を見出し、ここで連続した相補領域の長さが変化され得る（例えば、約15ヌクレオチドと約100ヌクレオチドとの間）が、検出を望む相補配列の長さに従って、より長い連続した相補ストレッチが使用され得る。

30

【0243】

約15～25ヌクレオチド長のハイブリダイゼーションプローブの使用は、安定および選択的の両方の二重鎖分子の形成を可能にする。15塩基長より長いストレッチの連続した相補配列を有する分子は、ハイブリッドの安定性および選択性を増加するために一般に好ましく、それによって、得られる特異的ハイブリッド分子の質および程度が改善する。15～25の連続したヌクレオチド、または望まれる場合にはより長い遺伝子相補的ストレッチを有する核酸分子を設計するのが一般には好ましい。

40

【0244】

ハイブリダイゼーションプローブは、本明細書中に開示される配列のいずれかの、任意の部分から選択され得る。必要とされる全ては、本明細書中に開示される配列、あるいはプローブまたはプライマーとしての利用を望む、約15～25ヌクレオチド長から全長配列まで、および全長配列を含む配列の任意の連続した部分までを再検討することである。プローブおよびプライマー配列の選択は、種々の要因によって支配され得る。例えば、全配列の終端に向かってプライマーを使用することが望まれ得る。

【0245】

小さなポリヌクレオチドセグメントまたはフラグメントは、通常は自動オリゴヌクレオチド合成機を使用して行われるので、例えば化学的手段によってフラグメントを直接合成

50

することによって、容易に調製され得る。また、フラグメントは、核酸複製技術（例えば、米国特許第4,683,202号（本明細書中に参考として援用される）のPCRTM技術）の適用によって、組換え産物のために選択配列を組換えベクターに導入することによって、および一般に分子生物学の分野の当業者に公知の他の組換えDNA技術によって、得られ得る。

【0246】

本発明のヌクレオチド配列は、目的の完全遺伝子または遺伝子フラグメントのいずれかの相補的ストレッチと、二重鎖分子を選択的に形成するその能力のために使用され得る。想定される適用に依存して、代表的には、標的配列に対するプローブの選択性の種々の程度に達するために、ハイブリダイゼーションの種々の条件を使用することが望ましい。高い選択性を必要とする適用について、代表的には、ハイブリッドを形成するための比較的ストリンジェントな条件（例えば、比較的低い塩、および／または高温の条件（例えば、約50℃～約70℃で、約0.02M～約0.15Mの塩の塩濃度によって提供されるような）を使用することが望ましい。このような選択条件は、存在する場合、プローブとテンプレートまたは標的鎖との間のミスマッチにわずかに許容性であり、そして関連する配列の単離のために特に適切である。

【0247】

当然のことながら、いくつかの適用（例えば、潜在的なテンプレートにハイブリダイズする変異体プライマー鎖を使用する、変異体の調製が望ましい場合）について、低ストリンジェント（減少したストリンジェンシー）のハイブリダイゼーション条件は、ヘテロ二重鎖を形成するために代表的に必要とされる。これらの状況において、約20℃～約55℃の温度範囲で約0.15M～約0.9Mの塩の条件のような塩条件を使用することが望ましくあり得る。これによって、交差ハイブリダイズ種は、コントロールハイブリダイゼーションに関して、陽性ハイブリダイズシグナルとして容易に同定され得る。任意の場合において、ホルムアミド（これは、増加した温度と同じ様式で、ハイブリッド二重鎖を不安定化するように作用する）の増加した量の添加によって、条件がよりストリンジェントになり得ることが一般に理解される。従って、ハイブリダイゼーション条件は、容易に操作され得、そして一般に、所望の結果に依存する最良の方法である。

【0248】

（ポリヌクレオチドの同定および特徴づけ）

ポリヌクレオチドは、種々の十分に確立された技術のいずれかを使用して、同定、調製および／または操作され得る。例えば、ポリヌクレオチドは、以下により詳細に記載されるように、cDNAのマイクロアレイをHSVに関連する発現（すなわち、本明細書中で提供される代表的なアッセイを使用して決定する場合、正常な組織における発現よりも、感染組織での少なくとも2倍高い発現）についてスクリーニングすることによって、同定され得る。このようなスクリーニングは、例えば、製造者の指示に従ってSynteniマイクロアレイ（Palo Alto, CA）を使用して（そして本質的にSchenaら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:10614-10619, 1996およびHellerら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:2150-2155, 1997に記載されるように）、行われ得る。あるいは、ポリヌクレオチドは、本明細書中に記載されるタンパク質を発現する細胞から調製されるcDNAから増幅され得る。このようなポリヌクレオチドは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を介して増幅され得る。このアプローチのために、配列特異的プライマーが、本明細書中で提供される配列に基づいて設計され得、そして購入または合成され得る。

【0249】

本発明のポリヌクレオチドの増幅した部分を使用して、適切なライブラリー（例えば、HSV cDNAライブラリー）から周知の技術を使用して全長遺伝子を単離し得る。このような技術において、増幅に適した1以上のポリヌクレオチドプローブまたはプライマーを使用して、ライブラリー（cDNAまたはゲノム）をスクリーニングする。好ましくは、ライブラリーはより大きな分子を含むようにサイズが選択される。無作為に刺激され

10

20

30

40

50

たライブラリー (random primed library) もまた、遺伝子の 5' 領域および上流領域の同定ために好ましい。ゲノムライブラリーは、イントロンを入手することおよび 5' 配列を伸長させることについて好ましい。

【0250】

ハイブリダイゼーション技術に関して、部分配列は、周知の技術を使用して標識 (例えば、ニックトランスレーションまたは³²Pでの末端標識) され得る。次いで、細菌ライブラリーまたはバクテリオファージライブラリーは、一般に、標識プローブと、変性した細菌コロニー (またはファージプラークを含む菌叢) を含むフィルターとをハイブリダイズすることによってスクリーニングされる (Sambrookら, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, N Y, 1989を参照のこと)。ハイブリダイズするコロニーまたはプラークを選択し、そして拡大する。そしてそのDNAをさらなる分析のために単離する。cDNAクローンを、さらなる付加配列の量を決定するために、例えば、部分配列由来のプライマーおよびそのベクター由来のプライマーを使用するPCRによって分析し得る。制限地図および部分配列を作成して、1以上の重複クローンを同定し得る。次いで、標準的な技術 (これは、一連の欠失クローンを作製することを包含し得る) を使用して完全配列を決定し得る。次いで、得られた重複配列を1つの連続配列中にアセンブルし得る。周知の技術を使用して、適切なフラグメントに連結することにより全長cDNA分子を生成し得る。

【0251】

あるいは、部分cDNA配列由来の全長コード配列を得るための多くの増幅技術が存在する。このような技術において、増幅は、一般的に、PCRを介して行われる。種々の市販キットのいずれかを使用して増幅工程を行い得る。例えば、当該分野で周知のソフトウェアを使用してプライマーを設計し得る。プライマーは、好ましくは、長さが22~30ヌクレオチドであり、少なくとも50%のGC含有量を有し、そして標的配列に約68℃~72℃の温度でアニールする。増幅した領域は、上記に記載されるように配列決定され得、そして重複配列を連続する配列へと構築する。

【0252】

このような増幅技術の1つは、インバースPCRである (Trigliaら, Nucleic Acids Res. 16:8186, 1988を参照のこと)。この技術は、制限酵素を使用して、その遺伝子の既知の領域内のフラグメントを生成する。次いで、このフラグメントを分子内連結により環状化し、そして既知の領域に由来する多岐したプライマーを用いたPCRのための鑄型として使用する。代替のアプローチにおいて、部分配列に隣接した配列を、リンカー配列に対するプライマーおよび既知の領域に特異的なプライマーを使用する増幅により取り出し得る。この増幅した配列を、代表的に、同じリンカープライマーおよび既知の領域に特異的な第2のプライマーを使用する2回目の増幅に供する。既知の配列から反対方向に伸長を開始する2つのプライマーを使用するこの手順についての改変は、WO 96/38591に記載される。そのような別の技術は、「迅速なcDNA末端の増幅」またはRACEとして公知である。この技術は、公知配列の5'および3'である配列を同定するために、内側プライマーおよび外側プライマー (これらは、ポリA領域またはベクター配列にハイブリダイズする) の使用を含む。さらなる技術としては、キャプチャーPCR (Langersstromら, PCR Methods Appl. 1:111-19, 1991) およびウォーキングPCR (Parkerら, Nucleic Acids Res. 19:3055-60, 1991) が挙げられる。増幅を利用する他の方法もまた使用して、全長cDNA配列を入手し得る。

【0253】

特定の場合において、発現配列タグ (EST) データベース (例えば、GenBankより入手可能なもの) に提供される配列の分析により、全長cDNA配列を入手することが可能である。重複ESTの検索は、一般に、周知のプログラム (例えば、NCBI BLAST検索) を使用して行われ得、そしてこのようなESTを使用して連続した全長配

列を生成し得る。全長DNA配列はまた、ゲノムフラグメントの分析により入手され得る。

【0254】

(宿主細胞におけるポリヌクレオチド発現)

本発明の他の実施形態において、本発明のポリペプチドまたはその融合タンパク質もしくは機能的等価物をコードするポリヌクレオチド配列またはそのフラグメントは、適切な宿主細胞におけるポリペプチドの発現に方向付けるように組換えDNA分子において使用され得る。遺伝コードの先天的な縮重に起因して、実質的に同じか、または機能的に等価なアミノ酸配列をコードする他のDNA配列が産生され得、そしてこれらの配列を使用して所定のポリペプチドをクローニングし、そして発現させ得る。

10

【0255】

当業者によって理解されるように、いくつかの場合において、天然に存在しないコドンをもつポリヌクレオチド配列をコードするポリペプチドを作製することが有利であり得る。例えば、特定の原核生物宿主または真核生物宿主に好まれるコドンは、タンパク質発現の速度を増加させるためか、または所望の特性（例えば、天然に存在する配列から生成される転写物の半減期よりも長い半減期）を有する組換えRNA転写物を産生するように選択され得る。

【0256】

さらに、本発明のポリペプチド配列は、種々の理由（遺伝子産物のクローニング、プロセッシング、および／または発現を変更する改変が挙げられるが、それらに限定されない）のためにポリペプチドコード配列を変更するために、当該分野において一般的に公知の方法を使用して操作され得る。例えば、無作為切断によるDNAシャッフリングならびに遺伝子フラグメントおよび合成オリゴヌクレオチドのPCR再アセンブリを使用して、ヌクレオチド配列を操作し得る。さらに、部位指向性変異誘発（site-directed mutagenesis）を使用して、新たな制限部位を挿入し得るか、グリコシル化パターンを改変し得るか、コドン優先（preference）を変化させ得るか、スプライス改変体を作製し得るか、または変異を導入したりなどし得る。

20

【0257】

本発明の別の実施形態において、天然の核酸配列、改変された核酸配列、または組換え核酸配列は、融合タンパク質をコードする異種配列に連結され得る。例えば、ポリペプチド活性のインヒビターについてペプチドライブラリーをスクリーニングするために、市販の抗体により認識され得るキメラタンパク質をコードすることが有用であり得る。融合タンパク質はまた、ポリペプチドコード配列と異種タンパク質配列との間に位置する切断部位を含むように操作され得、その結果そのポリペプチドは、切断されて、そして異種部分から精製されて取り出される。

30

【0258】

所望のポリペプチドをコードする配列が、当該分野において周知の化学的方法を使用して、全体または部分的に合成され得る（CautHERS, M. H. ら、(1980) N u c l . A c i d s R e s . S y m p . S e r . 2 1 5 ~ 2 2 3、H o m , T ら、(1980) N u c l . A c i d s R e s . S y m p . S e r . 2 2 5 ~ 2 3 2 を参照のこと）。あるいは、タンパク質自体は、ポリペプチドまたはその一部のアミノ酸配列を合成するための化学的方法を使用して産生され得る。例えば、ペプチド合成は、種々の固相技術を使用して実施され得（R o b e r g , J . Y ら、(1995) S c i e n c e 2 6 9 : 2 0 2 ~ 2 0 4）、そして自動化合成は、例えば、A B I 4 3 1 A P e p t i d e S y n t h e s i z e r (P e r k i n E l m e r , P a l o A l t o , C A) を使用して達成され得る。

40

【0259】

新たに合成されたペプチドは、分離高速液体クロマトグラフィー（例えば、C r e i g h t o n , T . (1983) P r o t e i n s , S t r u c t u r e s a n d M o l e c u l a r P r i n c i p l e s , W H F r e e m a n a n d C o . , N e w

50

York, N. Y.) または当該分野において利用可能な他の同等技術により実質的に精製され得る。合成ペプチドの組成物は、アミノ酸分析または配列決定（例えば、エドマン分解手順）により確認され得る。さらに、ポリペプチドまたはその任意の部分のアミノ酸配列は、直接合成の間改変されて、そして／または化学的方法を使用して、他のタンパク質もしくはその任意の部分に由来する配列と組み合わせられて、改変体ポリペプチドを産生し得る。

【0260】

所望のポリペプチドを発現させるために、ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列または機能的等価物は、適切な発現ベクター（すなわち、挿入されたコード配列の転写および翻訳のために必要なエレメントを含むベクター）内に挿入され得る。当業者に周知である方法を使用して、目的のポリペプチドをコードする配列および適切な転写制御エレメントおよび翻訳制御エレメントを含む発現ベクターを構築し得る。これらの方法としては、インビトロ組換えDNA技術、合成技術、およびインビボ遺伝子組換えが挙げられる。そのような技術は、Sambrook, Jら、(1989) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N. Y., およびAusubel, F. M.ら、(1989) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N. Y. に記載される。

10

【0261】

種々の発現ベクター／宿主系が、ポリヌクレオチド配列を含み、そして発現させるように利用され得る。これらとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：微生物（例えば、組換えバクテリオファージ、プラスミド、またはコスミドDNA発現ベクターで形質転換した細菌）；酵母発現ベクターで形質転換した酵母；ウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）で感染させた昆虫細胞系；ウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV；タバコモザイクウイルス、TMV）または細菌発現ベクター（例えば、TiもしくはpBR322プラスミド）で形質転換した植物細胞系；または動物細胞系。

20

【0262】

発現ベクター内に存在する「制御エレメント」または「調節配列」は、転写および翻訳を実行するように宿主細胞タンパク質と相互作用する、それらのベクターの非翻訳領域（エンハンサー、プロモーター、5'および3'非翻訳領域）である。そのようなエレメントは、その長さおよび特異性を変更し得る。利用されるベクター系および宿主に依存して、多数の適切な転写エレメントおよび翻訳エレメント（構成的プロモーターおよび誘導性プロモーターを含む）が使用され得る。例えば、細菌系においてクローニングする場合、誘導性プロモーター（例えば、PBLUESCRIPTファージミド（Stratagene, La Jolla, Calif.）またはSPORT1プラスミド（Gibco BRL, Gaithersburg, MD）などのハイブリッドlacZプロモーター）が使用され得る。哺乳動物細胞系において、哺乳動物遺伝子または哺乳動物ウイルスに由来するプロモーターが、一般的に好ましい。ポリペプチドをコードする配列の複数のコピーを含む細胞株を生成することが必要とされる場合、SV40またはEBVベースのベクターが、適切な選択マーカーと共に都合良く使用され得る。

30

40

【0263】

細菌系において、多数の発現ベクターが、発現されるポリペプチドに対して意図される使用に依存して選択され得る。例えば、抗体の誘導のために大量に必要とされる場合、容易に精製される融合タンパク質の高レベルの発現を方向づけるベクターが使用され得る。そのようなベクターとしては、以下が挙げられるがそれらに限定されない：多機能性E. coliクローニングベクターおよび発現ベクター（例えば、BLUESCRIPT（Stratagene）、ここでは目的のポリペプチドをコードする配列が、β-ガラクトシダーゼのアミノ末端Metおよびそれに引続く7残基についての配列とインフレームで

50

ベクター内に連結され得、その結果、ハイブリッドタンパク質が産生される) ; p I N ベクター (Van Heeke, G. および S. M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264: 5503-5509) など。p G E X ベクター (Promega, Madison, Wis.) はまた、グルタチオン S トランスフェラーゼ (G S T) との融合タンパク質として外来ポリペプチドを発現させるために使用され得る。一般的に、そのような融合タンパク質は、可溶性であり、そしてグルタチオン-アガロースビーズに吸着させ、次に遊離のグルタチオンの存在下において溶出させることによって、溶解した細胞から容易に精製され得る。そのような系において作製されたタンパク質は、ヘパリン、トロンビン、または第 X A 因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計され得、その結果、クローニングされた目的のポリペプチドが、随意に G S T 部分から放出され得る。

【0264】

酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) において、構成的プロモーターまたは誘導性プロモーター (例えば、 α 因子、アルコールオキシダーゼおよび P G H) を含む多数のベクターが使用され得る。概説については、Ausubel ら、(前出) および Grant ら、(1987) *Methods Enzymol.* 153: 516-544 を参照のこと。

【0265】

植物発現ベクターを使用する場合において、ポリペプチドをコードする配列の発現は、任意の多数のプロモーターにより駆動され得る。例えば、ウイルスプロモーター (例えば、CaMV の 35 S プロモーターおよび 19 S プロモーター) を、単独でか、または T M V に由来する ω リーダー配列と組み合わせて使用され得る (Takamatsu, N. (1987) *EMBO J.* 6: 307-311)。あるいは、植物プロモーター (例えば、RUBISCO の小サブユニットまたはヒートショックプロモーター) を使用し得る (Coruzzi, G ら、(1984) *EMBO J.* 3: 1671-1680; Broglie, R ら、(1984) *Science* 224: 838-843; および Winter, J ら、(1991) *Results Probl. Cell Differ.* 17: 85-105)。これらの構築物は、直接的 D N A 形質転換または病原体媒介性トランスフェクションによって植物細胞内に導入され得る。そのような技術は、多数の一般的に入手可能な概説に記載されている (例えば、Hobbs, S または Murry, L. E. *McGraw Hill Yearbook of Science and Technology* (1992) McGraw Hill, New York, N. Y.; 191-196 頁を参照のこと)。

【0266】

昆虫系はまた、目的のポリペプチドを発現させるために使用され得る。例えば、そのような 1 つの系において、オートグラフィカリフォルニア核発汗病ウイルス (*Autographa californica nuclear polyhedrosis virus*) (AcNPV) は、*Spodoptera frugiperda* 細胞または *Trichoplusia larvae* における外来遺伝子を発現させるベクターとして使用される。ポリペプチドをコードする配列は、ウイルスの非必須領域内 (例えば、ポリヘドリン (polyhedrin) 遺伝子) にクローニングされ得て、ポリヘドリンプロモーターの制御下に置かれ得る。ポリペプチドコード配列の首尾良い挿入は、ポリヘドリン遺伝子を不活性化し、そして外殻タンパク質を欠損している組換えウイルスを産生する。次いで、この組換えウイルスを使用して、例えば、目的のポリペプチドが発現され得る、*S. frugiperda* 細胞または *Trichoplusia larvae* に感染させ得る (Engelhardt, E. K. ら、(1994) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91: 3224-3227)。

【0267】

哺乳動物宿主細胞において、多数のウイルスベースの発現系が一般的に利用可能である。例えば、アデノウイルスが、発現ベクターとして使用される場合において、目的のポリ

ペプチドをコードする配列は、後期プロモーターおよび3部からなるリーダー配列から構成されるアデノウイルス転写／翻訳複合体内に連結され得る。ウイルスゲノムの非必須E1またはE3領域における挿入を使用して、感染した宿主細胞においてポリペプチドを発現し得る、生存可能ウイルスを入手し得る(Logan, J. およびShenk, T. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81: 3655-3659)。さらに、転写エンハンサー(例えば、ラウス肉腫ウイルス(RSV)エンハンサー)を使用して、哺乳動物宿主細胞における発現を増加させ得る。

【0268】

特定の開始シグナルはまた、目的のポリペプチドをコードする配列のより効率的な翻訳を達成するために使用され得る。そのようなシグナルとしては、ATG開始コドンおよび隣接配列が挙げられる。ポリペプチドをコードする配列、その開始コドンおよび上流配列が適切な発現ベクター内に挿入される場合において、さらなる転写制御シグナルまたは翻訳制御シグナルは必要とされなくとも良い。しかし、コード配列のみ、またはその一部のみが挿入される場合、ATG開始コドンを含む外因性翻訳制御シグナルが提供されるべきである。さらに、開始コドンは、インサート全体の翻訳を確実にするために正確なリーディングフレーム内にあるべきである。外因性翻訳エレメントおよび開始コドンは、種々の起源(天然および合成の両方)に由来し得る。発現の効率は、使用される特定の細胞系に適切なエンハンサー(例えば、文献(Scharf, Dら、(1994) Results Probl. Cell Differ. 20: 125-162)に記載されるエンハンサー)の封入によって増大され得る。

【0269】

さらに、宿主細胞株は、挿入された配列の発現を調節するか、または所望の様式において発現されたタンパク質をプロセッシングするその能力について選択され得る。ポリペプチドのそのような改変としては、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、リピデーション(lipidation)およびアシル化が挙げられるが、これらに限定されない。タンパク質の「プレプロ」形態を切断する翻訳後プロセッシングはまた、正確な挿入、折り畳みおよび／または機能を促進させるために使用され得る。異なる宿主細胞(例えば、CHO、HeLa、MDCK、HEK293およびWI38)(これらは、そのような翻訳後活性についての特定の細胞機構(machinery)および特徴的機構(mechanisms)を有する)は、正確な改変および外来タンパク質のプロセッシングを確実にするように選択され得る。

【0270】

組換えタンパク質の長期間で高収率の産生のために、安定な発現が一般的に好ましい。例えば、目的のポリヌクレオチドを安定に発現する細胞株が、ウイルス複製起点および／または内因性発現エレメントならびに同じもしくは別個のベクター上の選択マーカー遺伝子を含み得る、発現ベクターを使用して形質転換され得る。そのベクターの導入後、細胞は、それらが選択培地に切換えられる前に、富化(enriched)培地において1〜2日間の増殖が可能とされ得る。選択マーカーの目的は、選択に対する耐性を与えることであり、そしてその存在は、導入された配列を首尾良く発現する細胞の増殖および回収を可能とする。安定に形質転換された細胞の耐性クローンは、その細胞型に適切な組織培養技術を使用して、増殖され得る。

【0271】

多数の選択系を使用して、形質転換細胞株を回収し得る。これらの選択系としては、それぞれ、tk. sup. 一細胞またはaprt. sup. 細胞において使用され得る、単純疱疹ウイルスチミジンキナーゼ(Wigler, Mら、(1977) Cell 11: 223-32)およびアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(Lowy, Iら、(1990) Cell 22: 817-23)遺伝子が挙げられるが、これらに限定されない。また、代謝拮抗剤耐性、抗生物質耐性または除草剤耐性は、選択のための基礎として使用され得る；例えば、dhfr(これは、メトトレキセートに対する耐性を与える(Wigler, Mら、(1980) Proc. Natl. Acad. Sci. 77: 356

10

20

30

40

50

7-70)) ; n p t (これは、アミノグリコシド、ネオマイシンおよびG-418に対する耐性を与える (Colbere-Garapin, Fら、(1981) J. Mol. Biol. 150:1-14) ; ならびにa l sまたはp a t (これらは、それぞれ、クロルスルフロンおよびホスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼに対する耐性を与える (Murry, 前出))。さらなる選択遺伝子が記載されている。例えば、t r p B (これは、細胞がトリプトファンの代わりにインドールを利用することを可能にする) またはh i s D (これは、細胞がヒスチジンの代わりにヒスチノールを利用することを可能にする) (Hartman, S. C. およびR. C. Mulligan (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:8047-51)。最近、アントシアニン、 β -グルクロニダーゼおよびその基質のGUS、ならびにルシフェラーゼおよびその基質のルシフェリンのようなマーカーを用いる、可視マーカーの使用の人気の高くなっており、形質転換体を同定するためのみならず、特定のベクター系に起因し得る一過性のタンパク質発現または安定なタンパク質発現の量を定量するためにもまた広範に使用されている (Rhodes, C. A. ら、(1995) Methods Mol. Biol. 55:121-131)。

10

20

30

40

50

【0272】

マーカー遺伝子発現の存在／非存在は、目的の遺伝子もまた存在するということを示唆しているが、その存在および発現は、確認されることを必要とし得る。例えば、ポリヌクレオチドをコードする配列が、マーカー遺伝子配列内に挿入される場合、配列を含む組換え細胞は、マーカー遺伝子機能の非存在により同定され得る。あるいは、マーカー遺伝子は、1つのプロモーターの制御下にポリペプチドコード配列と直列に配置され得る。誘導または選択に応じてマーカー遺伝子の発現は、通常、その直列遺伝子の発現も同様に示す。

【0273】

あるいは、所望のポリヌクレオチド配列を含み、かつ発現する宿主細胞は、当業者に公知の種々の手順によって同定され得る。これらの手順としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：核酸またはタンパク質の検出および／または定量化のための膜ベースの技術、溶液ベースの技術、またはチップベースの技術を含む、DNA-DNAもしくはDNA-RNAハイブリダイゼーション技術およびタンパク質バイオアッセイ技術またはイムノアッセイ技術。

【0274】

ポリヌクレオチドコード化産物に特異的なポリクローナル抗体もしくはモノクローナル抗体のいずれかを使用して、ポリヌクレオチドコード化産物の発現を検出および測定するための種々のプロトコルは、当該分野において公知である。例としては、酵素結合免疫測定法 (ELISA)、ラジオイムノアッセイ (RIA) および蛍光活性化セルソーティング (FACS) が挙げられる。所定のポリペプチド上の2つの非干渉性エピトープに対して反応性であるモノクローナル抗体を利用する2つの部位の、モノクローナルベースのイムノアッセイが、いくつかの適用のために好まれ得るが、競合的結合アッセイもまた、利用され得る。これらのアッセイおよび他のアッセイが他の場所に記載される (Hampton, Rら、(1990; Serological Methods, a Laboratory Manual, APS Press, St Paul, Minn.) および Maddox, D. E. ら、(1983; J. Exp. Med. 158:1211-1216)。

【0275】

広範に種々の標識技術および結合技術は、当業者に公知であり、そして種々の核酸アッセイおよびアミノ酸アッセイにおいて使用され得る。ポリヌクレオチドに関連する配列を検出するための標識されたハイブリダイゼーションまたはPCRプローブを作製するための手段としては、オリゴ標識 (oligo labeling)、ニックトランスレーション、末端標識または標識されたヌクレオチドを使用するPCR増幅が挙げられる。あるいは、mRNAプローブの産生のために、配列またはその任意の部分が、ベクター内にクロ

ーニングされ得る。そのようなベクターは、当該分野において公知であり、市販されており、そして適切なRNAポリメラーゼ（例えば、T7、T3、またはSP6）および標識されたヌクレオチドを添加することにより、RNAプローブをインビトロで合成するために使用され得る。これらの手順は、種々の市販キットを使用して実施され得る。使用され得る適切なレポーター分子または標識としては、放射性核種、酵素、蛍光、化学発光、または色素形成剤ならびに基質、コファクター、インヒビター、磁気粒子などが挙げられる。

【0276】

目的のポリヌクレオチド配列で形質転換された宿主細胞は、発現および細胞培養からタンパク質を回収するのに適した条件下において培養され得る。組換え細胞により産生されたタンパク質は、使用された配列および／またはベクターに依存して、細胞内に分泌または含まれ得る。当業者によって理解されるように、本発明のポリヌクレオチドを含む発現ベクターは、原核細胞膜または真核細胞膜を介して、コードされたポリペプチドの分泌を方向付けるシグナル配列を含むように設計され得る。他の組換え構築物を使用して、目的のポリペプチドをコードする配列を、可溶性タンパク質の精製を促進するポリペプチドドメインをコードするヌクレオチド配列に結合させ得る。そのような精製促進ドメインとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：固定された金属上での精製を可能にする金属キレート化ペプチド（例えば、ヒスチジントリプトファンモジュール）、固定された免疫グロブリン上での精製を可能にするプロテインAドメイン、およびFLAG伸長／アフィニティー精製システム（Immunex Corp., Seattle, Wash.）において利用されるドメイン。精製ドメインとコードされるポリペプチドとの間に切断可能なリンカー配列（例えば、第XA因子またはエンテロキナーゼに対して特異的な配列（Invitrogen, San Diego, Calif.））の封入体を使用して、精製を促進させ得る。そのような発現ベクターの1つは、目的のポリペプチドを含む融合タンパク質およびチオレドキシンまたはエンテロキナーゼ切断部位の前に6つのヒスチジン残基をコードする核酸の発現を提供する。ヒスチジン残基は、Porath, Jら、（1992、Prot. Exp. Purif. 3:263-281）に記載されるように、IMAC（固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィー）上での精製を促進する一方で、エンテロキナーゼ切断部位は、融合タンパク質から所望のポリペプチドを精製するための手段を提供する。融合タンパク質を含むベクターの考察は、Kroll, D. Jら、（1993；DNA Cell Boil, 12:441-453）において提供される。

【0277】

組換え産生方法に加えて、本発明のポリペプチドおよびそのフラグメントは、固相技術（Merrifield J. (1963) J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2154）を使用する、直接的ペプチド合成によって産生され得る。タンパク質合成は、手動技術を使用してか、または自動化によって実施され得る。自動化合成は、例えば、Applied Biosystems 431Aペプチド合成装置（Perkin Elmer）を使用して、達成され得る。あるいは、種々のフラグメントは、別々に化学的に合成されて、そして全長分子を産生するために化学的方法を使用して組み合わせられ得る。

【0278】

（部位特異的変異誘発）

部位特異的変異誘発は、個々のペプチド、または生物学的に機能的等価なポリペプチドの調製の際に有用な技術であり、この変異誘発は、それらをコードする、基礎を成すポリヌクレオチドの特異的変異誘発を介する。当業者に周知の技術は、例えば、1つ以上の前述の考察を取り入れながら、1つ以上のヌクレオチド配列変化をDNA内に導入することによって配列改変体を調製し、そして試験する迅速な能力をさらに提供する。部位特異的変異誘発は、所望の変異のDNA配列をコードする特定のオリゴヌクレオチド配列ならびに十分な数の隣接ヌクレオチドの使用を介して変異体の産生を可能にし、横断される欠失

結合部の両側に安定な二重鎖を形成するために、十分なサイズのプライマー配列および配列複雑性を提供する。変異は、ポリヌクレオチド自体の特性を改善するか、変更するか、減少させるか、修飾するか、さもなければ変化させるため、そして／またはコードされたポリペプチドの特性、活性、組成物、安定性または一次配列を変更するために、選択されたポリヌクレオチド配列において使用され得る。

【0279】

本発明の特定の実施形態において、本発明者らは、コードされたポリペプチドの1つ以上の特性（例えば、ポリペプチドワクチンの抗原性）を変更するような開示されたポリヌクレオチド配列の変異誘発を意図する。部位特異的変異誘発の技術は、当該分野に周知であり、ポリペプチドおよびポリヌクレオチドの両方の改変体を作製するために広範に使用される。例えば、部位特異的変異誘発は、しばしば、DNA分子の特定部分を変更するために使用される。そのような実施形態において、代表的におよそ14ヌクレオチド～およそ25ヌクレオチドくらいの長さから成るプライマーが使用され、配列の両側の結合部にある、およそ5残基～およそ10残基が変更される。

10

【0280】

当業者によって理解されるように、部位特異的変異誘発技術は、しばしば、一本鎖形態および二本鎖形態の両方で存在するファージベクターを使用してきた。部位指向性変異誘発において有用である代表的なベクターとしては、例えば、M13ファージのようなベクターが挙げられる。これらのファージは、容易に商業的に入手可能であり、そしてそれらの使用は、一般的に当業者に周知である。二本鎖プラスミドもまた、目的の遺伝子をプラスミドからファージに伝達する工程を取り除く部位指向性変異誘発において慣用的に使用される。

20

【0281】

一般的に、本発明に従う部位特異的変異誘発は、所望のペプチドをコードするDNA配列をその配列中に含む、一本鎖ベクターを最初に入手する工程またはその配列を含む二本鎖ベクターの2本の鎖を融解して分ける工程によって実行される。所望の変異した配列を保有するオリゴヌクレオチドプライマーは、一般的に、合成的に調製される。次いで、このプライマーは、一本鎖ベクターとともにアニーリングされ、そして変異を保有する鎖の合成を完了するために、DNA重合酵素（例えば、E. coli ポリメラーゼ I Klenowフラグメント）に供せられる。このようにヘテロ二重鎖が形成され、ここで一方の鎖が変異を有さないもともとの鎖をコードし、そして2つめの鎖は所望の変異を保有する。次いで、このヘテロ二重鎖ベクターは、適切な細胞（例えば、E. coli 細胞）を形質転換するために使用され、そして、変異した配列の配置（sequence arrangement）を保有する組換えベクターを含むクローンが選択される。

30

【0282】

部位特異的変異誘発を使用する、選択されたペプチドコードDNAセグメントの配列改変体の調製は、潜在的に有用な種を産生する手段を提供し、そしてこれは、限定を意味するものではない。なぜなら、ペプチドの配列改変体およびそれらをコードするDNA配列が入手され得る他の方法が存在するからである。例えば、所望のペプチド配列をコードする組換えベクターは、変異誘発剤（例えば、ヒドロキシルアミン）で処理されて、配列改変体を手入れし得る。これらの方法およびプロトコルに関する具体的な詳細は、Malloyら、1994；Segal、1976；ProkopおよびBajpai、1991；Kuby、1994；およびManiatisら、1982（各々がその目的のために本明細書中に参考として援用される）の教示において見出され得る。

40

【0283】

本明細書中で使用される場合、用語「オリゴヌクレオチド特異的変異誘発手順」とは、鋳型依存のプロセスおよびベクター媒介増殖をいい、これは、その初期の濃度と比較して、特定の核酸分子の濃度の増加を生じるか、または検出可能なシグナルの濃度の増加（例えば、増幅）を生じる。本明細書中で使用される場合、用語「オリゴヌクレオチド特異的変異誘発手順」は、プライマー分子の鋳型依存的な伸長を含むプロセスをいうことが意図

50

される。用語鋳型依存的プロセスとは、RNA分子またはDNA分子の核酸合成をいい、ここで新規に合成された核酸の鎖の配列は、相補的塩基対の周知の規則によって指示され得る（例えば、Watson、1987を参照のこと）。代表的には、ベクター媒介方法論は、DNAまたはRNAベクターへの核酸フラグメントの導入、ベクターのクローン性増幅、および増幅した核酸フラグメントの回収を包含する。これらの方法論の例は、具体的にその全体が参考として本明細書中に援用される、米国特許第4,237,224号によって提供される。

【0284】

（ポリヌクレオチド増幅技術）

多数の鋳型依存性プロセスが、サンプル中に存在する目的の標的配列を増幅するために利用可能である。最もよく知られた増幅方法の1つは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR^{T M}）であり、これは、米国特許第4,683,195号、同第4,683,202号、および同第4,800,159号に詳細に記載され、これらの各々はその全体が本明細書中に参考として援用される。手短に言えば、PCR^{T M}においては、標的配列の向かい合った相補鎖上の領域に対して相補的な2つのプライマー配列が調製される。過剰のデオキシヌクレオシド三リン酸を、DNAポリメラーゼ（例えば、Taqポリメラーゼ）とともに反応混合液に添加する。標的配列がサンプル中に存在する場合、プライマーはその標的に結合し、そしてポリメラーゼが、ヌクレオチドを付加することによって標的配列に沿ってプライマーを伸長させる。反応混合液の温度を上昇および下降させることによって、伸長したプライマーは、標的から解離して反応産物を形成し、過剰のプライマーは標的および反応産物に結合し、そしてこのプロセスが反復される。好ましくは、逆転写およびPCR^{T M}増幅手順が、増幅されたmRNAの量を定量するために実行され得る。ポリメラーゼ連鎖反応方法論は、当該分野で周知である。

【0285】

増幅のための別の方法は、リガーゼ連鎖反応（LCRともいわれる）であり、欧州特許出願公開番号320,308（その全体が特に本明細書中に参考として援用される）において開示されている。LCRにおいては、2つの相補的プローブ対が調製され、そして標的配列の存在下では、各対がその標的の向かい合った相補鎖に結合し、その結果、それらは隣接する。リガーゼの存在下では、これらの2つのプローブ対は、連結して1つの単位を形成する。温度サイクリングによって、PCR^{T M}におけるのと同様に、結合した連結単位は標的から解離し、次いで過剰のプローブ対の連結のために「標的配列」として働く。米国特許第4,883,750号（その全体が参考として本明細書中に援用される）は、標的配列に対するプローブ対の結合のためのLCRに類似する増幅の代替方法を記載する。

【0286】

Qβレプリカーゼ（PCT国際特許出願公開番号PCT/US87/00880に記載され、その全体が参考として本明細書中に援用される）もまた、本発明におけるなお別の増幅方法として使用され得る。この方法において、標的の配列に相補的な領域を有するRNAの複製配列が、RNAポリメラーゼの存在下でサンプルに添加される。このポリメラーゼは、次いで検出され得る複製配列をコピーする。

【0287】

等温増幅方法（ここで、制限エンドヌクレアーゼおよびリガーゼを使用して、制限部位の一方の鎖におけるヌクレオチド5'-[α-チオ]三リン酸を含む標的分子の増幅を達成する（Walkerら、1992、その全体が参考として本明細書中に援用される））もまた、本発明における核酸の増幅において有用であり得る。

【0288】

鎖置換増幅（Strand Displacement Amplification）（SDA）は、複数のラウンドの鎖置換および合成（すなわち、ニックトランスレーション）を含む核酸の等温増幅を実行する別の方法である。同様の方法（修復鎖反応（Repair Chain Reaction）（RCR）と呼ばれる）は、本発明において

有用であり得る別の増幅方法であり、そして増幅のために標的化される領域全体にわたっていくつかのプロープをアニーリングする工程、続いて4塩基のうちの2塩基のみが存在する修復反応を包含する。他の2塩基は、容易な検出のためにビオチン化誘導体として添加され得る。同様のアプローチは、S D Aにおいて使用される。

【0289】

配列はまた、周期的プロープ反応 (cyclic probe reaction) (C P R) を使用して検出され得る。C P Rにおいて、非標的DNAの3'配列および5'配列ならびに標的タンパク質特異的RNAの内部または「中間」配列を有するプロープは、サンプル中に存在するDNAにハイブリダイズされる。ハイブリダイゼーションに際して、反応物はRNAse Hで処理され、そしてプロープの産物は、消化後に遊離されるシグナルを生成することによって特有の産物として同定される。もともとの鋳型は、別のサイクリングプロープにアニーリングされ、そして反応が反復される。従って、C P Rは、標的遺伝子特異的な発現した核酸に対するプロープのハイブリダイゼーションによって生成されるシグナルを増幅する工程を包含する。

10

【0290】

英国特許出願番号2 202 328号およびP C T国際特許出願公開番号P C T/U S 89/01025 (これらの各々はその全体が本明細書中に参考として援用される) に記載されるなお他の増幅方法は、本発明に従って使用され得る。前者の出願において、「修飾された」プライマーが、P C R様の鋳型および酵素依存性合成において使用される。そのプライマーは、捕捉部分 (例えば、ビオチン) および/または検出体部分 (例えば、酵素) で標識することによって修飾され得る。後者の出願において、過剰の標識したプロープがサンプルに添加される。標的配列の存在下において、プロープが結合し、そして触媒的に切断される。切断後、標的配列は、過剰のプロープによって結合されるためにインタクトで遊離される。標識されたプロープの切断は、標的配列の存在をシグナルによって示す。

20

【0291】

他の核酸増幅手順には、転写に基づく増幅系 (T A S) (K w o hら、1989; P C T国際特許出願公開番号W O 88/10315 (その全体が本明細書中に参考として援用される)) が挙げられ、これには、核酸配列に基づく増幅 (N A S B A) および3 S Rが含まれる。N A S B Aにおいて、核酸は、標準的なフェノール/クロロホルム抽出、サンプルの熱変性、溶解緩衝液を用いる処理、ならびにDNAもしくはRNAの単離のためのミニスピンカラムまたはRNAの塩化グアニジウム抽出によって増幅のために調製され得る。これらの増幅技術は、標的配列に特異的な配列を有するプライマーをアニーリングさせる工程を包含する。重合後、DNA/RNAハイブリッドはRNAse Hで消化され、一方、二本鎖DNA分子は再度熱変性される。いずれの場合においても、一本鎖DNAは重合の前の第2の標的特異的プライマーの添加によって完全に二本鎖にされる。次いで、二本鎖DNA分子は、ポリメラーゼ (例えば、T7またはSP6) によって相乗的に転写される。等温サイクル反応において、RNAはDNAに逆転写され、そして再度ポリメラーゼ (例えば、T7またはSP6) を用いて転写される。得られる産物は、短縮型または完全型のいずれにせよ、標的特異的配列を示す。

30

40

【0292】

欧州特許出願公開番号329, 822 (その全体が本明細書中に参考として援用される) は、一本鎖RNA (「ssRNA」)、ssDNA、および二本鎖DNA (dsDNA) (これらは、本発明に従って使用され得る) をサイクル的に合成する工程を包含する核酸増殖プロセスを開示する。ssRNAは、第1のプライマーオリゴヌクレオチド (これは、逆転写酵素 (RNA依存性DNAポリメラーゼ) によって伸長される) のための最初の鋳型である。次いで、RNAは、得られるDNA: RNA二重鎖からリボヌクレアーゼH (RNAse H、DNAまたはRNAのいずれかとの二重鎖中のRNAに特異的なRNAase) の作用によって除去される。得られたssDNAは、第2のプライマーのための第2の鋳型 (これはまた、その鋳型に対するその相同性に対して5'側であるRNAポリ

50

メラゼプロモーター（T7 RNAポリメラーゼによって例示される）の配列を含む）である。次いで、このプライマーは、DNAポリメラーゼ（E. coli DNAポリメラーゼ I の大きな「クレノウ」フラグメントによって例示される）によって伸長させられ、プライマー間にもととの RNA の配列と同一の配列を有し、そして一方の端にプロモーター配列をさらに有する、二本鎖 DNA（「dsDNA」）分子として得られる。このプロモーター配列は、DNA の多くの RNA コピーを作製するために適切な RNA ポリメラーゼによって使用され得る。次いで、これらのコピーはサイクルに再び入り得、非常に迅速な増幅をもたらす。酵素の適切な選択を用いて、この増殖は、各サイクルで酵素の添加なしに等温で行われ得る。このプロセスのサイクル性の性質のために、開始の配列は、DNA または RNA のいずれかの形態であるように選択され得る。

10

【0293】

PCIT 国際特許出願公開番号 WO 89/06700（その全体が本明細書中で参考として援用される）は、プロモーター／プライマー配列の多くのこの配列の RNA コピーの転写の前の、プロモーター／プライマー配列の標的一本鎖 DNA（「ssDNA」）へのハイブリダイゼーションに基づく核酸配列増幅スキームを開示する。このスキームは、サイクル性ではない；すなわち、新しい鋳型は、得られた RNA 転写物から産生されない。他の増幅方法には、「RACE」（Frohman、1990）および「片側（one-sided）PCR」（Ohara、1989）」が挙げられ、これらは当業者に周知である。

【0294】

生じる「ジオリゴヌクレオチド」の配列を有し、それによってジオリゴヌクレオチドを増殖する核酸の存在下で 2 つ（または 2 より多い）のオリゴヌクレオチドの連結に基づく方法（Wu および Dean、1996、その全体が参考として本明細書中に援用される）もまた、本発明の DNA 配列の増幅において使用され得る。

20

【0295】

（生物学的機能的等価物）

修飾および変化が、本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドの構造においてなされ得、そしてなお、所望の特性を有するポリペプチドをコードする機能的分子を入手し得る。上述のように、特定のポリヌクレオチド配列に 1 以上の変異を導入することがしばしば所望される。いくつかの状況において、得られるコードされたポリペプチド配列はこの変異によって変更されるか、または他の場合において、このポリペプチドの配列は、コードするポリヌクレオチドにおける 1 以上の変異によっては変化しない。

30

【0296】

等価物または改善された第 2 世代の分子さえを作製するために、ポリペプチドのアミノ酸配列を変化させることが所望される場合、このアミノ酸の変化は、表 1 に従って DNA 配列をコードするコドンの 1 以上を変化させることによって達成され得る。

【0297】

例えば、特定のアミノ酸は、例えば、抗体の抗原結合領域または基質分子上の結合部位のような構造を有するタンパク質構造中の他のアミノ酸に、容易に感知できる程度の相互作用的な結合能の損失なしで、置換され得る。タンパク質の相互作用的な能力および性質がタンパク質の生物学的機能的活性を規定するので、特定のアミノ酸配列置換は、タンパク質配列、および当然ながら、その根底にある DNA コード配列においてなされ得、そしてそれにも関わらず、同様の特性を有するタンパク質が入手される。従って、種々の変化が、ペプチドの生物学的有用性または活性の感知できる程度の損失なしで、開示された組成物のペプチド配列またはそのペプチドをコードする対応する DNA 配列においてなされ得ることが本発明者らによって意図される。

40

【0298】

【表 1】

表1

アミノ酸		コドン					
アラニン	Ala	A	GCA	GCC	GCG	GCU	
システイン	Cys	C	UGC	UGU			
アスパラギン酸	Asp	D	GAC	GAU			
グルタミン酸	Glu	E	GAA	GAG			
フェニルアラニン	Phe	F	UUC	UUU			
グリシン	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU	
ヒスチジン	His	H	CAC	CAU			
イソロイシン	Ile	I	AUA	AUC	AUU		
リジン	Lys	K	AAA	AAG			
ロイシン	Leu	L	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG CUU
メチオニン	Met	M	AUG				
アスパラギン	Asn	N	AAC	AAU			
プロリン	Pro	P	CCA	CCC	CCG	CCU	
グルタミン	Gln	Q	CAA	CAG			
アルギニン	Arg	R	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG CGU
セリン	Ser	S	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG UCU
トレオニン	Thr	T	ACA	ACC	ACG	ACU	
バリン	Val	V	GUA	GUC	GUG	GUU	
トリプトファン	Trp	W	UGG				
チロシン	Tyr	Y	UAC	UAU			

このような変化を作製するために、アミノ酸の疎水性親水性指標が考慮され得る。タンパク質に相互作用的な生物学的機能を付与する際の疎水性親水性アミノ酸指標の重要性は、一般的に当該分野において理解されている（K y t eおよびD o o l i t t l e、1982、本明細書中に参考として援用される）。アミノ酸の相対的な疎水性親水性の性質は、得られるタンパク質の二次構造に寄与し、これは次には、そのタンパク質の他の分子（例えば、酵素、基質、レセプター、DNA、抗体、抗原など）との相互作用を規定することが受け入れられている。各アミノ酸は、その疎水性および電荷特性に基づいて疎水性親水性指標を割り当てられている（K y t eおよびD o o l i t t l e、1982）。これらの値は以下である：イソロイシン（+4.5）；バリン（+4.2）；ロイシン（+3.8）；フェニルアラニン（+2.8）；システイン／シスチン（+2.5）；メチオニン（+1.9）；アラニン（+1.8）；グリシン（-0.4）；トレオニン（-0.7）；セリン（-0.8）；トリプトファン（-0.9）；チロシン（-1.3）；プロリン（-1.6）；ヒスチジン（-3.2）；グルタミン酸（-3.5）；グルタミン（-3.5）；アスパラギン酸（-3.5）；アスパラギン（-3.5）；リジン（-3.9）；およびアルギニン（-4.5）。

【0299】

特定のアミノ酸が同様の疎水性親水性指標またはスコアを有する他のアミノ酸によって置換され得、そしてなお同様の生物学的活性を有するタンパク質を生じる（すなわち、生物学的に機能的に等価なタンパク質をなお入手する）ことが、当該分野において公知である。このような変化を作製する際に、その疎水性親水性指標が±2以内であるアミノ酸の置換が好ましく、その疎水性親水性指標が±1以内であるアミノ酸の置換が特に好ましく、そしてその疎水性親水性指標が±0.5以内であるアミノ酸の置換がなおより特に好ましい。同様なアミノ酸の置換が、親水性に基づいて有効になされ得ることもまた、当該分

野で理解されている。米国特許第4, 554, 101号（その全体が本明細書中に参考として具体的に援用される）は、タンパク質の生物学的特性と相関するその隣接するアミノ酸の親水性によって支配される、そのタンパク質の最大局所的な平均親水性に言及する。

【0300】

米国特許第4, 554, 101号に詳述されるように、以下の親水性値がアミノ酸残基に割り当てられた：アルギニン（+3.0）；リジン（+3.0）；アスパラギン酸（+3.0±1）；グルタミン酸（+3.0±1）；セリン（+0.3）；アスパラギン（+0.2）；グルタミン（+0.2）；グリシン（0）；トレオニン（-0.4）；プロリン（-0.5±1）；アラニン（-0.5）；ヒスチジン（-0.5）；システイン（-1.0）；メチオニン（-1.3）；バリン（-1.5）；ロイシン（-1.8）；イソロイシン（-1.8）；チロシン（-2.3）；フェニルアラニン（-2.5）；トリプトファン（-3.4）。アミノ酸は、同様の親水性の値を有する別のアミノ酸に置換され得、そしてなお、生物学的に等価なタンパク質（特に、免疫学的に等価なタンパク質）を得ることが理解される。このような変化において、その親水性値が±2以内であるアミノ酸の置換が好ましく、その親水性値が±1以内であるアミノ酸の置換が特に好ましく、そしてその親水性値が±0.5以内であるアミノ酸の置換がなおより特に好ましい。

10

【0301】

上記に概説したように、従って、アミノ酸置換は、一般的にアミノ酸側鎖置換基の相対的な類似性（例えば、その疎水性、親水性、電荷、サイズ、など）に基づく。前述の種々の特徴を考慮する典型的な置換は当業者に周知であり、そして以下を含む：アルギニンおよびリジン；グルタミン酸およびアスパラギン酸；セリンおよびトレオニン；グルタミンおよびアスパラギン；およびバリン、ロイシン、およびイソロイシン。

20

【0302】

さらに、任意のポリヌクレオチドが、インビボでの安定性を増加させるためにさらに修飾され得る。可能な修飾には以下が挙げられるがこれらに限定されない：5'末端および／または3'末端での隣接配列の付加；バックボーンにおいて、ホスホジエステラセ（phosphodiesterase）結合よりはむしろホスホロチオエートまたは2'-O-メチルの使用；ならびに／あるいは従来とは異なる塩基（例えば、イノシン、キューオシン、およびワイブトシン、ならびにアデニン、シチジン、グアニン、チミン、およびウリジンのアセチル、メチル、チオ、および他の修飾形態）の含有。

30

【0303】

（インビボポリヌクレオチド送達技術）

さらなる実施形態において、本発明の1以上のポリヌクレオチドを含む遺伝子構築物は、インビボで細胞に導入される。これは、種々のまたは周知のアプローチのいずれかを用いて達成され得、これらのいくつかは、例示の目的で以下に概説される。

【0304】

（1. アデノウイルス）

1以上の核酸配列のインビボ送達のための好ましい方法の1つは、アデノウイルス発現ベクターの使用を包含する。「アデノウイルス発現ベクター」は、（a）この構築物のパッケージングを支持するため、および（b）センス方向またはアンチセンス方向でその中にクローニングされたポリヌクレオチドを発現するため、に十分なアデノウイルス配列を含む構築物を含むことを意味する。当然のことながら、アンチセンス構築物の文脈において、発現は、遺伝子産物が合成されることを必要としない。

40

【0305】

発現ベクターは、アデノウイルスの遺伝子操作された形態を含む。アデノウイルスの遺伝的構成の知見（36 kb、線状、二本鎖DNAウイルス）は、7 kbまでの外来性配列でアデノウイルスDNAの大きな断片を置換することを可能にする（GrunhausおよびHorwitz, 1992）。レトロウイルスとは対照的に、宿主細胞のアデノウイルス感染は、染色体への組込みを生じない。なぜなら、アデノウイルスDNAは、潜在的な遺伝毒性を有さないエピソーム性様式で複製し得るからである。また、アデノウイルス

50

は構造的に安定であり、そして大規模な増幅後にゲノム再構成は検出されなかった。アデノウイルスは、細胞の細胞周期段階に関わりなく、実質的にすべての上皮細胞に感染し得る。今日まで、アデノウイルス感染は、穏やかな疾患（例えば、ヒトの急性呼吸器疾患）にのみに関連しているらしい。

【0306】

アデノウイルスは、その中程度のサイズのゲノム、操作の容易さ、高い力価、広範な標的細胞範囲、および高い感染力のため、遺伝子移入ベクターとしての使用のために特に適している。ウイルスゲノムの両端は100～200塩基対の逆方向反復（ITR）を含み、これらは、ウイルスDNA複製およびパッケージングに必要なシスエレメントである。ゲノムの初期（E）領域および後期（L）領域は、異なる転写単位を含み、これは、ウイルスDNA複製の開始によって分裂する。E1領域（E1AおよびE1B）は、ウイルスゲノムおよびいくつかの細胞遺伝子の転写の調節の原因であるタンパク質をコードする。E2領域（E2AおよびE2B）の発現は、ウイルスDNA複製のためのタンパク質の合成を生じる。これらのタンパク質は、DNA複製、後期遺伝子発現、および宿主細胞シャットオフに参与する（Renan、1990）。後期遺伝子の産物（ウイルスキャプシドタンパク質の大多数を含む）は、主要後期プロモーター（MLP）によって与えられる単一の一次転写物の有意なプロセッシング後にのみ発現される。MLP（16.8 m.u. に位置する）は、感染の後期の間に特に効率的であり、そしてこのプロモーターに由来するすべてのmRNAは、5'－3成分リーダー（TPL）配列（この配列は、RNAを翻訳のために好ましいmRNAにする）を有する。

10

20

【0307】

現在の系では、組換えアデノウイルスが、シャトルベクターとプロウイルスベクターとの間の相同組換えから生成する。2つのプロウイルスベクター間の可能な組換えに起因して、野生型アデノウイルスは、このプロセスから生成され得る。従って、個々のプラークからウイルスの単一クローンを単離すること、およびそのゲノム構造を調べることが重要である。

【0308】

複製欠損である現在のアデノウイルスベクターの生成および増殖は、特有のペルパー細胞株（293と称される）に依存し、そのヘルパー細胞株は、Ad5 DNAフラグメントによりヒト胚性腎臓細胞から形質転換され、そしてE1タンパク質を構成的に発現する（Grahamら、1977）。E3領域は、アデノウイルスゲノムから不必要であるので（JonesおよびShenk、1978）、293細胞の補助のよって、現在のアデノウイルスベクターは、E1もしくはD3のいずれかまたはその両方の領域に、外来DNAを保有する（GrahamおよびPrevec、1991）。本質的には、アデノウイルスは、DNAより約2kB多い容量を仮定すると、野生型ゲノムの約105%をパッケージし得る（Ghosh-Choudhuryら、1987）。E1およびE3領域で交換可能である約5.5kBのDNAと組み合わせると、現在のアデノウイルスベクターの最大容量は、7.5kBより低いか、またはベクターの全長の約15%である。アデノウイルスのウイルス性のゲノムの80%より多くは、ベクター骨格内にあり、そしてベクター保有（borne）細胞傷害性の供給源である。また、E1欠失ウイルスの複製欠損は、不完全である。例えば、ウイルス遺伝子発現のリーク（leakage）は、高い多重感染（MOI）で、現在利用可能なベクターで観察された（Mulligan、1993）。

30

40

【0309】

ヘルパー細胞株は、ヒト細胞（例えば、ヒト胚性腎臓細胞、筋細胞、造血細胞または他のヒト胚性間葉細胞または上皮細胞）に由来し得る。あるいは、ヘルパー細胞は、ヒトアデノウイルスを許容性である他の哺乳動物種の細胞に由来し得る。このような細胞としては、例えば、Vero細胞または他のサル胚性間葉細胞または上皮細胞が挙げられる。上記のように、現在、好ましいヘルパー細胞株は、293である。

【0310】

最近、Racherら（1995）は、293細胞の培養およびアデノウイルスの増殖

50

についての改良方法を開示した。1つのフォーマットにおいて、天然の細胞の凝集物は、100～200mlの培地を含む1リットルのシリコン処理した攪拌フラスコ（Technique, Cambridge, UK）内に、個々の細胞を接種することによって増殖する。40rpmでの攪拌後、細胞生存度を、トリパンブルーで評価する。別のフォーマットにおいて、Fibro-Celマイクロキャリア（Bibby Sterlin, Stone, UK）（5g/l）を、以下のように使用する。5mlの培地に再懸濁された細胞接種材料を、250mlのErlenmeyerフラスコ中のキャリア（50ml）に添加し、そして時々攪拌しながら、1～4時間、静止させておく。次いで培地を、50mlの新鮮な培地で置換し、そして振盪を開始する。ウイルス産生のために、細胞を、約80%のコンフルエンスまで増殖させ、その後、培地を置換し（最終容量の25%まで）、そしてアデノウイルスを0.05のMOIで添加する。培養物を、一晩静止させ、その後容量を100%まで増やし、そしてさらに72時間の振盪を開始する。 10

【0311】

アデノウイルスベクターは、複製欠損または少なくとも条件付で複製欠損であるという必要性以外に、アデノウイルスの特性は、本発明の実施の成功に重要でないと考えられる。アデノウイルスは、42の異なる既知の血清型またはサブグループA～Fの任意のアデノウイルスであり得る。サブグループCのアデノウイルス5型は、本発明において使用するための条件付複製欠損アデノウイルスベクターを得るために好ましい開始物質である。なぜならアデノウイルス5型は、大量の生化学的情報および遺伝学的情報が公知であるヒトアデノウイルスであり、そしてそれは、ベクターとしてアデノウイルスを使用するほとんどの構築物に歴史的に使用されてきたからである。 20

【0312】

上記のように、本発明による代表的なベクターは、複製欠損であり、そしてアデノウイルスE1領域を有さない。従って、目的の遺伝子をコードするポリヌクレオチドを、E1コード配列が除去された位置に導入することが最も簡便である。しかし、アデノウイルス配列内の構築物の挿入の位置は、本発明に重要ではない。目的の遺伝子をコードするポリヌクレオチドはまた、Karlssonら（1986）に記載されるように、E3置換ベクターに、欠失したE3領域の代わりに挿入され得るか、またはヘルパー細胞株またはヘルパーウイルスがE4欠損を補足するE4領域に挿入され得る。

【0313】

アデノウイルスは、容易に増殖し、かつ容易に操作され、そしてインビトロおよびインビボでの広い宿主範囲を示す。この群のウイルスは、高い力価（例えば、 $10^9 \sim 10^{11}$ プラーク形成ユニット/ml）で得られ得、そしてそれらは非常に感染性である。アデノウイルスの生活環は、宿主細胞ゲノムへの組込みを必要としない。アデノウイルスベクターによって送達された外来遺伝子は、エピソーム性であり、従って、宿主細胞に対して低い遺伝毒性を有する。副作用は、野生型アデノウイルスでのワクチン接種の研究において報告されていない（Couchら、1963；Topら、1971）。このことは、インビボ遺伝子トランスファーベクターとしてのそれらの安全かつ治療的な可能性を示す。 30

【0314】

アデノウイルスベクターを、真核生物遺伝子発現（Levreroら、1991；Gomez-Foixら、1992）およびワクチンの開発（GrunhausおよびHorwitz、1992；GrahamおよびPrevec、1992）に使用した。最近、動物研究は、組換えアデノウイルスは、遺伝子療法に使用され得ることを示唆した（Stratford-PerricaudetおよびPerricaudet、1991；Stratford-Perricaudetら、1990；Richら、1993）。異なる組織に組換えアデノウイルスを投与する際の研究としては、気管点滴注入法（Rosenfeldら、1991；Rosenfeldら、1992）、筋肉注射（Ragotら、1993）、末梢静脈内注射（HerzおよびGerard、1993）および脳における定位接種法（Le Gal La Salleら、1993）が挙げられる。 40

【0315】

(2. レトロウイルス)

レトロウイルスは、逆転写のプロセスによって感染された細胞においてそれらのRNAを2本鎖DNAに転換する能力によって特徴付けられる一本鎖RNAウイルスの群である(Coffin、1990)。次いで、生じるDNAを、プロウイルスとして細胞染色体に安定に組み込み、そしてウイルスタンパク質を合成させる。この組み込みは、レシピエント細胞およびその子孫におけるウイルス遺伝子配列の保持を生じる。レトロウイルスゲノムは、カプシドタンパク質、ポリメラーゼ酵素、およびエンベロープ成分をそれぞれコードする3つの遺伝子(gag、polおよびenv)を含む。gag遺伝子の上流に見出された配列は、ビリオンへのゲノムのパッケージングのためのシグナルを含む。2つの長い末端反復(LTR)配列は、ウイルスゲノムの5'および3'末端に存在する。これらは、強力なプロモーター配列およびエンハンサー配列を含み、そしてまた宿主細胞ゲノムへの組み込みに必要とされる(Coffin、1990)。

10

【0316】

レトロウイルスベクターを構築するために、1つ以上の目的のオリゴヌクレオチド配列またはポリヌクレオチド配列をコードする核酸が、特定のウイルス配列の代わりにウイルスゲノムに挿入され、複製欠損であるウイルスを作製する。ビリオンを作製するために、gag遺伝子、pol遺伝子、およびenv遺伝子を含むが、LTR成分およびパッケージング成分を含まないパッケージング細胞株が構築される(Mannら、1983)。レトロウイルスLTR配列およびパッケージング配列と一緒にcDNAを含む組換えプラスミドがこの細胞株に(例えば、リン酸カルシウム沈殿によって)導入される場合、パッケージング配列は、ウイルス粒子にパッケージングされる組換えプラスミドのRNAの転写を可能にし、次いで培養培地に分泌される(NicolasおよびRubenstein、1988; Temin、1986; Mannら、1983)。次いで、この組換えレトロウイルスを含む培地は、収集され、必要に応じて、濃縮され、そして遺伝子移入のために使用される。レトロウイルスベクターは、広範な細胞型に感染し得る。しかし、組み込みおよび安定な発現は、宿主細胞の分裂を必要とする(Paskindら、1975)。

20

【0317】

レトロウイルスベクターの特異的な標的化を可能にするように設計された新規な方法が最近、ラクトース残基のウイルスエンベロープへの化学的な付加によるレトロウイルスの化学的な変更に基づいて、開発された。この変更は、シアログリコタンパク質レセプターを介する肝細胞の特異的な感染を可能にし得る。

30

【0318】

組換えレトロウイルスの標的化のための異なる方法が、設計され、この方法においては、レトロウイルスエンベロープタンパク質に対するビオチン化抗体および特定の細胞レセプターに対するビオチン化抗体が使用された。この抗体は、ストレプトアビジンを使用することによってビオチン成分を介して結合された(Rouxら、1989)。主な組織適合性複合体の、クラスI型抗原およびクラスII型抗原に対する抗体を使用して、著者らは、インビトロでエコトロピックウイルスを用いた細胞表面抗原を保持する種々のヒト細胞の感染を実証した(Rouxら、1989)。

40

【0319】

(3. アデノ随伴ウイルス)

AAV(Ridgeway、1988; HermonatおよびMuzyczska、1984)は、パルボウイルス(parovirus)であり、アデノウイルスのストックの汚染物質として発見された。AAVは、いかなる疾患にも関連していない偏在する(抗体は、アメリカ人の集団の85%に存在する)ウイルスである。AAVはまた、AAVの複製がヘルパーウイルス(例えば、アデノウイルス)の存在に依存するので、デPENDウイルスとして分類される。5つの血清型が単離されている。そのうち、AAV-2は、最も特徴付けられている。AAVは、キャプシドタンパク質VP1、VP2およびVP3にキャプシド形成され、直径20nm~24nmの正二十面体のビリオンを形成する、一本鎖の線状DNAを有する(MuzyczkaおよびMcLaughlin、1988)。

50

【0320】

このAAV DNAは、約4.7キロ塩基長である。このDNAは、2つのオープンリーディングフレームを含み、そして2つのITRに隣接される（図2）。AAVゲノム中には、2つの主な遺伝子（repおよびcap）が存在する。rep遺伝子は、ウイルスの複製を担うタンパク質をコードし、これに対し、capは、キャプシドタンパク質VP1-3をコードする。各々のITRは、T形状のヘアピン構造を形成する。これらの末端繰り返しは、染色体組み込みのために必須のAAVのcis成分のみである。従って、このAAVは、送達のための遺伝子のカセットで全てのウイルスコード配列が除去および置換されたベクターとして使用され得る。それらの地図位置に従って、3つのウイルスプロモーターが同定され、そしてp5、p19、およびp40と称されている。p5およびp19からの転写はrepタンパク質の産生を生じ、そしてp40からの転写はキャプシドタンパク質を産生する（HermonatおよびMuzyczka, 1984）。 10

【0321】

発現ベクターとしてrAAVを使用する可能性を研究するために研究者を刺激するいくつかの因子が存在する。1つは、宿主染色体に組み込むために遺伝子を送達する必要がある、驚くべきことに少ないことである。145bpのITR（AAVゲノムのわずか6%である）を有することが必要である。これは、4.5kbのDNA挿入物を作製する余地をベクター残す。これは、AAVが大きな遺伝子を送達するのを妨げ得る、能力を保有するが、本発明のアンチセンス構築物を送達するのに十分に適している。 20

【0322】

AAVはまた、その安全性に起因して、送達ビヒクルの優れた選択である。相対的に複雑な救援機構が存在する：野生型のアデノウイルス遺伝子だけでなく、AAV遺伝子もrAAVを動員する必要がある。同様に、AAVは、病原性ではなく、そしていかなる疾患にも関連しない。ウイルスコード配列の除去は、ウイルス遺伝子発現に対する免疫応答を最小化し、従って、rAAVは、炎症応答を招かない。 30

【0323】

（4. 発現構築物としての他のウイルスベクター）

他のウイルスベクターを、宿主細胞へのオリゴヌクレオチド配列またはポリヌクレオチド配列の送達のための本発明における発現構築物として用いてもよい。ワクシニアウイルス（Ridgeway, 1988; Couparら, 1988）、レンチウイルス、ポリオウイルス、およびヘルペスウイルスのようなウイルス由来のベクターを用いてもよい。これらは、種々の哺乳動物細胞に、いくつかの魅力のある特性を提供する（Friedmann, 1989; Ridgeway, 1988; Couparら, 1988; Horwichら, 1990）。 30

【0324】

B型ヘルペス欠損ウイルスの最近の認識によると、新しい見識は、異なるウイルス配列の構造-機能の関連性を与えた。インビトロでの研究は、このウイルスが、そのゲノムの80%までの欠失にもかかわらず、ヘルパー依存パッケージングおよび逆転写についての能力を保持し得ることを示した（Horwichら, 1990）。このことは、ゲノムの大部分が外来の遺伝物質と交換され得ることを示唆した。肝臓指向性（hepatotropism）および持続（組込み）は、肝臓指向性遺伝子移入についての特に魅力的な特性であった。Changら、（1991）は、ポリメラーゼコード配列、表面コード配列、および前表面（pre-surface）コード配列に代えて、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（CAT）遺伝子をアヒルB型肝炎ウイルスゲノムに導入した。これを、野生型ウイルスと共に、トリ肝癌細胞株へと、同時トランスフェクトした。高力価の組換えウイルスを含む培養培地を用いて、初代仔ガモ肝細胞を感染させた。安定なCAT遺伝子発現を、トランスフェクション後の少なくとも24日間検出した（Changら, 1991）。 40

【0325】

（5. 非ウイルスベクター）

本発明のオリゴヌクレオチド配列またはポリヌクレオチド配列の発現をもたらすために、発現構築物は、細胞に送達されなければならない。この送達は、細胞株を形質転換するための実験手順の際のように、インビトロで達成され得るか、または特定の疾患状態の処置の際のように、インビボもしくはエキソビボで達成され得る。上記のように、送達のための1つの好ましい機構は、ウイルス感染を介する機構であり、ここで、発現構築物は、感染性ウイルス粒子の中にカプセル化される。

【0326】

一旦、発現構築物が、細胞の中に送達されると、所望のオリゴヌクレオチド配列またはポリヌクレオチド配列をコードする核酸は、異なる部位に配置され、そして異なる部位で発現し得る。特定の実施形態では、この構築物をコードする核酸は、細胞のゲノムの中に安定に組込まれ得る。この組込みは、相同組換えを介する特定の位置および特定の配向であってもよい（遺伝子置換）し、またはこれは無作為な非特異的な位置に組込まれてもよい（遺伝子増強）。なおさらなる実施形態では、核酸は、DNAの別個のエピソームセグメントとして、細胞の中で安定に維持され得る。このような核酸セグメント、または「エピソーム」は、宿主細胞周期から独立して、または宿主細胞周期に同調して維持および複製させるのに十分な配列をコードする。どのように発現構築物を細胞に送達させ、そして細胞の中のどこで核酸を維持するかは、用いられる発現構築物の型に依存する。

【0327】

本発明の特定の実施形態では、1つ以上のオリゴヌクレオチド配列またはポリヌクレオチド配列を含む発現構築物は、単に、裸の組換えDNAまたはプラスミドから構成されてもよい。この構築物の移入は、細胞膜を物理的または化学的に透過化処理する、上記の方法のいずれかにより行われ得る。このことは、特に、インビトロでの移入に適用可能であるが、これはインビボでの使用でも同様に適用され得る。Dubenskyら、(1984)は、ポリオーマウイルスDNAを、成体および新生仔マウスの肝臓および脾臓に、リン酸カルシウム沈殿物の形態で首尾良く注入した。これは、能動的ウイルス複製および急性感染を実証した。BenvenistyおよびReshef(1986)はまた、沈降リン酸カルシウムプラスミドの直接的腹腔内注入が、トランスフェクトした遺伝子の発現を生じることを実証した。目的の遺伝子をコードするDNAはまた、インビボで同じ様式で移入され得、遺伝子産物を発現することが想定される。

【0328】

細胞の中に裸のDNA発現構築物を移入するための本発明の別の実施形態では、粒子銃(particle bombardment)を包含し得る。この方法は、DNAをコートした微粒子を、この粒子が細胞膜を貫き、そして細胞を殺すことなく細胞に侵入することが可能な高速まで加速させる能力に依存する(Kleinら、1987)。小さな粒子を加速させるためのいくつかの装置が、開発されている。このような装置の1つは、高電圧放電に依存して電流を発生させ、これは、次いで原動力を提供する(Yangら、1990)。用いられる微粒子は、タングステンビーズまたは金ビーズのような生物学的に不活性な物質からなっている。

【0329】

ラットおよびマウスの肝臓組織、皮膚組織、および筋肉組織を含む選択された器官は、インビボでボンバードされた(Yangら、1990; Zeleninら、1991)。このことは、銃と標的器官との間の任意の介在組織を除去する(すなわち、エキソビボ処置)のための、組織または細胞の外科的露出を必要とし得る。また、特定の遺伝子をコードするDNAは、この方法を介して送達され、そしてなお本発明により取りこまれ得る。

【0330】

(アンチセンスオリゴヌクレオチド)

遺伝子情報の流れの最終的結果は、タンパク質の合成である。DNAは、ポリメラーゼによってメッセンジャーRNAへと転写され、そしてリボソーム上で翻訳されて、フォールディングされた機能性タンパク質が生じる。従って、この経路に沿って、タンパク質合成が阻害され得るいくつかの段階が存在する。本明細書中に記載されるポリペプチドをコ

10

20

30

40

50

ードするネイティブのDNAセグメントは、すべての哺乳動物DNA鎖のように、水素結合により結合された2つの鎖（センス鎖およびアンチセンス鎖）を有する。ポリペプチドをコードするメッセンジャーRNAは、センスDNA鎖と同じヌクレオチド配列を有するが、ただし、そのDNAのチミジンがウリジンに置き換わっている。従って、合成アンチセンスヌクレオチド配列は、mRNAに結合し、そしてそのmRNAによりコードされるタンパク質の発現を阻害する。

【0331】

従って、アンチセンスオリゴヌクレオチドにmRNAを標的とさせることは、タンパク質合成を妨げるための1つの機構であり、結果的に、強力かつ標的化された治療アプローチを示す。例えば、ポリガラクトウロナーゼの合成およびムスカリン2型アセチルコリンレセプターは、そのそれぞれのmRNA配列に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによって阻害される（米国特許第5,739,119号および米国特許第5,759,829号（各々その全体が、本明細書中に特に参考として援用される））。さらに、アンチセンス阻害の例が、核タンパク質サイクリン、多剤耐性遺伝子（MDG1）、ICAM-1、E-セレクトリン、STK-1、線条体GABAAレセプターおよびヒトEGFを用いて示されている（Jaskulskiら、1988；VasanthakumarおよびAhmed、1989；Perisら、1998；米国特許第5,801,154号；同第5,789,573号；同第5,718,709号および同第5,610,288号（各々その全体が、本明細書中に特に参考として援用される））。種々の異常な細胞増殖（例えば、癌）を阻害しそして処置するために使用され得る、アンチセンス構築物もまた、記載されている（米国特許第5,747,470号；同第5,591,317号および同第5,783,683号（各々その全体が、本明細書中に特に参考として援用される））。 10 20

【0332】

従って、例示的实施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるポリヌクレオチド配列に特異的に結合し得る任意の配列もしくはその相補体のすべてまたは一部を含む、オリゴヌクレオチド配列を提供する。1つの実施形態において、そのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、DNAまたはその誘導体を含む。別の実施形態において、そのオリゴヌクレオチドは、RNAまたはその誘導体を含む。第3の実施形態において、そのオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート改変骨格を含む、改変DNAである。第4の実施形態において、そのオリゴヌクレオチド配列は、ペプチド核酸またはその誘導体を含む。各場合において、好ましい組成物は、本明細書中に開示されるポリヌクレオチドのうちの1つ以上の部分に相補的な、より好ましくは実質的に相補的な、そしてさらにより好ましくは完全に相補的な、配列領域を含む。 30

【0333】

所定の遺伝子配列に特異的なアンチセンス組成物の選択は、選択された標的配列（すなわち、これらの例示的例においては、ラット配列およびヒト配列）の分析ならびに二次構造、 T_m 、結合エネルギー、相対的安定性の決定に基づき、そしてアンチセンス組成物は、二量体、ヘアピン、または宿主細胞において標的mRNAへの特異的結合を減少または妨げる他の二次構造をそれらが形成できない相対的能力に基づいて選択された。

【0334】

mRNAの非常に好ましい標的領域は、AUG翻訳開始コドンの領域またはその付近の領域、およびmRNAの5'領域と実質的に相補的な配列である。これらの二次構造分析および標的部位選択の考慮は、OLIGOプライマー分析ソフトウェアのバージョン4（Rychlik、1997）およびBLASTN 2.0.5アルゴリズムソフトウェア（Altschulら、1997）を使用して実施された。 40

【0335】

短いペプチドベクター（MPG（27残基）と称する）を使用するアンチセンス送達法の使用もまた意図される。このMPGペプチドは、HIV gp41の融合配列由来の疎水性ドメインと、SV40 T抗原の核局在化配列由来の親水性ドメインとを含む（Morrisら、1997）。このMPGペプチドのいくつかの分子がアンチセンスオリゴヌ 50

クレオチドをコートし、そして比較的高効率（90%）で1時間未満で培養哺乳動物細胞へと送達され得ることが示された。さらに、MPGとの相互作用は、ヌクレアーゼに対するそのオリゴヌクレオチドの安定性および形質膜を横切る能力の両方を強力に増加させる。

【0336】

（リボザイム）

タンパク質が伝統的に、核酸の触媒のために使用されているが、別の種類の高分子が、この試みにおいて有用であるとして出現した。リボザイムは、部位特異的様式で核酸を切断するRNA-タンパク質複合体である。リボザイムは、エンドヌクレアーゼ活性を保有する特異的触媒ドメインを有する（KimおよびCech、1987；Gerlachら、1987；ForsterおよびSymsons、1987）。例えば、多数のリボザイムが、高い程度の特異性でホスホエステル転移反応を促進し、しばしば、オリゴヌクレオチド基質中の数個のホスホエステルのうちの1つだけを切断する（Cechら、1981；MichaelおよびWesthof、1990；Reinhold-HurekおよびShub、1992）。この特異性は、この基質が、化学反応の前にリボザイムの内部ガイド配列（「IGS」）との特異的塩基対形成相互作用を介して結合するという要件に帰せられている。

10

【0337】

リボザイム触媒は、主に、核酸に関与する配列特異的切断／連結反応の一部として観察されている（Joyce、1989；Cechら、1981）。例えば、米国特許第5,354,855号（特に本明細書中に参考として援用される）は、特定のリボザイムが、配列特異性が既知のリボヌクレアーゼの配列特異性よりも高くかつDNA制限酵素の配列特異性に近い、エンドヌクレアーゼとして作用し得ることを報告している。従って、遺伝子発現の配列特異的リボザイム媒介性阻害は、治療適用に特に適切であり得る（Scanlonら、1991；Sarverら、1990）。最近、リボザイムが適用されたいくつかの細胞株においてそのリボザイムが遺伝子変化を惹起したこと；その変化した遺伝子がオンコジーンであるH-ras, c-fosおよびHIVの遺伝子を含んだことが、報告された。この研究のほとんどは、特定のリボザイムにより切断される特定の変異体コドンに基づく、標的mRNAの改変に関した。

20

【0338】

天然に存在する酵素的RNAの6つの基本的変種が、現在公知である。各々が、生理学的条件下で、トランスで、RNAホスホジエステル結合の加水分解を触媒し得（従って、他のRNA分子を切断し得）る。一般に、酵素的核酸は、まず、標的RNAへの結合によって作用する。このような結合は、標的RNAを切断するように作用する分子の酵素的部分に近接して保持される、酵素的核酸の標的結合部分を介して生じる。従って、その酵素的核酸はまず、標的RNAを認識し、次いで相補的塩基対形成を介してその標的RNAに結合し、そして一旦正確な部位に結合すると、その標的RNAを酵素的に切断するように作用する。このような標的RNAの戦略的切断は、コードされるタンパク質を直接合成する能力を破壊する。酵素的核酸がそのRNA標的に結合しそして切断した後、その酵素的核酸は、別の標的を探索するためにそのRNAから離れ、そして繰り返し、新しい標的に結合しそして切断し得る。

30

40

【0339】

リボザイムの酵素特性は、多くの技術（例えば、アンチセンス技術（ここで、核酸分子は、翻訳を阻害するために核酸標的に簡単に結合する））に対して有利である。なぜなら、治療的処置に影響を与えるのに必要であるリボザイムの濃度は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの濃度よりも低いからである。この利点は、酵素学的に作用するリボザイムの能力に影響を与える。従って、単一のリボザイム分子は、標的RNAの多くの分子を切断し得る。さらに、このリボザイムは、高度に選択的なインヒビターであり、この阻害の特異性は、標的RNAに結合する塩基対形成の機構に依存するだけでなく、標的RNAの切断の機構にも依存する。切断部位付近の1個のミスマッチまたは塩基置換により、リボザイ

50

ムの触媒活性が完全になくなり得る。アンチセンス分子内の同様のミスマッチでは、それらの作用は妨げられない（Woolfら、1992）。従って、リボザイムの作用の特異性は、同じRNA部位に結合するアンチセンスオリゴヌクレオチドの作用の特異性よりも高い。

【0340】

この酵素学的核酸分子は、ハンマーヘッド（hammerhead）モチーフ、ヘアピンモチーフ、肝炎ウイルスモチーフ、I群イントロンモチーフまたはRNase P RNAモチーフ（RNA誘導配列に関連する）あるいはNeurospora VS RNAモチーフにおいて形成され得る。ハンマーヘッドモチーフの例は、Rossiら（1992）に記載される。ヘアピンモチーフの例は、Hampelら（欧州特許出願公開番号EP 0360257）、HampelおよびTritz（1989）、Hampelら（1990）および米国特許第5,631,359号（本明細書中で特に参考として援用される）に記載される。肝炎ウイルスモチーフの例は、PerrottaおよびBeen（1992）に記載される。RNaseモチーフの例は、Guerrier-Takadaら（1983）に記載される。Neurospora VS RNAリボザイムモチーフは、Collins（SavilleおよびCollins, 1990; SavilleおよびCollins, 1991; CollinsおよびOlive, 1993）に記載される。そしてI群イントロンの例は、米国特許第4,987,071号に記載される（本明細書中で特に参考として援用される）。本発明の酵素学的核酸分子において重要であることは、1以上の標的遺伝子RNA領域に相補的である特定の基質結合部位を有すること、およびこの分子にRNA切断活性を付与する基質結合部位内にヌクレオチド配列を有することまたはこの基質結合部位を取り囲むヌクレオチド配列を有することだけである。従って、リボザイム構築物は、本明細書中に記載される特定のモチーフに限定する必要はない。

【0341】

特定の実施形態において、所望の標的のRNA（例えば、本明細書中において開示される配列の1つ）に対して高度の特異性を示す、酵素学的切断試薬を産生することが重要であり得る。好ましくは、この酵素学的核酸分子は、標的mRNAの高度に保存された配列領域に対して標的化される。このような酵素学的核酸分子は、必要とされる場合、特定の細胞に外因的に送達され得る。あるいは、このリボザイムは、特定の細胞に送達されるDNAベクターまたはRNAベクターから発現され得る。

【0342】

小さな酵素学的核酸モチーフ（例えば、ハンマーヘッド構造またはヘアピン王像のモチーフ）はまた、外因的送達のために使用され得る。これらの分子の単純な構造は、酵素学的核酸がmRNA構造の標的化領域に浸潤する能力を増大させる。あるいは、触媒RNA分子は、真核生物のプロモーターより細胞内で発現され得る（例えば、Scanlonら、1991; Kashani-Sabetら、1992; Droupulicら、1992; Weerasingheら、1991; Ojwangら、1992; Chenら、1992; Sarverら、1990）。当業者は、任意のリボザイムが、適切なDNAベクター由来の真核生物細胞において発現されることを理解する。このようなリボザイムの活性は、第二リボザイムによる第一転写物からの解放によって増強され得る（国際特許出願公開番号WO 93/23569、および国際特許出願公開番号WO 94/02595（これらの両方は、参考として援用される）; Ohkawaら、1992; Tairaら、1991; ならびにVenturaら、1993）。

【0343】

リボザイムは、直接的に添加されるか、またはリボソーム内にパッケージングされたカチオン性脂質と共に複合体化され（脂質複合体）、さもなければ、標的細胞に送達され得る。RNAまたはRNA複合体は、生体高分子中に取り込んだ状態または取り込んでない状態で、注射、エアロゾル吸入、注入ポンプまたはステントを介して、関連する組織（エキソビボ、またはインビボ）に局所的に投与され得る。

【0344】

リボザイムは、国際特許出願公開番号WO 93/23569および国際特許出願公開番号WO 94/02595（各々は、本明細書中で参考として援用される）に記載されるように設計され得、そして記載されるようにインビトロおよびインビボにおいて試験するために合成され得る。このようなリボザイムはまた、送達するために最適化され得る。特定の例が提供されるが、当業者は、他の種において等価なRNA標的が、必要な場合に利用され得ることを理解する。

【0345】

ハンマーヘッドリボザイムまたはヘアピンリボザイムを、コンピュータフォールディング（Jaegerら、1989）によって個々に分析し、リボザイム配列が、適切な2次構造に折り畳まれたかどうかを評価し得る。結合アーム（binding arm）と触媒中心との間で好ましくない分子内相互作用を有するこれらのリボザイムは、考慮から外される。種々の結合アームの長さが、活性を最適化するために選択され得る。一般に、各アームにおいて少なくとも5個以上の塩基が標的RNAに結合するか、さもなければこの標的RNAと相互作用し得る。

【0346】

ハンマーヘッドモチーフまたはヘアピンモチーフのリボザイムは、mRNAメッセージの種々の部位に対してアニールするように設計され得、そして化学的に合成され得る。使用される合成の方法は、Usmanら（1987）およびScarlingら、（1990）に記載されるように正常のRNA合成のための手順が使用され、そして一般的な核酸保護基および連結基（例えば、5'末端においてジメトキシトリチルおよび3'末端においてホスホルアミダイト）が使用される。平均的、段階的な連結収率は、代表的に、98%より高い。ヘアピンリボザイムは、2個の部分で合成され得、そして活性リボザイムを再構築するためにアニールされ得る（ChowriraおよびBurke、1992）。リボザイムは、大規模に改変され得、ヌクレアーゼ耐性基を用いて改変すること（例えば、2'-アミノ、2'-C-アシル、2'-フルオロ、2'-オ-メチル、2'-H（概説のために、例えばUsmanおよびCedergren、1992を参照のこと））によって安定性が増大され得る。リボザイムは、一般的な方法を使用するゲル電気泳動または高圧液体クロマトグラフィーによって精製され得、そして水中に再懸濁され得る。

【0347】

リボザイムの活性は、リボザイムの結合アームの長さを変更することにより、または血清リボヌクレアーゼによる分解を防ぐ改変（国際特許出願番号WO 92/07065；Perraultら、1990；Piekenら、1991；UsmanおよびCedergren、1992；国際特許公開番号WO 93/15187；国際特許出願公開番号WO 91/0362；欧州特許出願公開番号92110298.4；米国特許第5,334,711号、および国際特許出願公開番号WO 94/13688（これには、酵素学的RNA分子の糖部分に対して成され得る、種々の化学的修飾が記載される）を参照のこと）、細胞中でのリボザイムの有効性を増強する改変、ならびにRNAの合成時間を短縮および化学的必要性を低下させるための幹（stem）II塩基を除去して、リボザイムを化学的に合成することによって最適化され得る。

【0348】

Sullivanら（国際特許出願公開番号WO 94/02595）は、酵素学的RNA分子の送達のための一般的な方法を記載する。リボザイムは、当業者に公知の種々の方法によって細胞に投与され得、これらには、リボソームへのカプセル化、イオン泳動法、あるいは、例えば、ヒドロゲル、シクロデキストリン、生分解性ナノカプセルおよび生体接着性マイクロスフィアのような他のビヒクルへの取り込みによる工程が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの指針のために、リボザイムは、エキソビボで細胞または組織に、上記のビヒクルを使用してか、または使用せずに直接送達され得る。あるいは、RNA/ビヒクルの組合せは、直接的な吸入、直接的な注射、またはカテーテル、注入ポンプまたはステントの使用により、局所的に送達され得る。他の送達経路としては、血

10

20

30

40

50

管内注射、筋内注射、皮下注射または関節注射、エアロゾル吸入、経口送達（錠形態またはピル形態）、局所送達、全身送達、眼送達、腹腔内送達および／またはくも膜下腔内送達が挙げられるが、これらに限定されない。リボザイム送達および投与のより詳細な記載は、国際特許公開番号WO 94/02595および国際特許出願公開番号WO 93/23569（各々は、本明細書中で参考として特に援用される）に提供される。

【0349】

高濃度のリボザイムを細胞内に蓄積する別の手段は、リボザイムコード配列をDNA発現ベクターに組み込むことである。リボザイム配列の転写は、真核生物RNAポリメラーゼI（pol I）、RNAポリメラーゼII（pol II）、またはRNAポリメラーゼIII（pol III）のためのプロモーターにより駆動される。pol IIプロモーターまたはpol IIIプロモーターからの転写物は、全ての細胞内で高レベルで発現される；所定の細胞型における所定のpol IIプロモーターのレベルは、近くに存在する遺伝子調節配列（エンハンサー、サイレンサーなど）の性質に依存する。原核生物のRNAポリメラーゼプロモーターもまた使用され得るが、但し、原核生物RNAポリメラーゼ酵素は、適切な細胞において発現されることが提供される（Elroy-SteinおよびMoss、1990；GaoおよびHuang、1993；Lieberら、1993；Zhouら、1990）。このようなプロモーターから発現するリボザイムは、哺乳動物細胞において機能し得る（例えば、Kashani-Saberら、1992；Ojwangら、1992；Chenら、1992；Yuら、1993；L'Huillierら、1992；Liszewiczら、1993）。このような転写ユニットは、哺乳動物細胞内への導入のための種々のベクター（プラスミドDNAベクター、ウイルスDNAベクター（例えば、アデノウイルスベクターまたはアデノ随伴ベクター）、またはウイルスRNAベクター（例えば、レトロウイルス、セムリキフォレストウイルス、シンドビスウイルスベクター）が挙げられるがこれらに限定されない）に組み込まれ得る。

【0350】

リボザイムを診断道具として使用して、疾患細胞内の遺伝的変動および変異を試験し得る。これらをまた使用して、標的RNA分子のレベルを評価し得る。リボザイム活性と標的RNAの構造との間の緊密な関係は、標的RNAの塩基対形成および3次元構造を変える分子の任意の領域において変異の検出を可能にする。複数のリボザイムを使用することにより、インビトロならびに細胞および組織でのRNAの構造および機構に対して重要であるヌクレオチドの変化をマップし得る。リボザイムを用いる標的RNAの切断を使用して、遺伝子発現を阻害し得、そして疾患の進行における特定の遺伝子産物の役割（必須性）を規定し得る。この様式で、他の遺伝子標的が、その疾患の重要な媒介物として、規定され得る。これらの研究は、組合せ治療の可能性（例えば、異なる遺伝子を標的とする複数のリボザイム、公知の低分子インヒビターに結合したリボザイム、あるいはリボザイムおよび／または他の化学的分子もしくは生物学的分子と組み合わせた間欠性処置）を提供することにより、疾患の進行のより良好な処置をもたらす。リボザイムの他のインビトロでの他の使用は、当該分野で周知であり、そしてIL-5に関連する状態に関するmRNAの存在の検出を含む。このようなRNAは、標準的な方法を使用してリボザイムと共に処置した後に、切断産物の存在を決定することによって検出される。

【0351】

（ペプチド核酸）

特定の実施形態において、本発明者は、本発明の方法の実施において、ペプチド核酸（PNA）の使用を考慮した。PNAは、DNA模倣物であり、核酸塩基は、偽ペプチド骨格に結合される（GoodおよびNielsen、1997）。PNAは、RNAまたはDNAを伝統的に使用した複数の方法において利用され得る。時々、PNA配列は、対応するRNAまたはDNA配列よりも技術的により良く実施され、そしてRNAにもDNAにも固有でない有用性を有していた。産生方法、使用の特徴付け、および使用方法を含むPNAの総説は、Corey（1997）によって提供され、そして本明細書中で参考と

して援用される。このように、特定の実施形態において、ACE mRNA配列の1以上の部分に相補的であるPNA配列を調製し得、そしてこのようなPNA組成物は、ACE-特異的mRNAの翻訳を調節、変更、減少、または低下させるために使用され得、これにより、このようなPNA組成物が投与される宿主細胞におけるACE活性のレベルを変更する。

【0352】

PNAは、正常なDNAのホスホジエステル骨格を置換する2-アミノエチル-グリシン連結を有する(Nielsenら、1991; Hanveyら、1992; HyrupおよびNielsen、1996; Neilson、1996)。この化学は、3つの重要な結果を有する。第1に、DNAまたはホスホロチオエートオリゴヌクレオチドと比較して、PNAは、中性の分子であり；第2に、PNAは、アキラル（立体選択的な合成を開発する必要がない）であり；そして第3に、PNA合成は、標準的なBocプロトコル(Dueholmら、1994)またはFmocプロトコル(Thomsonら、1995)を、固相ペプチド合成に使用する。一方、改良型Merrifield法を含む他の方法が使用される(Christensenら、1995)。

10

【0353】

PNAモノマーまたは既製のオリゴマーは、PerSeptive Biosystems (Framingham, MA) から市販されている。BocプロトコルまたはFmocプロトコルのいずれかによるPNAの合成は、手動プロトコルまたは自動プロトコルを使用して簡単に実施される(Nortonら、1995)。このマニュアルプロトコルは、それ自体で、化学的に修飾されたPNAの産生または密接に関係するPNAのファミリーの同時合成を導く。

20

【0354】

ペプチドの合成に関して、特定のPNA合成の成功は、選択した配列の特性に依存する。例えば、理論上、PNAは、ヌクレオチド塩基の任意の組合せを取り込み得るが、隣接するプリンの存在は、産生の際に、1以上の残基の欠失を導き得る。この困難性を見込みにおいて、隣接するプリンを有するPNAを産生する際に、非効率的に加えられているようである残基の連結を繰り返すべきであることを提案する。この後、ペプチド合成の間に観測されるのと類似する産物の収率および純度を提供する逆相高圧液体クロマトグラフィーによってPNAを精製すべきである(Nortonら、1995)。

30

【0355】

所与の適用のためのPNAの修飾が、固相合成の間にアミノ酸を連結することによって、または露出されたN末端アミンにカルボン酸基を含む化合物を付加することによって達成され得る。あるいは、PNAは、導入されたリジンまたはシステインに連結することによって合成した後に修飾され得る。PNAが修飾され得る簡便さにより、より良い溶解度または特定の機能的必要性の最適化を容易にする。一旦合成されると、PNAおよびそれらの誘導体の同定は、質量分析器によって確認され得る。いくつかの研究が、PNAの修飾物を産生および利用した(Nortonら、1995; Haaimaら、1996; Stetsenkoら、1996; Petersenら、1995; Ulmannら、1996; Kochら、1995; Orumら、1995; Footerら、1996; Griffithら、1995; Kremiskyら、1996; Pardridgeら、1995; Boffaら、1995; Landsdorpら、1996; Gambacorti-Passeriniら、1996; Armitageら、1997; Seegerら、1997; Ruskowskiら、1997)。米国特許第5,700,922号は、PNA-DNA-PNAキメラ分子および診断におけるその分子の使用、生体中で修飾するタンパク質、ならびに治療に対して影響を受け易い状態の処置について議論する。

40

【0356】

負に荷電した連結を含有するDNAおよびRNAと比較して、PNA骨格は、中性である。この劇的な変更にも係らず、PNAは、Watson-Crick対形成によって相補的なDNAおよびRNAを認識し(Egholmら、1993)、Nielsenら(

50

1991)による初期のモデル化を確認する。PNAは、3'~5'の極性を欠き、そして平行様式または逆平行様式のいずれかで結合し得るが、逆平行様式が好ましい(Egholmら、1993)。

【0357】

DNAオリゴヌクレオチドとDNAおよびRNAとのハイブリダイゼーションは、負に荷電した相補鎖のリン酸骨格の間に静電的な反発によって不安定化される。対照的に、PNA-DNAまたはPNA-RNAの二重鎖において電荷の反発がないことにより、融解温度(T_m)が上昇し、そして一価のカチオンまたは二価のカチオンの濃度への T_m の依存度が減少する(Nielsenら、1991)。ハイブリダイゼーションの増加した速度および親和性は重要である。なぜならば、これらは、緩和した二重鎖DNA内の相補配列の鎖侵入を実施するようなPNAの驚くべき能力の原因となるからである。さらに、逆方向反復での効果的なハイブリダイゼーションは、PNAが、二重鎖DNA内で効果的に二次構造を認識し得ることを示唆する。増強した認識はまた、表面上に固定化されたPNAで生じ、Wangらは、支持体に結合したPNAが、ハイブリダイゼーション事象を検出するために使用され得ることを示した(Wangら、1996)。

10

【0358】

相補的な配列に対するPNAの強固な結合がまた、類似の(同じではない)配列との結合を増加し、PNA認識の配列特異性を減少させることが予期される。しかし、DNAハイブリダイゼーションに関して、選択的認識は、オリゴマー長およびインキュベーション温度を平均化することにより達成され得る。さらに、PNAの選択的ハイブリダイゼーションは、DNA-DNAハイブリダイゼーションよりも低い塩基ミスマッチを許容するPNA-DNAハイブリダイゼーションによって促進される。例えば、16bpのPNA-DNA二重鎖内での1個のミスマッチは、15℃まで T_m を低下させ得る(Egholmら、1993)。高いレベルの識別は、点変異の分析に対して、数種のPNAに基づく戦略の開発を可能にする(Wangら、1996; Carlssonら、1996; Thiedeら、1996; WebbおよびHurskainen、1996; Perry-O'Keefeら、1996)。

20

【0359】

高い親和性結合は、PNAに対する分子認識および新規適用の開発のための明確な利点を提供する。例えば、11~13個のヌクレオチドPNAは、テロメアーゼ(本質的なRNA鋳型を使用するテロメア末端を伸長するリボヌクレオタンパク質)の活性を阻害するが、アナログDNAオリゴマーは、阻害しない(Nortonら、1996)。

30

【0360】

中性PNAは、アナログDNAオリゴマーよりもより疎水性であり、そしてこのことは、特に、PNAが高いプリン含有量を有する場合、または二次構造を形成するような能力を有する場合に、このPNAを中性のpHで溶解するのをより困難にし得る。これらの溶解度は、1以上の正に電荷をPNA末端に付与することによって増加され得る(Nielsenら、1991)。

【0361】

Allfreyおよび共同実験者による発見は、鎖の侵入が染色体DNA内の配列において自然に起こることを示唆している(Boffaら、1995; Boffaら、1996)。これらの研究は、ヌクレオチドCAGの三塩基反復に対してPNAを標的化し、そして転写性活性DNAを精製(Boffaら、1995)し、そして転写を阻害(Boffaら、1996)するためのこの認識を使用した。この結果は、PNAが細胞内に送達され得た場合、このPNAが遺伝子発現の一般的な配列特異的調節因子となる能力を有することを示唆する。PNAのアンチセンスおよび抗遺伝子試薬の使用に関する研究および総説には、Nielsenら(1993b)、Hanveyら(1992)、およびGoodおよびNielsen(1997)が挙げられる。Koppelhusら(1997)は、HIV-1の逆転写を阻害するためにPNAを使用して、PNAが抗ウイルス治療に使用され得ることを示した。

40

50

【0362】

PNAのアンチセンス結合特性を特徴づけする方法は、Rose (1993) および Jensenら (1997) において議論される。Roseは、キャピラリーゲル電気泳動を使用して、相対的な結合速度論および化学量論を測定することで、PNAのそれらの相補的オリゴヌクレオチドとの結合を決定する。同じタイプの測定が、BIAcoreTM technologyを使用してJensenらによって成された。

【0363】

PNAの他の適用には、DNA鎖の侵入 (Nielsenら、1991)、アンチセンス阻害 (Hanveyら、1992)、変異分析 (Orumら、1993)、転写の増強 (Mollegaardら、1994)、核酸の精製 (Orumら、1995)、転写活性遺伝子の単離 (Boffaら、1995)、転写性活性結合因子の阻害 (Vickersら、1995)、ゲノムの切断 (Veselkovら、1996)、バイオセンサー (Wangら、1996)、インサイチュハイブリダイゼーション (Thistedら、1996)、およびサザンブロットの代替 (Perry-O'Keefe、1996) における使用が挙げられる。

【0364】

(ポリペプチド組成物)

他の局面において、本発明は、ポリペプチド組成物を提供する。一般に、本発明のポリペプチドは、HSV由来の単離されたポリペプチド (もしくはエピトープ、改変体、またはその活性フラグメント) である。好ましくは、本明細書中に記載されるポリヌクレオチド配列または本明細書に記載されるポリヌクレオチド配列に対して穏やかにストリンジェントな条件下でハイブリダイズする配列によってコードされるポリペプチドである。あるいは、ポリペプチドは、本明細書中に開示されるアミノ酸配列由来の連続アミノ酸配列を含むポリペプチド、または本明細書中に開示される全体のアミノ酸配列を含むポリペプチドとして規定され得る。

【0365】

本発明において、ポリペプチド組成物はまた、本発明のポリペプチド (特に、本明細書に開示されるアミノ酸配列を有するポリペプチド)、あるいは活性フラグメント、またはその改変体もしくは生物学的機能性等価物に対して産生される抗体および／もしくはT細胞と免疫学的に反応性である、1以上のポリペプチドを含むと考えられる。

【0366】

同様に、本発明のポリペプチド組成物は、本明細書に開示されるアミノ酸配列に含まれる1以上の連続する核酸配列、あるいは活性フラグメントまたはその改変体、または中程度から高いストリンジェンシーな条件下で、1以上のこれらの配列とハイブリダイズする1以上の核酸配列によってコードされる1以上のポリペプチドと免疫学的に反応性である抗体もしくはT細胞を誘発し得る、1以上のポリペプチドを含むことが理解される。特に、例示的なポリペプチドとしては、配列番号2、3、5、6、7、10-12、14-15、17-18、20-23、25-33、39-47、50-51、54-64、74-75、90-97、120-121、122-140、142-143、153-178、181、195-205、211-212、215-216、227-239、241、243、248-250、253-254および255-267に開示されるアミノ酸配列が挙げられる。

【0367】

本明細書中で使用される場合、ポリペプチドの活性フラグメントは、ポリペプチドの全体または一部を含み、これは、従来技術 (例えば、突然変異誘発) により、または付加、失欠、もしくは置換によって改変されるか、活性フラグメントは、本明細書中に記載されるようなポリペプチドとして、実質的に同一の構造的機能性、抗原性などを示す。

【0368】

特定の例示的な実施形態において、本発明のポリペプチドは、本明細書中に記載されるように、HSV抗原あるいはその改変体または生物学的機能的均等物の免疫原性の少な

10

20

30

40

50

くとも一部分を含み得る。本明細書に記載のポリペプチドは、任意の長さであり得る。ネイティブなタンパク質および／または非相同的な配列由来のさらなる配列が存在し得、そしてこのような配列は、さらに免疫原性特性または抗原性特性を有し得るが、必要であるわけではない。

【0369】

本明細書中で使用される場合、「免疫原性部分」は、B細胞および／またはT細胞の表面抗原レセプターによって認識される（すなわち、特異的に結合される）タンパク質の一部である。一般に、このような免疫原性部分は、HSVタンパク質またはその改変体の、少なくとも5個のアミノ酸残基、より好ましくは、少なくとも10個のアミノ酸残基、そしてさらにより好ましくは、少なくとも20個のアミノ酸残基を含む。特定の好ましい免疫原性部分は、N末端リーダー配列および／または膜貫通ドメインが欠失されているペプチドを含む。他の好ましい免疫原性部分は、成熟タンパク質と比較して、少ないN末端および／またはC末端失欠（例えば、1～30個のアミノ酸、好ましくは、5～15個のアミノ酸）を含み得る。

【0370】

免疫原性部分は、一般的にPaul, Fundamental Immunology, 第3版、243-247 (Raven Press, 1993) およびそこに引用される参考文献に要約されるような周知技術を使用して、同定され得る。このような技術は、抗原特異的な抗体、抗血清および／あるいはT細胞株またはT細胞クローンと反応する能力についてポリペプチドをスクリーニングする工程を包含する。本明細書中で使用される場合、抗血清および抗体は、それらが抗原に特異的に結合する（すなわち、これらが、ELISAまたは他の免疫アッセイにおいてそのタンパク質と反応し、無関係なタンパク質とは検出可能に反応しない）場合、「抗原特異的」である。このような抗血清および抗体は、本明細書中に記載されるように、そして周知技術を使用して調製され得る。ネイティブのHSVタンパク質の免疫原性部分は、（例えば、ELISAおよび／またはT細胞反応性アッセイにおいて）その全長ポリペプチドの反応性よりも実質的に小さくないレベルで、このような抗血清および／またはT細胞と反応する部分である。このような免疫原性部分は、このようなアッセイにおいて、その全長ポリペプチドの反応性と類似またはそれより大きいレベルで反応し得る。このようなスクリーニングは、一般的に、当業者に周知の方法（例えば、HarlowおよびLane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988に記載のような技術）を使用して行われ得る。例えば、ポリペプチドを固体支持体に固定し、そして患者の血清を接触させて、その血清中の抗体をその固定されたポリペプチドに結合させ得る。次いで、結合されなかった血清を除去し、結合された抗体を、例えば、¹²⁵I 標識化プロテインAを使用して検出し得る。

【0371】

上記のように、組成物は、ネイティブのHSVタンパク質の改変体を含み得る。本明細書中で使用される場合、ポリペプチド「改変体」は、ネイティブのHSVタンパク質と、1以上の置換、欠失、付加および／または挿入において異なるポリペプチドであり、その結果、そのポリペプチドの免疫原性が、実質的には減少されない。言い換えると、抗原特異的な抗血清と反応する改変体の能力は、そのネイティブタンパク質と比較して、増強されても、または変化されなくてもよく、あるいは、そのネイティブタンパク質と比較して、50%未満、そしてより好ましくは、20%未満で減少されてもよい。このような改変体は、一般に、本明細書中に記載のように、上記ポリペプチド配列の1つを改変し、この改変ポリペプチドの抗原特異的な抗体または抗血清との反応性を評価することによって同定され得る。好ましい改変体は、1つ以上の部分（例えば、N末端リーダー配列または膜貫通ドメイン）が取り除かれた改変体を含む。他の好ましい改変体は、小さな部分（例えば、1～30アミノ酸、好ましくは5～15アミノ酸）が、成熟タンパク質のN末端および／またはC末端から取り除かれた改変体を含む。

【0372】

10

20

30

40

50

本発明によって含まれるポリペプチド改変体は、本明細書中に開示されたポリペプチドに対して、少なくとも約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%以上の同一性（上記のように決定された）を示すポリペプチド改変体を含む。

【0373】

好ましくは、改変体は、保存的置換を含む。「保存的置換」は、あるアミノ酸が、類似の特性を有する別のアミノ酸と置換されている置換であり、その結果、ペプチド化学の当業者は、そのポリペプチドの二次構造および疎水性親水性（hydrophatic）性質が、実質的に変化されないことを予測する。アミノ酸置換は、一般に、残基の極性、電荷、溶解性、疎水性、親水性および／または両親媒性性質の類似性に基づいて作製され得る。例えば、負に荷電したアミノ酸としては、アスパラギン酸およびグルタミン酸；正に荷電したアミノ酸としては、リジンおよびアルギニン；および類似の親水性値を有する非荷電の極性頭部を有するアミノ酸としては、ロイシン、イソロイシンおよびバリン；グリシンおよびアラニン；アスパラギンおよびグルタミン；ならびにセリン、トレオニン、フェニルアラニンおよびチロシンが挙げられる。保存的変化を示し得るアミノ酸の他のグループとしては、（1）ala、pro、gly、glu、asp、gln、asn、ser、thr；（2）cys、ser、tyr、thr；（3）val、ile、leu、met、ala、phe；（4）lys、arg、his；および（5）phe、tyr、trp、hisが挙げられる。改変体はまた、またはあるいは、非保存的変化を含み得る。好ましい実施形態において、改変体ポリペプチドは、5または5より少ないアミノ酸の置換、欠失または付加によって、ネイティブの配列とは異なる。改変体はまた（またはあるいは）、例えば、ポリペプチドの免疫原性、二次構造および疎水性親水性性質に最小限の影響しか有さないアミノ酸の欠失または付加によって、改変され得る。

【0374】

上記のように、ポリペプチドは、タンパク質のN末端にシグナル（または、リーダー）配列を含み得、これは、翻訳と同時に、または翻訳後に、そのタンパク質の転移を指向する。このポリペプチドはまた、このポリペプチドの合成、精製または同定を容易にするために、またはこのポリペプチドの固体支持体への結合を増強するために、リンカー配列または他の配列（例えば、ポリHis）に結合体化され得る。例えば、ポリペプチドは、免疫グロブリンFc領域に結合体化され得る。

【0375】

ポリペプチドは、任意の種々の周知技術を使用して調製され得る。上記のようなDNA配列によってコードされる組換えポリペプチドは、当業者に公知の任意の種々の発現ベクターを使用して、DNA配列から容易に調製され得る。発現は、組換えポリペプチドをコードするDNA分子を含む発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされた、任意の適切な宿主細胞において達成され得る。適切な宿主細胞としては、原核生物細胞、酵母細胞、および高等真核生物細胞（例えば、哺乳動物細胞および植物細胞）が挙げられる。好ましくは、使用される宿主細胞は、E. coli、酵母または哺乳動物細胞株（例えば、COSまたはCHO）である。組換えタンパク質または組換えポリペプチドを培養培地中に分泌する適切な宿主／ベクター系からの上清は、市販のフィルターを使用して、最初に濃縮され得る。濃縮後、この濃縮物を、適切な精製マトリックス（例えば、アフィニティマトリックスまたはイオン交換樹脂）に適用し得る。最終的に、1以上の逆相HPLC工程を使用して、組換えポリペプチドをさらに精製し得る。

【0376】

約100アミノ酸未満、そして一般に、約50アミノ酸未満のアミノ酸を有する部分および他の改変体もまた、当業者に周知の技術を使用して、合成手段によって生成され得る。例えば、このようなポリペプチドは、任意の市販の固相技術（例えば、Merrifield固相合成法（ここでは、アミノ酸が連続的に付加されて、アミノ酸鎖を成長させる））を使用して、合成され得る。Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2146, 1963を参照のこと。ポリペプチドの自動合成のための装

置は、Perkin Elmer/Applied BioSystems Division (Foster City, CA) のような供給者から市販され、そして製造業者の説明書に従って操作され得る。

【0377】

ある特定の実施形態において、ポリペプチドは、本明細書中に記載の複数のポリペプチドを含むか、または本明細書に記載の少なくとも1つのポリペプチドおよび関連しない配列（例えば、公知のタンパク質）を含む融合タンパク質であり得る。例えば、融合パートナーは、Tヘルパーエпитープ（免疫学的融合パートナー）、好ましくはヒトによって認識されるTヘルパーエпитープを提供する際に補助し得るか、またはネイティブの組換えタンパク質より高い収量でタンパク質（発現エンハンサー）を発現する際に補助し得る。特定の好ましい融合パートナーは、免疫学的融合パートナーおよび発現増強融合パートナーの両方である。他の融合パートナーは、タンパク質の溶解性を増加するように、またはタンパク質が所望の細胞内コンパートメントに標的化されることを可能にするように選択され得る。なおさらなる融合パートナーには、親和性タグ（これは、タンパク質の精製を容易にする）が挙げられる。

【0378】

融合タンパク質は、一般に、標準的な技術（化学的結合体化を含む）を使用して調製され得る。好ましくは、融合タンパク質は、発現系において、組換えタンパク質として発現され、非融合タンパク質と比較して、増加したレベルの産生を可能にする。手短に言うと、このポリペプチド成分をコードするDNA配列を、別々にアSEMBルし得、そして適切な発現ベクターに連結し得る。1つのポリペプチド成分をコードするDNA配列の3'末端は、ペプチドリinkerを用いてまたは用いずに、第2のポリペプチド成分をコードするDNA配列の5'末端に、これらの配列のリーディングフレームが同じ相にあるように連結される。このことが、両方の成分ポリペプチドの生物学的活性を保持する単一の融合タンパク質への翻訳を可能にする。

【0379】

ペプチドリinker配列は、各ポリペプチドがその二次構造および三次構造へと折り畳まれるのを保証するために十分な距離で第一および第二のポリペプチド構成要素を隔てるために用いられ得る。このようなペプチドリinker配列は、当該分野で周知の標準的な技術を用いて融合タンパク質中に組み込まれる。適切なペプチドリinker配列は、以下の因子に基づいて選択され得る：（1）フレキシブルな伸長したコンホメーションを採る能力；（2）第一および第二のポリペプチド上の機能的なエピトープと相互作用し得る二次構造を採ることができないこと；および（3）ポリペプチドの機能的なエピトープと反応し得る疎水性または荷電した残基の無いこと。好ましいペプチドリinker配列は、Gly、AsnおよびSer残基を含む。ThrおよびAlaのような中性に近い他のアミノ酸もまた、リンカー配列に用いられ得る。リンカーとして有用に用いられ得るアミノ酸配列は、Marateaら、Gene 40:39-46、1985；Murphyら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:8258-8262、1986；米国特許第4,935,233号および米国特許第4,751,180号に開示されるアミノ酸配列を含む。リンカー配列は、一般的に1から約50アミノ酸長であり得る。リンカー配列は、第一および第二のポリペプチドが、機能的ドメインを分離するため、および立体的な干渉を防ぐために用いられ得る非必須N末端アミノ酸領域を有する場合、必要とされない。

【0380】

連結されたDNA配列は、適切な転写または翻訳調節エレメントに作動可能に連結される。DNAの発現を担う調節エレメントは、第一のポリペプチドをコードするDNA配列の5'側にのみ位置する。同様に、翻訳および転写終結シグナルを終了するために必要とされる終止コドンは、第二のポリペプチドをコードするDNA配列の3'側にのみ存在する。

【0381】

融合タンパク質もまた提供される。このようなタンパク質は、関連しない免疫原性ポリペプチドと共に、本明細書中に記載されるようなポリペプチドを含む。好ましくは、免疫原性タンパク質は、リコール (recall) 応答を惹起し得る。このようなタンパク質の例としては、破傷風タンパク質、結核タンパク質および肝炎タンパク質が挙げられる (例えば、Stout et al., New Engl. J. Med., 336: 86-91 (1997) を参照のこと)。

【0382】

好ましい実施形態において、免疫学的融合パートナーは、グラム陰性の細菌 *Haemophilus influenza B* の表面タンパク質である、プロテイン D (WO 91/18926) に由来する。好ましくは、プロテイン D 誘導体は、ほぼ 3 分の 1 のタンパク質 (例えば、最初の N 末端 100~110 アミノ酸) を含み、そしてプロテイン D 誘導体は、脂質化 (lipidated) され得る。特定の好ましい実施形態において、リポタンパク質 D 融合パートナーの最初の 109 残基は、さらなる外因性 T 細胞エпитープを有するポリペプチドを提供するように、そして E. coli 中の発現レベルを増加する (従って、発現エンハンサーとして機能する) ように、N 末端に含まれる。脂質テールは、抗原提示細胞への抗原の最適な提示を保証する。他の融合パートナーは、インフルエンザウイルス由来の非構造タンパク質、NS1 (血球凝集素) を含む。代表的に、N 末端の 81 アミノ酸が用いられるが、T ヘルパーエピトープを含む異なるフラグメントが用いられてもよい。

【0383】

別の実施形態において、*Mycobacterium tuberculosis* 由来の Ra12 ポリヌクレオチドは、本発明の HSV ポリヌクレオチドの免疫原性の少なくとも一部分に連結される。異種ポリヌクレオチド配列の発現を増大させることにおいて、これらの使用のための Ra12 組成物および方法は、米国特許出願第 60/158,585 号に記載され、これらの開示はその全体が本明細書中に参考として援用される。手短には、Ra12 は、*Mycobacterium tuberculosis* MTB32A 核酸の部分配列であるポリヌクレオチド領域をいう。MTB32A は、*M. tuberculosis* の病原性株および非病原性株の中の遺伝子によりコードされる 32 KD の分子量のセリンプロテアーゼである。MTB32A のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列は、開示されている (米国特許出願第 60/158,585 号; Skeiky et al., Infect. Immun. (1999) 67: 3998-4007 も参照のこと (本明細書中に参考として援用される))。MTB32A コード配列の Ra12 C 末端フラグメントは、それ自身で高レベルで発現し、そして精製プロセスを通して可溶性タンパク質のままである。さらに、融合タンパク質の中の Ra12 ポリペプチドフラグメントの存在は、Ra12 が融合された異種抗原性 HSV ポリペプチドの免疫原性を増大させ得る。1 つの実施形態において、HSV 抗原との融合ポリペプチドに存在する Ra12 ポリペプチド配列は、MTB32A のアミノ酸残基 192~323 のいくつかまたはすべてを含む。

【0384】

別の実施形態において、免疫学的融合パートナーは、LYTA として公知のタンパク質、またはその部分 (好ましくは C 末端部分) である。LYTA は、アミダーゼ LYTA (Lyta 遺伝子によりコードされる; Gene 43: 265~292, 1986) として公知の N-アセチル-L-アラニンアミダーゼを合成する *Streptococcus pneumoniae* 由来である。LYTA は、ペプチドグリカン骨格中の特定の結合を特異的に分解する自己溶解素である。LYTA タンパク質の C 末端ドメインは、コリンまたはいくつかのコリンアナログ (例えば、DEAE) への親和性についての原因である。この性質は、融合タンパク質の発現のために有用な E. coli C-LYTA 発現プラスミドの開発のために開発された。アミノ酸末端で C-LYTA フラグメントを含むハイブリッドタンパク質の精製が、記載されている (Biotechnology 10: 795~798, 1992 を参照のこと)。好ましい実施形態において、LYTA の反復

部分は、融合タンパク質に組み込まれ得る。反復部分は、残基 178 で開始する C 末端領域中に見出される。特に好ましい反復部分は、残基 188 ～ 305 を組み込む。

【0385】

一般に、本明細書に記載されるようなポリペプチド（融合タンパク質を含む）およびポリヌクレオチドが単離される。「単離された」ポリペプチドまたはポリヌクレオチドは、その元来の環境から取り出されたものである。例えば、天然に存在するタンパク質は、それが天然の系中で共存する物質のいくつかまたは全てから分離されている場合、単離されている。好ましくは、このようなポリペプチドは、少なくとも約 90% 純粋、より好ましくは少なくとも約 95% 純粋、そして最も好ましくは少なくとも約 99% 純粋である。ポリヌクレオチドは、例えば、それが天然の環境の一部でないベクターにクローニングされる場合、単離されていると考えられる。

10

【0386】

（結合因子）

本発明は、さらに HSV タンパク質に特異的に結合する因子（例えば、抗体およびその抗原結合フラグメント）を提供する。本明細書において用いる場合、抗体またはその抗原結合フラグメントは、HSV タンパク質と検出可能レベルで反応し（例えば、ELISA において）、そして類似の条件下で無関係のタンパク質とは検出可能に反応しない場合、HSV タンパク質に「特異的に結合する」といわれる。本明細書において用いる場合、「結合（binding）」は、「複合体」が形成されるような 2 つの別々の分子間の非共有結合をいう。結合する能力は、例えば、複合体の形成についての結合定数を決定することにより評価され得る。結合定数は、複合体の濃度を成分濃度の積で割って得られる値である。一般に、2 つの化合物は、複合体形成の結合定数が約 10^3 L/mol を超える場合、本発明の文脈中で「結合している」といわれる。結合定数は、当該分野で周知の方法を用いて決定され得る。

20

【0387】

結合因子は、本明細書において提供される代表的アッセイを用いて、HSV 感染を有する患者と有さない患者の間でさらに区別され得る。例えば、好ましくは、HSV タンパク質に結合する抗体または他の結合因子は、疾患を有する少なくとも約 20% の患者においては感染の存在を示すシグナルを生成し、そして HSV 感染を有さない少なくとも約 90% の個体においては疾患の存在しないことを示すネガティブなシグナルを生成する。結合因子がこの要件を満たすか否かを決定するために、HSV を有する患者および HSV を有さない患者（標準的臨床試験を用いて決定した場合）由来の生物学的サンプル（例えば、血液、血清、痰、尿、および／または生検）は、この結合因子に結合するポリペプチドの存在について、本明細書に記載のようにアッセイされ得る。疾患を有するサンプルおよび疾患を有さないサンプルの、統計的に有意な数のサンプルをアッセイすべきであることが明白である。それぞれの結合因子は、上記の基準を満たすべきであるが、当業者は、結合因子が感受性を改善する組み合わせで用いられ得ることを認識する。

30

【0388】

上記の要件を満たす任意の因子が結合因子であり得る。例えば、結合因子はリボソーム（ペプチド成分を伴うかまたは伴わない）、RNA 分子またはポリペプチドであり得る。好ましい実施形態において、結合因子は、抗体またはその抗原結合フラグメントである。抗体は、当業者に公知の任意の種々の技術により調製され得る。例えば、Harlow および Lane、Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988 を参照のこと。一般に、組換え抗体の産生を可能にするために、細胞培養技術（本明細書中に記載のモノクローナル抗体の産生を含む）によってか、または適切な細菌細胞宿主または哺乳動物細胞宿主への抗体遺伝子のトランスフェクションを介して、抗体は産生され得る。1 つの技術では、ポリペプチドを含む免疫原は、任意の広範な種々の哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、またはヤギ）にまず注射される。この工程で、本発明のポリペプチドは、改変なしの免疫原としてはたらき得る。あるいは、特に、相対的に短いポリペ

40

50

チドについて、このポリペプチドがキャリアタンパク質（例えば、ウシ血清アルブミンまたはキーホールリンペットヘモシアニン）に結合する場合、優れた免疫応答が惹起され得る。この免疫原は、好ましくは所定のスケジュール（1回以上のブースター免疫を組み込む）に従って、動物宿主に注射され、そしてこの動物は、定期的に採血される。次いで、このポリペプチドに特異的なポリクローナル抗体は、例えば、安定な固体支持体に結合しているポリペプチドを用いるアフィニティークロマトグラフィーにより、このような抗血清から精製され得る。

【0389】

目的の抗原性ポリペプチドについて特異的なモノクローナル抗体は、例えば、K o h l e r および M i l s t e i n、Eur. J. Immunol. 6: 511-519、1976の技術、ならびにその改良型を使用して調製され得る。手短に言うと、これらの方法は、所望の特異性（すなわち、目的のポリペプチドとの反応性）を有する抗体を産生し得る不死化細胞株の調製を包含する。このような細胞株は、例えば、上記のように、免疫された動物から得られた脾臓細胞から産生され得る。次いで、脾臓細胞は、例えば、ミエローマ細胞融合パートナー（好ましくは、免疫された動物と同系のもの）との融合によって不死化される。種々の融合技術が使用され得る。例えば、脾臓細胞およびミエローマ細胞は、非イオン性界面活性剤と数分間組み合わせられ得、次いで、ハイブリッド細胞の増殖を支持するが、ミエローマ細胞の増殖を支持しない選択培地上で低密度でプレートされる。好ましい選択技術は、H A T（ヒポキサンチン、アミノプテリン、チミジン）選択を使用する。十分な時間（通常約1～2週間）後、ハイブリッドのコロニーが観察される。単一コロニーが選択され、そしてそれらの培養上清が、ポリペプチドに対する結合活性について試験される。高い反応性および特異性を有するハイブリドーマが好ましい。

【0390】

モノクローナル抗体を、増殖しているハイブリドーマコロニーの上清から単離し得る。さらに、種々の技術（例えば、適切な脊椎動物宿主（例えば、マウス）の腹膜腔へのハイブリドーマ細胞株の注入）が、収量を増大させるために利用され得る。次いで、モノクローナル抗体を、腹水または血液から収集し得る。夾雑物を、従来の技術（例えば、クロマトグラフィー、ゲル濾過、沈殿、および抽出）によって抗体から除去し得る。本発明のポリペプチドを、例えば、アフィニティークロマトグラフィー工程における精製工程において使用し得る。

【0391】

特定の実施形態において、抗体の抗原結合フラグメントの使用が好ましくあり得る。このようなフラグメントは、標準的な技術を使用して調製され得るFabフラグメントを含む。手短に言うと、免疫グロブリンを、プロテインAビーズカラム上のアフィニティークロマトグラフィー（HarlowおよびLane、Antibodies: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Laboratory、1988）によってウサギ血清から精製し得、そしてパパインによって消化して、FabフラグメントおよびFcフラグメントを産生し得る。FabフラグメントおよびFcフラグメントは、プロテインAビーズカラム上のアフィニティークロマトグラフィーによって分離され得る。

【0392】

本発明のモノクローナル抗体は、1つ以上の治療薬剤に結合され得る。この点において適切な薬剤は、放射性核種、分化誘導剤、薬物、毒素、およびその誘導体を含む。好ましい放射性核種には、 ^{90}Y 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 、および ^{212}Bi が含まれる。好ましい薬物には、メトトレキセート、ならびにピリミジンアナログおよびプリンアナログが含まれる。好ましい分化誘導剤には、ホルボールエステルおよび酪酸が含まれる。好ましい毒素には、リシン、アブリン、ジフテリア毒素、コレラ毒素、ゲロニン（gelonin）、Pseudomonas 体外毒素、Shigella 毒素、およびアメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質が含まれる。

【0393】

治療剤は、直接的にかまたは間接的にかのいずれかで（例えば、リンカー基を介して）適切なモノクローナル抗体にカップリング（例えば、共有結合によって）され得る。薬剤と抗体との間の直接的な反応は、各々が互いに反応し得る置換基を有する場合に可能である。例えば、一方の求核基（例えば、アミノ基またはスルフヒドリル基）は、他方のカルボニル含有基（例えば、無水物もしくは酸ハロゲン化物）または良好な遊離基（例えば、ハロゲン化物）を含むアルキル基などと反応し得る。

【0394】

あるいは、リンカー基を介して治療剤と抗体とをカップリングさせることが所望され得る。リンカー基は、結合の可能性を妨げることを回避するために、抗体を薬剤から隔てるためのスペーサーとして機能し得る。リンカー基はまた、薬剤または抗体上の置換基の化学的反応性を増加させるために働き得、従ってカップリング効率を増大させる。化学的反応性の増大はまた、薬剤または薬剤上の官能基の使用を容易にし得、これはさもなければ可能ではない。

10

【0395】

種々の二官能性または多官能性試薬、ホモ官能性とヘテロ官能性との両方（例えば、Pierce Chemical Co., Rockford, ILのカatalog中に記載されるもの）が、リンカー基として使用され得ることが当業者には明らかである。カップリングは、例えば、アミノ基、カルボキシル基、スルフヒドリル基、または酸化された炭水化物残基を介してもたらされ得る。このような方法論を記載する多数の参考文献（例えば、Rodwellらに対する米国特許第4,671,958号）が存在する。

20

【0396】

本発明の免疫結合体の抗体部分がないときに治療剤がより強力である場合、細胞中への内部移行の間に、またはその際に切断可能なリンカー基を使用することが望ましくあり得る。多数の異なる切断可能なリンカー基が記載されてきた。これらのリンカー基からの薬剤の細胞内放出についての機構は、ジスルフィド結合の還元（例えば、Spitlerへの米国特許第4,489,710号）、感光性結合の照射（例えば、Senterらへの米国特許第4,625,014号）、誘導体化されたアミノ酸側鎖の加水分解（例えば、Kohnらへの米国特許第4,638,045号）、血清補体媒介性加水分解（例えば、Rodwellらへの米国特許第4,671,958号）、および酸触媒加水分解（例えば、Blattlerらへの米国特許第4,569,789号）による切断を含む。

30

【0397】

1つより多い薬剤を抗体にカップリングさせることが望ましくあり得る。1つの実施形態において、複数の薬剤の分子が1つの抗体分子にカップリングされる。別の実施形態において、1つより多い型の薬剤が1つの抗体にカップリングされ得る。特定の実施形態に関わらず、1つより多い薬剤を有する免疫結合体は、種々の方法で調製され得る。例えば、1つより多い薬剤が、抗体分子に直接的にカップリングされ得るか、または付着のための複数の部位を提供するリンカーが使用され得る。あるいは、キャリアが使用され得る。

【0398】

キャリアは、種々の方法（直接的にかまたはリンカー基を介するかのいずれかの共有結合を含む）で薬剤を保有し得る。適切なキャリアには、アルブミンのようなタンパク質（例えば、Katoらへの米国特許第4,507,234号）、ペプチド、およびアミノデキストランのような多糖類（例えば、Shihらへの米国特許第4,699,784号）を含む。キャリアはまた、例えばリポソームベシクル内に、非共有結合によってかまたはカプセル化によって、薬剤を保有し得る（例えば、米国特許第4,429,008号および同第4,873,088号）。放射性核種薬剤に特異的なキャリアは、放射性ハロゲン化低分子およびキレート化合物を含む。例えば、米国特許第4,735,792号は、代表的な放射性ハロゲン化低分子およびそれらの合成を開示する。放射性核種キレートは、金属、または金属酸化物、放射性核種を結合するためのドナー原子として窒素原子および硫黄原子を含むキレート化合物から形成され得る。例えば、Davisonらへの米国特許第4,673,562号は、代表的なキレート化合物およびそれらの合成を開示する。

40

50

【0399】

抗体および免疫結合体についての投与の種々の経路が使用され得る。代表的には、投与は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与などである。抗体／免疫結合体の正確な用量は、使用される抗体、抗原密度、および抗体のクリアランスの速度に依存して変化することは明白である。

【0400】

(T細胞)

免疫治療組成物はまた、あるいは、HSVタンパク質に特異的なT細胞を含み得る。このような細胞は、一般的に標準的手順を使用して、インビトロまたはエキソビボで調製され得る。例えば、T細胞は、市販の細胞分離システム（例えば、IsoplexTMシステム（Nexell Therapeutics, Inc. (Irvine, CA; 米国特許第5,240,856号; 米国特許第5,215,926号; WO89/06280; WO91/16116およびWO92/07243もまた参照のこと）から入手可能）を使用して、患者の骨髓、末梢血あるいは骨髓または末梢血の画分中から単離され得る。あるいは、T細胞は、関連または無関連のヒト、非ヒト哺乳動物、細胞株または培養物から誘導され得る。

【0401】

T細胞は、HSVポリペプチド、HSVポリペプチドをコードするポリヌクレオチドおよび／またはそのようなポリペプチドを発現する抗原提示細胞（APC）を用いて刺激され得る。このような刺激は、このポリペプチドに特異的であるT細胞の生成を可能にする条件下で十分な時間、行われる。特定の実施形態において、HSVポリペプチドまたはポリヌクレオチドは、送達ビヒクル（例えば、ミクロスフェア）中に存在して、特異的T細胞の生成を容易にする。

【0402】

T細胞は、このT細胞が、特異的に増殖するか、サイトカインを分泌するか、またはHSVポリペプチドで被覆されるかもしくはこのポリペプチドをコードする遺伝子を発現する標的細胞を殺傷する場合に、HSVポリペプチドに特異的であるとみなされる。T細胞特異性は、種々の標準的技術のいずれかを使用して評価され得る。例えば、クロム放出アッセイまたは増殖アッセイにおいて、ネガティブコントロールと比較して、溶解および／または増殖における2倍を超える増加の刺激指標は、T細胞特異性を示す。このようなアッセイは、例えば、Chenら、Cancer Res. 54:1065-1070, 1994に記載されるように、実行され得る。あるいは、T細胞の増殖の検出は、種々の公知の技術によって達成され得る。例えば、T細胞増殖は、DNA合成の速度の増加を測定することによって検出され得る（例えば、トリチウム化チミジンでT細胞の培養物をパルス標識し、そしてDNAに取り込まれたトリチウム化チミジンの量を測定することによって）。3～7日間のHSVポリペプチド（100 ng/ml～100 μg/ml、好ましくは、200 ng/ml～25 μg/ml）との接触は、T細胞の増殖において少なくとも2倍の増加を生じるべきである。2～3時間の上記のような接触は、標準的なサイトカインアッセイを使用して測定されるように、T細胞の活性化を生じるべきであり、ここで、サイトカイン（例えば、TNFまたはIFN-γ）放出のレベルの2倍の増加が、T細胞の活性化を示す（Coliganら、Current Protocols in Immunology, 第1巻、Wiley Interscience (Greene 1998)を参照のこと）。HSVポリペプチド、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド発現APCに応答して活性化されているT細胞は、CD4⁺および／またはCD8⁺であり得る。HSVタンパク質特異的T細胞は、標準的な技術を使用して展開され得る。好ましい実施形態において、T細胞は、患者、関連するドナーまたは無関連のドナーに由来し、そして刺激および展開後にその患者に投与される。

【0403】

治療目的で、HSVポリペプチド、ポリヌクレオチドまたはAPCに応答して増殖するCD4⁺T細胞またはCD8⁺T細胞は、インビトロまたはインビボのいずれかで大量に

10

20

30

40

50

展開され得る。このようなT細胞のインビトロでの増殖は、種々の方法で達成され得る。例えば、T細胞は、T細胞増殖因子（例えば、インターロイキン-2）の添加を伴うか、または伴わずに、HSVポリペプチド、またはこのようなポリペプチドの免疫原性部分に対応する短いペプチド、および／またはHSVポリペプチドを合成する刺激細胞に対して再曝露され得る。あるいは、HSVタンパク質の存在下で増殖する1つ以上のT細胞は、クローニングによって数の上で拡大され得る。細胞をクローニングするための方法は、当該分野で周知であり、そしてこれらとしては、限界希釈が挙げられる。

【0404】

（薬学的組成物）

さらなる実施形態において、本発明は、細胞または動物に、単独で、または1つ以上の他の様式の療法との組み合わせのいずれかで投与するための、薬学的に受容可能な溶液中の本明細書中に開示される1つ以上のポリヌクレオチド、ポリペプチド、T細胞および／または抗体組成物の処方物に関する。

【0405】

所望の場合、本明細書に開示されるようなポリペプチドを発現する核酸セグメント、RNA、DNAまたはPNA組成物は、同様に、他の薬剤（例えば、他のタンパク質もしくはポリペプチドまたは種々の薬学的に活性な薬剤）と組み合わせて投与され得ることがまた理解される。事実、さらなる薬剤が、標的細胞または宿主組織との接触の際に有意な有害な効果を引き起こさなければ、また含まれ得る他の成分に実質的に制限はない。従って、これらの組成物は、特定の場合に必要なとされる種々の他の薬剤とともに送達され得る。このような組成物は、宿主細胞または他の生物学的供給源から精製され得るか、あるいは本明細書中に記載されるように化学的に合成され得る。同様に、このような組成物は、置換されたか、または誘導体化されたRNAまたはDNA組成物をさらに含み得る。

【0406】

薬学的に受容可能な賦形剤およびキャリア溶液の処方当業者には周知であり、これは、種々の処置レジメン（例えば、経口、非経口、静脈内、鼻腔内および筋肉内投与および処方が挙げられる）における、本明細書中に記載される特定の組成物の使用についての適切な用量および処置レジメンの開発である。

【0407】

（1. 経口送達）

特定の適用において、本明細書に開示される薬学的組成物は、経口投与を介して動物に送達され得る。このように、これらの組成物は、不活性な希釈剤とともに処方され得るか、もしくは吸収可能な食用キャリアとともに処方され得るか、または、それらは、硬質シェルまたは軟質シェルのゼラチンカプセルに封入され得るか、またはそれらは、錠剤に圧縮され得るか、またはそれらは、治療食の食物と、直接混合され得る。

【0408】

活性な化合物は、賦形剤となお混合され得、そして経口摂取可能な錠剤、パッカ錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁剤、シロップ、カシエ剤などの形態で使用され得る（Mathiowitzら、1997；Hwangら、1998；米国特許第5,641,515号；米国特許第5,580,579号および米国特許第5,792,451号（各々は、本明細書中で、その全体が参考として具体的に援用される））。錠剤、トローチ、丸剤、カプセルなどはまた、以下を含み得る：バインダー（例えば、カラヤゴム、アラビアゴム、コーンスターチ、またはゼラチン）；賦形剤（例えば、リン酸二カルシウム）；崩壊剤（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸など）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）；および甘味料（例えば、添加され得るスクロース、ラクトースまたはサッカリン）または香料（例えば、ペパーミント、ウインターグリーン油、またはチェリー香料）。投薬単位形態が、カプセルである場合、それは、上記のタイプの材料に加えて、脂質キャリアを含み得る。種々の他の材料は、コーティングとして存在し得るか、または投薬単位の物理的形態を改変するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセルは、シェラックか、糖か、または両方でコートされ得る。エリ

キシルのシロップは、活性化合物、甘味料としてのスクロース、防腐剤としてのメチルパラベンおよびプロピパラベン、色素および香料（例えば、チェリーまたはオレンジ味）を含み得る。もちろん、任意の投薬単位形態を調製する際に使用される任意の材料は、薬学的に純粋であるべきであり、そして使用される量で実質的に無毒性であるべきである。さらに、活性化合物は、徐放性調製物および処方物に組み込まれ得る。

【0409】

代表的に、これらの処方物は、少なくとも約0.1%またはそれよりも多い活性化合物を含み得るが、活性成分の割合は、もちろん、変化し得、そして好都合に、全処方物の重量または体積の約1%または2%と、約60%または70%以上との間であり得る。自然に、治療的に有用な処方物の各々の中の活性化合物の量は、適切な投薬量が、化合物の任意の所定の単位用量において得られるような様式で、調製され得る。溶解度、バイオアベイラビリティ、生物学的半減期、投与の経路、製品の有効期限のような要因、および他の薬理学的考慮が、このような薬学的処方物を調製する分野の当業者によって企図され、そしてそのように、種々の投薬量および処置レジメンが、所望され得る。

10

【0410】

あるいは、経口投与について、本発明の処方物は、うがい薬、歯みがき剤、パッカ錠、経口スプレー、または舌下経口投与処方物の形態で、1つ以上の賦形剤と混合され得る。例えば、うがい薬は、活性成分を、必要とされる量で、適切な溶媒（例えば、ホウ酸ナトリウム溶液（Dobell溶液））に組み込むように調製される。あるいは、活性成分は、経口溶液（例えば、ホウ酸ナトリウム、グリセリンおよび炭酸水素カリウムを含む溶液）に組み込まれ得るか、または歯みがき剤に分散され得るか、または治療の有効量で、水、バインダー、研磨剤、香料、発泡剤、および湿潤剤を含み得る組成物に添加され得る。あるいは、これらの組成物は、舌下に置かれ得るか、そうでなければ口の中で溶解され得る錠剤形態または溶液形態に成形され得る。

20

【0411】

（2. 注入送達）

特定の状況において、本明細書に開示される薬学的組成物を、米国特許第5,543,158号；米国特許第5,641,515号および米国特許第5,399,363号（各々は、その全体が、本明細書中で参考として具体的に援用される）に記載されるように、非経口的に、静脈内に、筋肉内に、または腹腔内にでさえ、送達することが所望される。遊離塩基としての活性化合物または薬理学的受容可能な塩の溶液は、水中で界面活性剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース）と適切に混合されて、調製され得る。分散系はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物中で、そしてオイル中で調製され得る。保存および使用の通常の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するために、防腐剤を含む。

30

【0412】

注入用途のために適切な薬学的形態は、滅菌水溶液または分散系および滅菌注射用溶液または分散系の即時調製のための滅菌散剤を含む（米国特許第5,466,468号（これは、本明細書中でその全体が参考として具体的に援用される））。全ての場合において、その形態は、滅菌でなければならず、そして容易な注射能力（syringability）が存在する程度に、流動性でなければならない。それは、製造および保存の条件下で安定でなければならず、そして微生物（例えば、細菌および真菌）の汚染作用に対して保存されなければならない。キャリアは、溶媒または、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、それらの適切な混合物、および／もしくは植物油を含む分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、コーティング（例えば、レシチン）の使用によって、分散系の場合には必要とされる粒子サイズの維持によって、そして界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなど）によって促進され得る。多くの場合において、等張剤（例えば、糖または塩化ナトリウム）を含むことが、好ま

40

50

しい。注射可能な組成物の長期にわたる吸収は、吸収を遅延させる薬剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）の組成物中での使用によって、もたらされ得る。

【0413】

水溶液中での非経口投与のために、例えば、必要な場合、その溶液は、適切に緩衝化されるべきであり、そして液体希釈剤が、最初に、十分な生理食塩水またはグルコースで等張にされる。これらの特定の水溶液は、特に、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、および腹腔内投与に適切である。これに関連して、使用され得る滅菌水性媒体は、本開示の知見を考慮して、当業者に公知である。例えば、一投与量は、1 ml の等張の NaCl 溶液に溶解され得、そして 1000 ml の皮下注入流体に添加され得るか、または注入予定部位で注入され得るかのいずれかである（例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第15版、1035～1038頁および1570～1580頁を参照のこと）。投薬量におけるいくつかの変化が、処置される被験体の状態に依存して、必ず生じる。投与に責任のある人物は、いずれにしても、個々の被験体のための適切な用量を決定する。さらに、ヒト投与に対して、調製物は、FDA Office of Biologics standardsによって要求されるような、無菌性、発熱性、および一般的な安全性標準および純度標準を満たさなくてはならない。

10

【0414】

滅菌注入溶液は、適切な溶媒中の必要量の活性化合物を、上記に列挙される種々の他の成分と混合し、必要ならば、濾過滅菌して調製される。一般に、分散系は、種々の滅菌された活性成分を、基本的な分散媒体および上に列挙される成分からの必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌注入溶液の調製のための滅菌散剤の場合において、調製の好ましい方法は、真空乾燥技術および凍結乾燥技術であり、これらは、活性成分の散剤および既に滅菌濾過された溶液から任意のさらなる所望の成分を得る。

20

【0415】

本明細書中に開示される組成物は、中性形態または塩形態として処方され得る。薬学的に受容可能な塩は、酸付加塩（タンパク質の遊離アミノ基とともに形成される）を含み、そしてこれらの塩は、無機酸（例えば、塩酸、リン酸など）、または酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などの有機酸とともに形成される。遊離カルボキシル基とともに形成された塩もまた、無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、または水酸化鉄（III））、およびイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から誘導され得る。処方の際に、溶液は、投薬処方と適合する様式でかつ治療的に有効な量で投与される。この処方物は、種々の投薬形態（例えば、注入溶液、薬物放出カプセルなど）で容易に投与される。

30

【0416】

本明細書中で使用される場合、「キャリア」は、任意および全ての溶媒、分散媒体、ビヒクル、コーティング、希釈剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収を遅延させる薬剤、緩衝液、キャリア溶液、懸濁液、コロイドなどを含む。薬学的活性物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当該分野で周知である。どの従来の媒体または薬剤も、活性成分と不適合でない限り、治療組成物におけるその使用が、企図される。補助的活性成分もまた、これらの組成物に組み込まれ得る。

40

【0417】

語句「薬学的に受容可能な」とは、ヒトに投与される場合に、アレルギー反応または類似の厄介な反応を生成しない分子実体および組成物をいう。活性成分としてタンパク質を含む水性組成物の調製は、当該分野で十分に理解されている。代表的に、このような組成物は、注入可能物として、液体溶液または懸濁液のいずれかとして調製され；注入前に、液体中の溶液、液体中の懸濁液に適切な固体形態もまた、調製され得る。この調製物はまた、乳化され得る。

【0418】

50

(3. 経鼻送達)

特定の実施形態において、薬学的組成物は、鼻腔内スプレー、吸入、および／または他のエアロゾル送達ビヒクルによって送達され得る。遺伝子、核酸およびペプチド組成物を、経鼻エアロゾルスプレーを介して肺に直接送達するための方法は、例えば、米国特許第5,756,353号および米国特許第5,804,212号（各々は、本明細書中で、その全体が、参考として特に援用される）に記載されている。同様に、鼻腔内微粒子樹脂（Takenagaら、1998）およびリゾホスファチジルグリセロール化合物（米国特許第5,725,871号（本明細書中で、その全体が参考として特に援用される））を使用する薬物の送達はまた、薬学分野で周知である。同様に、ポリテトラフルオロエチレン支持マトリックスの形態での経粘膜薬物送達は、米国特許第5,780,045号（その全体が、参考として本明細書中で特に援用される）に記載される。 10

【0419】

(4. リポソーム媒介送達、ナノカプセル媒介送達、および微粒子媒介送達)

特定の実施形態において、本発明者らは、リポソーム、ナノカプセル、微粒子、マイクロスフィア、脂質粒子、小胞などを、本発明の組成物の適切な宿主細胞への導入のために、使用することを、企図する。特に、本発明の組成物は、脂質粒子、リポソーム、小胞、ナノスフィア、またはナノ粒子などのいずれかにカプセル化されて、送達のために処方され得る。

【0420】

このような処方物は、本明細書中に開示される核酸または構築物の薬学的に受容可能な処方物の導入のために好ましくあり得る。リポソームの形成および使用は、一般に、当業者に公知である（例えば、Couvreurら、1977；Couvreur、1988；Lasic、1998；これらは、細胞内細菌感染および細胞内細菌疾患に対する標的化抗生物質治療におけるリポソームおよびナノカプセルの使用を記載する）。近年、改善された血清安定性および循環半減期を有するリポソームが、開発された（GabizonおよびPapahadjopoulos、1988；AllenおよびChoun、1987；米国特許第5,741,516号（その全体が、参考として本明細書中で特に援用される））。さらに、潜在的な薬物キャリアとしての、リポソーム調製物およびリポソーム様調製物の種々の方法は、総説されている（Takakura、1998；Chandranら、1997；Margalit、1995；米国特許5,567,434号；米国特許第5,552,157号；米国特許5,565,213号；米国特許5,738,868号および米国特許第5,795,587号（各々、その全体が、参考として本明細書中で特に援用される））。 20 30

【0421】

リポソームは、T細胞懸濁液、初代肝細胞培養物およびPC12細胞を含む他の手順によるトランスフェクションに通常耐性である多くの細胞型とともに、首尾よく使用されている（Renneisenら、1990；Mullerら、1990）。さらに、リポソームは、ウイルスベースの送達システムを代表するDNA長制限がない。リポソームは、遺伝子、薬物（HeathおよびMartin、1986；Heathら、1986；Balazsovitsら、1989；FrestaおよびPuglisi、1996）、放射線治療剤（Pikulら、1987）、酵素（Imaizumiら、1990a；Imaizumiら、1990b）、ウイルス（FallierおよびBaltimore、1984）、転写因子およびアロステリックエフェクター（NicolaouおよびGersonde、1979）を、種々の培養された細胞株および動物に導入するために効果的に使用されている。さらに、リポソーム媒介薬物送達の有効性を試験するいくつかの成功した臨床試験が、完了している（Lopez-Beresteinら、1985a；1985b；Couné、1988；Scullierら、1988）。さらに、いくつかの研究は、リポソームの使用が、全身送達後の、自己免疫応答、毒性または生殖腺局在化に関連しないことを示唆している（MoriおよびFukatsu、1992）。 40 50

【0422】

リポソームは、水性媒体中に分散したリン脂質から形成され、そして多層の同心性二重層小胞（多層小胞（MLV）とも呼ばれる）を自発的に形成する。MLVは、一般的に、25 nm～4 μmの直径を有する。MLVの超音波処理は、小さな単層小胞（SUV）の形成を生じる。この単層小胞は、そのコアに水溶液を含む200～500 Åの直径を有する。

【0423】

リポソームは、細胞膜との類似点を有し、そしてペプチド組成物のためのキャリアとして、本発明と関連した使用が企図される。それらは、トラップされ得る水溶性物質および脂溶性物質の両方として（すなわち、それぞれ水性空間において、そして二重層自体内で）、広範に適切である。薬物保有リポソームは、リポソーム処方物を選択的に改変することによって、活性薬剤の部位特異的送達のためにさらに使用され得ることが可能である。

10

【0424】

Coureurら（1977；1988）の教示に加えて、以下の情報が、リポソーム処方物を作製する際に利用され得る。リン脂質は、水中に分散される場合、水に対する脂質のモル比に依存して、リポソーム以外の種々の構造を形成し得る。低い比において、リポソームは、好ましい構造である。リポソームの物理的特徴は、pH、イオン強度、および二価のカチオンの存在に依存する。リポソームは、イオン性物質および極性物質に対する低い透過性を示し得る。しかし、高温において、リポソームは、それらの透過性を顕著に変える相転移を受ける。この相転移は、密にパッキングした秩序構造（ゲル状態として既知）から、ゆるくパッキングした秩序性の低い構造（流体状態として既知）への変化を含む。これは、特徴的な相転移温度で起こり、そしてイオン、糖および薬物に対する透過性の増加を生じる。

20

【0425】

温度に加えて、タンパク質への暴露は、リポソームの透過性を変更し得る。特定の可溶性タンパク質（例えば、シトクロムc）は、二重層に結合し、その二重層を変形させ、そしてその二重層を貫通し、それによって、透過性の変化を引き起こす。コレステロールは、リン脂質をより密にパッキングすることによって、明らかにタンパク質のこの貫通を阻害する。抗生物質およびインヒビターの送達のための最も有用なリポソーム処方物が、コレステロールを含むことが企図される。

【0426】

溶質をトラップする能力は、異なるタイプのリポソーム間で変化する。例えば、MLVは、溶質のトラッピングにおいて、中程度に効率的であるが、しかし、SUVは、極端に非効率である。SUVは、サイズ分布における均一性および再現性についての利点を提供するが、サイズとトラップ効率との間の歩み寄りが、大きい単層小胞（LUV）によって提供される。これらは、エーテルエバポレーションによって調製され、そしてMLVのトラップより溶質のトラップが、3～4倍効率的である。

30

【0427】

リポソームの特徴に加えて、トラップ化合物における重要な決定因子は、化合物自体の物理化学的特性である。極性化合物は、水性空間にトラップされ、そして非極性化合物は、小胞の脂質二重層に結合する。極性化合物は、浸透を通してか、または二重層が壊れた場合に放出されるが、非極性化合物は、温度によって崩壊するか、またはリポタンパク質に暴露されるまで、二重層に関係したままである。両方のタイプは、相転移温度において、最大の流出速度を示す。

40

【0428】

リポソームは、以下の4つの異なる機構を介して細胞相互作用する：細網内皮系の食作用細胞（例えば、マクロファージおよび好中球）によるエンドサイトーシス；非特異的な弱い疎水性力もしくは静電力によってか、または細胞表面成分との特異的な相互作用によってかのいずれかによる、細胞表面への吸着；リポソーム内容物の細胞質への刺激性放出を伴う、リポソームの脂質二重膜の形質膜への挿入による形質細胞膜との融合；およびリポソーム内容物の任意の会合がなく、リポソーム脂質の細胞膜または細胞内膜への移動、

50

またはその逆による。どの機構が作用しているのか、そして1より多い機構が同時に作用しているのかを、決定することはしばしば困難である。

【0429】

静脈内注入されたりリポソームの運命および性質は、それらの物理的特質（例えば、サイズ、流動性、および表面電荷）に依存する。それらは、それらの組成に依存して数時間～数日の間、組織内で持続し得、そして血液の範囲で分～数時間の半減期を有する。より大きいリポソーム（例えば、MLVおよびLUV）は、細網内皮系の食作用細胞によって、急速に取り込まれるが、循環器系の生理学は、ほとんどの部位においてこのような大きな種の放出を制限する。それらは、大きな開口部または孔が、毛細管の内皮（例えば、肝臓および脾臓の洞様毛細血管）に存在する場所においてのみ出て行く。従って、これらの器官は、取り込みの主な部位である。一方で、SUVは、より広い組織分布を示すが、なおも肝臓および脾臓において、高度に隔離される。一般に、このインビボ挙動は、リポソームの、それらの大きなサイズへのアクセス可能な、これらの器官および組織のみへの潜在的な標的化を制限する。これらは、血液、肝臓、脾臓、骨髄およびリンパ器官を含む。

10

【0430】

標的化は、一般的には、本発明に関しては限定ではない。しかし、特定の標的化が所望される場合は、これを達成する方法が利用可能である。抗体は、リポソーム表面に結合するため、そしてその抗体およびその薬物内容物を特定の細胞型表面上に位置する特定の抗原性レセプターへと指向するために使用され得る。糖質決定基（細胞間の認識、相互作用および接着にて役割を果たす、糖タンパク質または糖脂質細胞表面成分）もまた、それらは特定の細胞型にリポソームを指向させることに能力を有するので、認識部位として使用され得る。たいてい、リポソーム調製物の静脈内注射が使用されることが企図されるが、他の投与経路も考えられる。

20

【0431】

あるいは、本発明は、本発明の組成物の薬学的に受容可能なナノカプセル処方物を提供し得る。ナノカプセルは、安定かつ再現可能な様式で、一般的に化合物を捕捉する（Henry-Michellandら、1987；Quintanar-Guerreroら、1988；Douglasら、1987）。過剰な細胞内ポリマー負荷に起因する副作用を回避するために、このような超微細粒子（約0.1 μmの大きさ）が、インビボで分解され得るポリマーを使用して設計されるべきである。これらの要件を満たす生分解性ポリアルキルシシアノアクリル酸ナノ粒子が、本発明における使用のために企図される。このような粒子は、記載されるように（Couvreurら、1980；1988；ZurMuhlenら、1998；Zambauxら、1998；Pinto-Alphandryら、1995および米国特許第5,145,684号（本明細書中にその全体が参考として特に援用される））、容易に作製され得る。

30

【0432】

（ワクチン）

本発明の特定の好ましい実施形態において、ワクチンが提供される。このワクチンは一般的に、免疫刺激剤と組み合わせて、1つ以上の薬学的組成物（例えば、上記のようなもの）を含む。免疫刺激剤は、外因性抗原に対する免疫応答（抗体媒介性および／または細胞媒介性）を促進または増強する任意の物質であり得る。免疫刺激剤の例としては、アジュバント、生分解性ミクロスフェア（例えば、ポリ乳酸ガラクトシド）およびリポソーム（その化合物が中に組み込まれる；例えば、Fullerton、米国特許第4,235,877号を参照のこと）が挙げられる。ワクチン調製物は、例えば、M. F. PowellおよびM. J. Newman編「Vaccine Design (the subunit and adjuvant approach)」Plenum Press (NY、1995)に一般的に記載されている。本発明の範囲内にある薬学的組成物およびワクチンはまた、生物学的に活性であっても不活性であってもよい、他の化合物を含み得る。例えば、他のHSV抗原の1つ以上の免疫原性部分が、その組成物またはワクチン中に、融合ポリペプチドへと組み込まれてかまたは別個の化合物としてかのいずれかで、存

40

50

在し得る。

【0433】

例示的ワクチンは、上記のようなポリペプチドのうちの1つ以上をコードするDNAを、そのポリペプチドがインサイチュで生成されるように含み得る。上記のように、そのDNAは、当業者に公知の種々の送達系（核酸発現系、細菌発現系およびウイルス発現系を含む）のいずれかに存在し得る。多数の遺伝子送達技術が当該分野で周知であり、例えば、Rolland、Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Systems 15:143~198、1998およびその中に引用される参考文献により記載される技術である。適切な核酸発現系は、患者における発現に必要なDNA配列（例えば、適切なプロモーターおよび終止コドン（terminating signal））を含む。細菌送達系は、その細胞表面上にそのポリペプチドの免疫原性部分を発現するかまたはそのようなエпитープを分泌する、細菌（例えば、Bacillus-Calmette-Guerrin）の投与を包含する。好ましい実施形態において、そのDNAは、ウイルス発現系（例えば、ワクシニアウイルスまたは他のポックスウイルス、レトロウイルス、またはアデノウイルス）を使用して導入され得、このウイルス発現系は、非病原性（欠損）複製コンピテントウイルスの使用を含み得る。適切な系は、例えば、以下に開示される：Fisher-Hochら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:317~321、1989；Flexnerら、Ann. N. Y. Acad. Sci. 569:86~103、1989；Flexnerら、Vaccine 8:17~21、1990；米国特許第4,603,112号、同第4,769,330号および同第5,017,487号；WO89/01973；米国特許第4,777,127号；GB 2,200,651:EP 0,345,242号；WO 91/02805；Berkner、Biotechniques 6:616~627、1988；Rosenfeldら、Science 252:431~434、1991；Kollsら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:215~219、1994；Kass-Eislerら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:11498~11502、1993；Guzmanら、Circulation 88:2838~2848、1993；ならびにGuzmanら、Cir. Res. 73:1202~1207、1993。このような発現系にDNAを組み込む技術は、当業者に周知である。このDNAはまた、例えば、Ulmerら、Science 259:1745~1749、1993に記載されそしてCohen、Science 259:1691~1692、1993により概説されるように、「裸」でもあり得る。裸のDNAの取り込みは、生分解性ビーズ（これは、細胞に効率的に輸送される）上にそのDNAをコートすることによって増加され得る。ワクチンがポリヌクレオチド成分およびポリペプチド成分の両方を含み得ることは、明らかである。このようなワクチンは、増強した免疫応答を提供し得る。

【0434】

ワクチンが、本明細書中で提供されるポリヌクレオチドおよびポリペプチドの薬学的に受容可能な塩を含み得ることは、明らかである。このような塩は、薬学的に受容可能な非毒性塩基（有機塩基（例えば、一級アミンの塩、二級アミンの塩および三級アミンの塩、ならびに塩基性アミノ酸の塩）ならびに無機塩基（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩）を含む）から調製され得る。

【0435】

当業者に公知の任意の適切なキャリアが、本発明のワクチン組成物にて使用され得るが、キャリアの型は、投与様式に依存して変化する。本発明の組成物は、適切な投与様式（例えば、局所投与、経口投与、経鼻投与、静脈内投与、頭蓋内投与、腹腔内投与、皮下投与、または筋肉内投与を含む）のために処方され得る。非経口投与（例えば、皮下注射）のために、そのキャリアは、好ましくは、水、生理食塩水、アルコール、脂肪、ろう、または緩衝剤を含む。経口投与のために、上記のキャリアのいずれか、または固体キャリア

(例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、ショ糖、および炭酸マグネシウム)が使用され得る。生分解性ミクロスフェア(例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸)もまた、本発明の薬学的組成物のためのキャリアとして使用され得る。適切な生分解性ミクロスフェアは、例えば、米国特許第4,897,268号;同第5,075,109号;同第5,928,647号;同第5,811,128号;同第5,820,883号;同第5,853,763号;同第5,814,344号および同第5,942,252号に開示される。改変肝炎Bコアタンパク質キャリア系(例えば、WO/99/40934およびこの中で挙げられた参考文献(これらは、本明細書中で参考として援用される)に記載のキャリア系)もまた、適切である。米国特許第5,928,647号に記載される微粒子ータンパク質複合体を含むキャリアもまた使用され得、このようなキャリアは、宿主においてクラスI拘束細胞傷害性Tリンパ球応答を誘導し得る。

10

【0436】

このような組成物はまた、緩衝剤(例えば、中性の緩衝化生理食塩水またはリン酸緩衝化生理食塩水);糖質(例えば、グルコース、マンノース、スクロースまたはデキストラン);マンニトール;タンパク質;ポリペプチドまたはアミノ酸(例えば、グリシン);抗酸化剤;静菌剤;キレート剤(例えば、EDTAまたはグルタチオン);アジュバント(例えば、水酸化アルミニウム);処方物をレシipientの血液に対して等張性、低張性または弱い高張性にする溶質;懸濁剤;濃化剤および/または保存剤を含み得る。あるいは、本発明の組成物は、凍結乾燥物として処方され得る。化合物はまた、周知の技術を使用してリポソーム内にカプセル化され得る。

20

【0437】

種々の任意の免疫刺激剤が、本発明のワクチンにおいて使用され得る。例えば、アジュバントが含まれ得る。ほとんどのアジュバントは、抗原を迅速な異化作用から保護するように設計された物質(例えば、水酸化アルミニウムまたは鉱油)および免疫応答の刺激物(例えば、リピドA、Bordetella pertussis由来のタンパク質またはMycobacterium tuberculosis由来のタンパク質)を含む。適切なアジュバントは、例えば、フロイント不完全アジュバントおよびフロイント完全アジュバント(Difco Laboratories, Detroit, MI);Merck Adjuvant 65(Merck and Company, Inc., Rahway, NJ);AS-2(SmithKline Beecham, Philadelphia, PA);アルミニウム塩(例えば、水酸化アルミニウムゲル(ミョウバン)またはリン酸アルミニウム);カルシウム塩、鉄塩または亜鉛塩;アシル化チロシンの不溶性懸濁物;アシル化糖;カチオン誘導体化多糖またはアニオン誘導体化多糖;ポリフォスファゼン;生分解性ミクロスフェア;モノホスホリルリピドAおよびquil Aとして市販されている。サイトカイン(例えば、GM-CSF、あるいはインターロイキン-2、インターロイキン-7、またはインターロイキン-12)もまた、アジュバントとして使用され得る。

30

【0438】

本明細書中に提供されるワクチンにおいて、そのアジュバント組成物は、好ましくは、優勢にTh1型の免疫応答を誘導するように設計される。高レベルのTh1型サイトカイン(例えば、IFN- γ 、TNF α 、IL-2およびIL-12)は、投与される抗原に対する細胞媒介性免疫応答の誘導を支持する傾向がある。対照的に、高レベルのTh2型サイトカイン(例えば、IL-4、IL-5、IL-6およびIL-10)は、体液性免疫応答の誘導を支持する傾向がある。本明細書中に提供されるようなワクチンの適用の後、患者は、Th1型応答およびTh2型応答を含む免疫応答を支持する。応答が優勢にTh1型である好ましい実施形態において、Th1型サイトカインのレベルは、Th2型サイトカインのレベルより高い程度まで増加する。これらのサイトカインのレベルは、標準的アッセイを使用して容易に評価され得る。サイトカインのファミリーの概説については、MosmannおよびCoffman、Ann. Rev. Immunol. 7:145

40

50

～173、1989を参照のこと。

【0439】

優勢なTh1型応答を惹起する際の使用に好ましいアジュバントとしては、例えば、モノホスホリルリピドA（好ましくは3-de-O-アシル化モノホスホリルリピドA（3D-MPL））とアルミニウム塩との組み合わせが挙げられる。MPLアジュバントは、Corixa Corporation（Seattle、WA；米国特許第4,436,727号；同第4,877,611号；同第4,866,034号および同第4,912,094号を参照のこと）から入手可能である。CpG含有オリゴヌクレオチド（そのCpGジヌクレオチドはメチル化されていない）もまた、優勢なTh1応答を誘導する。このようなオリゴヌクレオチドは周知であり、例えば、WO 96/02555、WO 99/33488ならびに米国特許第6,008,200号および同第5,856,462号に記載されている。免疫刺激性DNA配列もまた、例えば、Satoら、Science 273:352、1996により記載されている。別の好ましいアジュバントは、サポニン（好ましくはQS21（Aquila Biopharmaceuticals Inc.、Framingham、MA）であり、これは、単独でも他のアジュバントと組み合わせても使用され得る。例えば、増強された系は、モノホスホリルリピドAとサポニン誘導体との組み合わせ（例えば、WO 94/00153に記載されるような、QS21と3D-MPLとの組み合わせ）またはWO 96/33739に記載されるような、QS21がコレステロールでクエンチされている反応生成が低い（less reactive）組成物を含む。他の好ましい処方物は、水中油エマルジョンおよびトコフェロールを含む。水中油エマルジョン中にQS21、3D-MPLおよびトコフェロールを含む、特に強力なアジュバント処方物が、WO 95/17210に記載されている。

【0440】

他の好ましいアジュバントとしては、Monthanide ISA 720（Sep pic、France）、SAF（Chiron、California、United States）、ISCOMS（CSL）、MF-59（Chiron）、SBASシリーズのアジュバント（例えば、SBAS-2またはSBAS-4（SmithKline Beecham、Rixensart、Belgiumから入手可能）、Detox（Corixa、Hamilton、MT）、RC-529（Corixa、Hamilton、MT）、ならびに他のアミノアルキルグルコサミニド4-ホスフェート（AGP）（例えば、係属中の米国特許出願第08/853,826号および同第09/074,720号（その開示は、全体が本明細書中に参考として援用される）に記載されるもの）が挙げられる。他の好ましいアジュバントとしては、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、WO99/52549A1に記載される）が挙げられる。

【0441】

本明細書中に提供される任意のワクチンは、抗原、免疫応答エンハンサーおよび適切なキャリアもしくは賦形剤の組み合わせを生じる、周知の方法を使用して調製され得る。本明細書中に記載される組成物は、徐放性処方物（すなわち、投与後に化合物のゆっくりした放出をもたらす、カプセル、スポンジまたはゲル（例えば、多糖から構成される）のような処方物）の一部として投与され得る。このような処方物は、一般的に、周知の技術（例えば、Coombesら、Vaccine 14:1429～1438、1996を参照のこと）を使用して調製され得、そしてたとえば、経口投与、直腸投与もしくは皮下移植または所望の標的部位への移植により投与され得る。徐放性処方物は、キャリアマトリックス中に分散されており、そして／または速度制御膜により囲まれた貯蔵物中に含まれる、ポリペプチド、ポリヌクレオチドもしくは抗体を含み得る。

【0442】

このような処方物内での使用のためのキャリアは、生体適合性であり、そしてまた、生分解性であり得；好ましくはその処方物は、比較的一定なレベルの活性成分放出を提供する。このようなキャリアとしては、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）、ポリアクリレ

10

20

30

40

50

ート、ラテックス、デンプン、セルロース、デキストランなどの微粒子が挙げられる。他の遅延性放出キャリアとしては、超分子バイオベクター (supramolecular biovector) が挙げられ、これは、非脂質親水性コア (例えば、架橋した多糖またはオリゴ糖) と、必要に応じて両親媒性化合物 (例えば、リン脂質) を含む外層とを含む (例えば、米国特許第 5, 151, 254 号および PCT 出願 WO 94/20078、WO/94/23701 および WO 96/06638 を参照のこと)。徐放性処方物中に含まれる活性化合物の量は、移植部位、放出の速度および予想持続期間、ならびに処置もしくは予防される状態の性質に依存する。

【0443】

種々の任意の送達ビヒクルが、HSV 細胞感染を標的とする抗原特異的免疫応答の生成を促進するために、薬学的組成物およびワクチンにて使用され得る。送達ビヒクルとしては、抗原提示細胞 (APC) (例えば、樹状細胞、マクロファージ、B 細胞、単球、ならびに有効な APC であるように操作され得る他の細胞) が挙げられる。このような細胞は、抗原を提示するための能力を増加するように、T 細胞応答の活性化および／もしくは維持を改善するように、それ自体が抗 HSV 効果を有するように、そして／または受容物と免疫学的に適合性 (すなわち、一致した HLA ハロタイプ) であるように、遺伝子改変され得るが、必ずしもその必要はない。APC は、一般的には、種々の生物学的流体ならびに器官のいずれかから単離され得、そして自系細胞でも、同種異系細胞でも、同系細胞でも、または異種細胞でもよい。

【0444】

本発明の特定の好ましい実施形態は、抗原提示細胞として、樹状細胞またはその前駆体を使用する。樹状細胞は、非常に強力な APC であり (Banchereau および Steinman、Nature 392:245~251、1998)、そして、予防的免疫または治療的免疫応答を惹起するための生理学的アジュバントとして有効であることが示されている (Timmerman および Levy、Ann. Rev. Med. 50:507~529、1999 を参照のこと)。一般的には、樹状細胞は、その代表的形状 (インサイチュで星状であり、顕著な細胞質突起 (樹状突起) がインビトロで見える)、高効率に抗原を取り込み、プロセッシングして提示する能力、ならびに未刺激 T 細胞応答を活性化する能力に基づいて同定され得る。樹状細胞は、当然、インビボまたはエキソビボで樹状細胞上に通常は見出されない特定の細胞表面レセプターもしくはリガンドを発現するように操作され得、そしてそのような改変樹状細胞が、本発明により企図される。樹状細胞の代替物として、分泌小胞抗原ロード樹状細胞 (secreted vesicles antigen-loaded dendritic cells) (エキソソームと呼ばれる) が、ワクチン内で使用され得る (Zitvogel ら、Nature Med. 4:594~600、1998 を参照のこと)。

【0445】

樹状細胞および前駆体が、末梢血、骨髓、リンパ節、脾臓、皮膚、臍帯血、あるいは他の適切な任意の組織もしくは体液から入手され得る。例えば、樹状細胞は、サイトカイン (例えば、GM-CSF、IL-4、IL-13 および／または TNF α) の組み合わせを末梢血から収集した単球の培養物に添加することによって、エキソビボで分化され得る。あるいは、末梢血、臍帯血または骨髓から収集した CD34 陽性細胞は、GM-CSF、IL-3、TNF α 、CD40 リガンド、LPS、flt3 リガンドおよび／または樹状細胞の分化、成熟および増殖を誘導する他の化合物の組み合わせを、培養培地に添加することによって、樹状細胞へと分化され得る。

【0446】

樹状細胞は、「未熟」細胞および「成熟」細胞として簡便に分類されており、これにより、簡単な方法によって 2 つの十分に特徴づけられた表現型間を区別することが可能である。しかし、この命名法は、可能なすべての分化の中間段階を排除すると見なされるべきではない。未熟樹状細胞は、抗原取り込みおよびプロセッシングについて高い能力を有する APC として特徴付けられ、これは Fc γ レセプターおよびマンノースレセプターの高

発現と相関する。成熟表現型は、代表的には、これらのマーカーの低い発現により、しかしT細胞活性化の原因である細胞表面分子（例えば、クラスI MHCおよびクラスII MHC、接着分子（例えば、CD54およびCD11）ならびに同時刺激性分子（例えば、CD40、CD80、CD86および4-1BB））の高発現により、特徴付けられる。

【0447】

APCは、一般的には、HSVタンパク質（あるいはその一部もしくは他の改変体）をコードするポリヌクレオチドで、そのHSVポリペプチドまたはその免疫原性部分が細胞表面上で発現されるように、トランスフェクトされ得る。このようなトランスフェクションは、エキソビボで生じ得、次いで、このようなトランスフェクトされた細胞を含む組成物またはワクチンは、本明細書中に記載されるような治療目的のために使用され得る。あるいは、樹状細胞または他の抗原提示細胞を標的とする遺伝子送達ビヒクルが患者に投与され得、インビボで生じるトランスフェクションをもたらす。例えば、樹状細胞のインビボおよびエキソビボでのトランスフェクションは、一般的には、当該分野で公知の任意の方法（例えば、WO 97/24447に記載される方法、あるいはMahvira、Immunology and Cell Biology 75:456~460、1997により記載される遺伝子銃アプローチ）を使用して実施され得る。樹状細胞の抗原ローディングは、樹状細胞または前駆細胞を、HSVポリペプチド、DNA（裸またはプラスミドベクター内）もしくはRNAとともに、または抗原を発現する組換え細菌もしくは組換えウイルス（例えば、ワクシニアウイルスベクター、鶏痘ウイルスベクター、アデノウイルスベクターもしくはレンチウイルスベクター）とともに、インキュベートすることによって達成され得る。ローディングの前に、そのポリペプチドは、T細胞の補助を提供する免疫学的パートナー（例えば、キャリア分子）に共有結合により結合体化され得る。あるいは、樹状細胞は、非結合体化免疫学的パートナーを用いて、別々にかまたはそのポリペプチドの存在下で、パルスされ得る。

【0448】

ワクチンおよび薬学的組成物は、単位用量容器または複数用量容器（例えば、シールされたアンプルまたはバイアル）にて提供され得る。このような容器は、好ましくは、使用するまで処方物の滅菌性を保存するために密封シールされる。一般的には、処方物は、油状ビヒクルまたは水性ビヒクル中の懸濁物、溶液またはエマルジョンとして保存され得る。あるいは、ワクチンまたは薬学的組成物は、滅菌した液体キャリアを使用直前に添加することのみ必要な、凍結乾燥状態で保存され得る。

【0449】

（免疫治療適用）

本発明のさらなる局面において、本明細書中に記載される組成物は、HSV感染の免疫治療に使用され得る。このような方法において、薬学的組成物およびワクチンは代表的には、患者に投与される。本明細書中で使用される場合、「患者」とは、任意の温血動物（好ましくはヒト）をいう。上記薬学的組成物およびワクチンは、HSVによる感染を薬学的に予防するためかもしくは、HSVによる感染の程度を薬学的に緩和するためか、または、HSVにすでに感染した患者を薬学的に処置するために、使用され得る。投与は、適切な任意の方法（静脈内経路、腹腔内経路、筋肉内経路、皮下経路、鼻内経路、皮内経路、肛門経路、腔経路、局所経路および経口経路による投与を含む）によってであり得る。

【0450】

特定の実施形態において、免疫療法は、能動免疫療法であり得、この能動免疫療法において、処置は、免疫応答改変剤（例えば、本明細書中に提供されるようなポリペプチドおよびポリヌクレオチド）の投与による、HSV感染に対して反応する内因性宿主免疫系のインビボ刺激に依存する。

【0451】

他の実施形態において、免疫療法は受動免疫療法であり得、この受動免疫療法において、処置は、治療効果を直接または間接に媒介し得るそしてインタクトな宿主免疫系に必ずし

10

20

30

40

50

も依存しない、H S V免疫応答性が確立された因子（例えば、エフェクター細胞または抗体）の送達を含む。エフェクター細胞の例としては、上記のようなT細胞、Tリンパ球（例えば、C D 8⁺細胞傷害性Tリンパ球およびC D 4⁺Tヘルパーリンパ球）、キラー細胞（例えば、ナチュラルキラー細胞およびリンホカイン活性化キラー細胞）、B細胞および本明細書中に提供されるポリペプチドを発現する抗原提示細胞（例えば、樹状細胞およびマクロファージ）が挙げられる。本明細書中に列挙されるポリペプチドに特異的なT細胞レセプターおよび抗体レセプターは、クローニングされ得、発現され得、そして養子免疫療法のために他のベクターもしくはエフェクター細胞に移入され得る。本明細書中に提供されるポリペプチドはまた、抗体または抗イディオタイプ抗体（上記および米国特許第4, 918, 164号に記載されるような）を受動免疫療法のために生成するために使用され得る。 10

【0452】

エフェクター細胞は、一般的には、本明細書中に記載されるように、インビトロでの増殖による養子免疫療法に十分な量で得られ得る。インビボで抗原認識を保持しつつ、単一の抗原特異的エフェクター細胞から数十億個へと数が増殖するための培養条件は、当該分野で周知である。このようなインビトロ培養条件は、代表的には、しばしばサイトカイン（例えば、I L - 2）および分裂中でないフィーダー細胞の存在下で、抗原による間欠性刺激を使用する。上記のように、本明細書中に提供されるような免疫反応性ポリペプチドは、免疫療法のために十分な数の細胞を生成するために、抗原特異的T細胞培養物を迅速に増殖するために使用され得る。詳細には、抗原提示細胞（例えば、樹状細胞、マクロファージ、単球、線維芽細胞および／またはB細胞）が、当該分野で周知の標準的技術を使用して、免疫反応性ポリペプチドでパルスされ得るか、または1つ以上のポリヌクレオチドでトランスフェクトされ得る。例えば、抗原提示細胞が、組換えウイルスまたは他の発現系における発現を増加するために適切なプロモーターを有するポリヌクレオチドでトランスフェクトされ得る。治療における使用のための培養エフェクター細胞は、インビボで増殖し得、そして広範に分布し得、そして長期に生存し得なければならない。研究により、培養エフェクター細胞が、インビボで増殖するように、そしてかなりの数で長期間生存するように、I L - 2を補充した抗原による反復刺激によって誘導され得ることが示されている（例えば、C h e e v e r ら、I m m u n o l o g i c a l R e v i e w s 157: 177、1997を参照のこと）。 20 30

【0453】

あるいは、本明細書中に列挙されるポリペプチドを発現するベクターは、患者から採取された抗原提示細胞に導入され得、そして同じ患者に移植し戻すためにエキソビボでクローン増殖され得る。トランスフェクトされた細胞は、当該分野で公知の任意の手段を使用して、好ましくは滅菌形態で、静脈投与、腔内投与または腹腔内投与によって、その患者に再導入され得る。

【0454】

本明細書中に記載される治療組成物の投与の経路および頻度、ならびに投与量は、個体間で変化するが、標準的技術を使用して容易に確立され得る。1つの実施形態において、1用量と約10用量との間が、52週間にわたって投与され得る。別の実施形態において、約6用量が、約1ヶ月間隔で投与され、そしてブースターワクチン接種が、代表的には、その後定期的に与えられ得る。代替プロトコルが、個々の患者に適切であり得る。 40

【0455】

適切な用量は、上記のように投与される場合、抗H S V免疫応答を促進し得、かつ好ましくは基礎（すなわち、未処置）レベルを少なくとも10～50%超える、化合物の量である。このような応答は、例えば、患者における抗H S V抗体を測定することによって、モニタリングされ得る。このようなワクチンはまた、ワクチン接種されていない患者と比較した場合、ワクチン接種された患者において改善した臨床成果（例えば、より頻繁な完全または部分的な寛解、あるいは疾患を伴わないより長期の生存）をもたらす免疫応答を生じ得る。一般的に、1つ以上のポリペプチドを含む薬学的組成物およびワクチンについ 50

て、1用量中に存在する各ポリペプチドの量は、宿主1kgあたり約25μg～5mgの範囲である。適切な用量の大きさは、患者の大きさとともに変化するが、代表的には、約0.1mL～約5mLの範囲である。

【0456】

一般的に、適切な投薬量および処置レジメンは、治療的利益および／または予防的利益を提供するために十分な量で活性化化合物を提供する。このような応答は、未処置の患者と比較した場合に、処置された患者において、改善された臨床成果（例えば、より頻出する完全または部分的な寛解、あるいは疾患を伴わないより長い生存）を確立することによってモニタリングされ得る。HSVタンパク質に対する既存の免疫応答の増加は、改善された臨床的成果に相関する。このような免疫応答は、一般的に、標準的な増殖アッセイ、細胞傷害性アッセイまたはサイトカインアッセイを用いて評価され得、これらのアッセイは、処置の前および後に患者から得たサンプルを用いて実行され得る。

10

【0457】

（HSVの検出および診断）

一般的に、HSVは、患者から得た生物学的サンプル（例えば、血液、血清、痰尿および／または他の適切な組織）中の1つ以上のHSVタンパク質および／または、このようなタンパク質をコードするポリヌクレオチドの存在に基づいてその患者において検出され得る。言いかえると、このようなタンパク質は、患者においてHSVの存在または不在を示すマーカーとして使用され得る。本明細書中で提供される結合因子は、一般的に、この生物学的サンプルにおいてこの因子に結合する抗原のレベルの検出を可能にする。ポリヌクレオチドプライマーおよびプローブは、HSVタンパク質をコードするmRNAのレベルを検出するために使用され得、これはまた、HSV感染の存在または不在を示す。

20

【0458】

サンプルにおいてポリペプチドマーカーを検出するために結合因子を使用する、当業者に公知の種々のアッセイ形式が存在する。例えば、HarlowおよびLane、Antibodies: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Laboratory、1988を参照のこと。一般的に、患者におけるHSVの存在または不在は、患者から得た生物学的サンプルを結合因子と接触させる工程およびこの結合因子に結合するポリペプチドのレベルをサンプルにおいて検出する工程、によって決定され得る。

30

【0459】

好ましい実施形態において、アッセイは、残りのサンプル由来のポリペプチドに結合してそれを除去するために、固体支持体に固定化された結合因子の使用を含む。次いで、結合ポリペプチドは、レポーター基を含みかつ結合因子／ポリペプチド複合体に特異的に結合する検出試薬を使用して検出され得る。このような検出試薬は、例えば、ポリペプチドまたは抗体に特異的に結合する結合因子あるいはこの結合因子（例えば、抗免疫グロブリン、Gタンパク質、Aタンパク質またはレクチン）に特異的に結合する他の因子を含み得る。あるいは、競合アッセイが、利用され得、このアッセイにおいて、ポリペプチドは、レポーター基で標識され、そしてサンプルとの結合因子のインキュベーション後に、固定化された結合因子に結合することを可能にする。サンプルの成分が、結合因子への標識されたポリペプチドの結合を阻害する程度は、固定化された結合因子とのそのサンプルの反応性を示す。このようなアッセイにおける使用のために適切なポリペプチドとしては、上述のように、全長HSVタンパク質および結合因子が結合するその部分が挙げられる。

40

【0460】

固体支持体は、HSVタンパク質が付着され得る、当業者に公知な任意の材料であり得る。例えば、固体支持体は、マイクロタイタープレート中の試験ウェルまたはニトロセルロース膜もしくは他の適切な膜であり得る。あるいは、この支持体は、ガラス、ファイバーガラス、ラテックスまたはプラスチック材料（例えば、ポリスチレンもしくはポリビニルクロリド）のようなビーズあるいはディスクであり得る。この支持体はまた、例えば、米国特許第5,359,681号に開示されるような、磁気粒子または光ファイバーセン

50

サーであり得る。結合因子は、当業者に公知の種々の技術を使用して固体支持体上に固定化され得、これは、特許および科学文献において詳細に記載されている。本発明の文脈において、用語「固定化」は、吸着のような非共有結合的会合および共有結合的付着（これは、因子と支持体上の官能基との間の直接的結合であり得るか、または架橋剤の手段による結合であり得る）の両方をいう。マイクロタイタープレートにおけるウェルまたは膜に対する吸着による固定化が、好ましい。このような場合において、吸着は、適切な緩衝液中で、適切な長さの時間の間、結合因子と固体支持体とを接触することによって達成され得る。接触時間は、温度とともに変化するが、代表的には約1時間と約1日との間である。一般に、プラスチックマイクロタイタープレート（例えば、ポリスチレンまたはポリビニルクロリド）のウェルと約10 ng～約10 μgの範囲、および好ましくは約100 ng～約1 μgの範囲の量の結合因子とを接触させることは、結合因子の適切な量を固定化するために十分である。 10

【0461】

固体支持体に対する結合因子の共有結合的付着は、一般的に、この支持体および結合薬剤上の官能基（例えば、ヒドロキシル基またはアミノ基）の両方と反応する二官能性試薬を、この支持体とまず反応させることによって達成され得る。例えば、この結合因子を、ベンゾキノンを使用するか、または結合パートナーのアミンおよび活性な水素と支持体のアルデヒド基との縮合によって、適切なポリマーコーティングを有する支持体に対して共有結合的に付着し得る（例えば、Pierce Immunotechnology Catalog and Handbook, 1991, A12～A13を参照のこと）。 20

【0462】

特定の実施形態において、このアッセイは、2抗体サンドイッチアッセイである。本アッセイは、最初に、固体支持体（通常、マイクロタイタープレートのウェル）上で固定化されている抗体をサンプルと接触させて、サンプル内のポリペプチドを固定化抗体に結合させることによって実施され得る。次いで、非結合サンプルは固定化ポリペプチド-抗体複合体から除去され、そしてレポーター基を含む検出試薬（好ましくは、そのポリペプチド上の異なる部位に結合し得る第2の抗体）が添加される。次いで、固体支持体に結合したままである検出剤の量が、特定のレポーター基に関して適切な方法を用いて決定される。

【0463】

より詳細には、一旦抗体が上記のように支持体上に固定化されると、支持体上の残りのタンパク質結合部位は、通常ブロックされる。任意の適切なブロック剤（例えば、ウシ血清アルブミンまたはTween 20TM（Sigma Chemical Co., St. Louis, MO））は、当業者に公知である。固定化抗体は次いで、サンプルとインキュベートされ、そしてポリペプチドをこの抗体に結合させる。インキュベーションの前に、このサンプルは適切な希釈液（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水（PBS））で希釈され得る。概して、適切な接触時間（すなわち、インキュベーション時間）は、HSV感染を有する個体から得られたサンプル内のポリペプチドの存在を検出するのに十分な時間である。好ましくは、この接触時間は、結合ポリペプチドと非結合ポリペプチドとの間の平衡が少なくとも約95%で達成される結合レベルを達成するのに十分な時間である。 40
当業者は、ある時間にわたって起こる結合レベルをアッセイすることによって、平衡に達するまでに必要な時間が容易に決定され得ることを認識する。室温では、一般に、約30分間のインキュベーション時間で十分である。

【0464】

次いで、非結合サンプルが、適切な緩衝液（例えば、0.1% Tween 20TMを含むPBS）を用いて固体支持体を洗浄することによって除去される。レポーター基を含む第2の抗体が次いで、固体支持体に添加され得る。好ましいレポーター基としては、上記で列挙された基が挙げられる。

【0465】

次いで、検出試薬が、結合されたポリペプチドを検出するのに十分な量の時間、固定化 50

抗体-ポリペプチド複合体とインキュベートされる。適切な量の時間は、一般に、ある時間にわたって起こる結合のレベルをアッセイすることによって決定され得る。次いで、非結合の検出試薬は除去され、そして結合した検出試薬は、レポーター基を用いて検出される。レポーター基を検出するために使用される方法は、レポーター基の性質に依存する。放射性基について、一般的には、シンチレーション計数法またはオートラジオグラフィ法が適切である。分光法は、色素、発光基および蛍光基を検出するために使用され得る。ビチオンは、異なるレポーター基（一般に、放射性基もしくは蛍光基または酵素）に結合されたアビジンを使用して検出され得る。酵素レポーター基は、一般に、基質の添加（一般には、特定の時間の間）、続いて反応産物の分光分析または他の分析により検出され得る。

10

【0466】

H S V の存在または非存在を決定するために、固体支持体に結合したままのレポーター基から検出されるシグナルが、一般に、所定のカットオフ値と対応するシグナルと比較される。1つの好ましい実施形態において、H S V の検出のためのこのカットオフ値は、固定化抗体を、H S V を有さない患者由来のサンプルとインキュベートした際に得られた平均シグナル値である。代わりの実施形態において、このカットオフ値は、Sackettら、*Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*, Little Brown and Co., 1985, 106~7頁の方法に従って、レシーバーオペレーターカーブ (Receiver Operator Curve) を使用して決定される。簡単に言うと、本実施形態において、このカットオフ値は、診断試験結果について各可能なカットオフ値に対応する真の陽性割合（すなわち、感度）および偽陽性割合（100%-特異性）の対のプロットから決定され得る。プロット上の上方左手角に最も近いカットオフ値（すなわち、最大領域を囲む値）が、最も正確なカットオフ値であり、そして本方法によって決定されたカットオフ値より高いシグナルを生ずるサンプルが陽性と見なされ得る。あるいは、カットオフ値は、偽陽性割合を最小にするためにプロットに沿って左へシフトされ得るか、または偽陰性割合を最小にするために右へシフトされ得る。概して、本方法によって決定されたカットオフ値より高いシグナルを生ずるサンプルが、陽性と見なされる。

20

【0467】

関連の実施形態において、このアッセイは、フロースルー試験形式またはストリップ試験形式で実行される（ここで、結合因子は、ニトロセルロースのような膜上で固定化される）。フロースルー試験では、サンプル内のポリペプチドは、サンプルが膜を通過するにつれて固定化結合因子に結合する。次いで、第2の標識化された結合因子が、この第2の結合因子を含む溶液がその膜を介して流れるにつれて、結合因子-ポリペプチド複合体と結合する。次いで、結合した第2の結合因子の検出は、上記のように実行され得る。ストリップ試験形式では、結合因子が結合される膜の一端をサンプルを含む溶液中に浸す。このサンプルは、膜に沿って、第2の結合因子を含む領域を通して、そして固定化結合因子の領域まで移動する。固定化抗体の領域での第2の結合因子の濃度が、H S V の存在を示す。代表的には、その部位での第2の結合因子の濃度は、視覚的に読みとられ得るパターン（例えば、線）を生成する。このようなパターンを示さないことは陰性の結果を示す。概して、この膜上に固定化される結合因子の量は、生物学的サンプルが、上記の形式において、2抗体サンドイッチアッセイにおいて陽性シグナルを生じるのに十分であるレベルのポリペプチドを含む場合、視覚的に識別可能なパターンを生じるように選択される。このようなアッセイにおいて使用するための好ましい結合因子は、抗体およびその抗原結合フラグメントである。好ましくは、膜上に固定化される抗体の量は、約25 ng~約1 μgの範囲であり、そしてより好ましくは、約50 ng~約500 ngの範囲である。このような試験は、代表的には、非常に少ない量の生物学的サンプルを用いて実行され得る。

30

40

【0468】

もちろん、本発明のH S Vタンパク質または結合因子との使用に適する多数の他のアッセイプロトコルが存在する。上記の記載は、例示のみを意図する。例えば、上記のプロト

50

コルは、生物学的サンプルにおいてこのようなポリペプチドに結合する抗体を検出するためのH S Vポリペプチドを使用するように容易に改変され得ることが、当業者に理解される。このようなH S Vタンパク質特異的抗体の検出は、H S V感染の同定を可能にし得る。

【0469】

あるいは、H S V感染はまた、生物学的サンプル中のH S Vタンパク質と特異的に反応するT細胞の存在に基づいて検出され得る。特定の方法において、患者から単離されたC D 4⁺ T細胞および／またはC D 8⁺ T細胞を含む生物学的サンプルが、H S Vポリペプチド、このようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドおよび／またはこのようなポリペプチドの少なくとも免疫原性部分を発現するA P Cとともにインキュベートされ、そしてそのT細胞の特異的活性化の存在または非存在が検出される。適切な生物学的サンプルとしては、単離されたT細胞が挙げられるが、これに限定されない。例えば、T細胞は、慣用的技術（例えば、末梢血リンパ球のF i c o l l / H y p a q u e密度勾配遠心分離）によって、患者から単離され得る。T細胞は、ポリペプチド（例えば、5～25 μg / ml）とともに、37℃で約2～9日間（代表的には4日間）、インビトロでインキュベートされ得る。T細胞サンプルの別のアリコート、コントロールとして役立つように、H S Vポリペプチドの非存在下でインキュベーションすることが、所望され得る。C D 4⁺ T細胞について、活性化は、好ましくは、T細胞の増殖を評価することによって検出される。C D 8⁺ T細胞について、活性化は、好ましくは細胞溶解活性を評価することによって、検出される。疾患に罹患していない患者においてよりも少なくとも2倍高いレベルの増殖、および／または少なくとも20%高いレベルの細胞溶解活性は、その患者におけるH S Vの存在を示す。

10

20

【0470】

あるいは、上記のように、H S V感染はまた、生物学的サンプル中のH S Vタンパク質をコードするm R N Aのレベルに基づいて検出され得る。例えば、少なくとも2つのオリゴヌクレオチドプライマーが、生物学的サンプル由来のH S V c D N Aの一部を増幅するために、ポリメラーゼ連鎖反応（P C R）に基づくアッセイにおいて使用され得、このオリゴヌクレオチドプライマーのうちの少なくとも1つは、H S Vタンパク質をコードするポリヌクレオチドに特異的である（すなわち、ハイブリダイズする）。次いで、この増幅されたc D N Aは、当該分野で周知の技術（例えば、ゲル電気泳動）を使用して、分離および検出される。同様に、H S Vタンパク質をコードするポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブが、生物学的サンプル中のこのH S Vタンパク質をコードするポリヌクレオチドの存在を検出するために、ハイブリダイゼーションアッセイにおいて使用され得る。

30

【0471】

アッセイ条件下でのハイブリダイゼーションを可能にするために、オリゴヌクレオチドプライマーおよびプローブは、少なくとも10ヌクレオチドの長さ、好ましくは少なくとも20ヌクレオチドの長さのH S Vタンパク質をコードするポリヌクレオチドの一部に対して、少なくとも約60%、好ましくは少なくとも約75%そしてより好ましくは少なくとも約90%の同一性を有する、オリゴヌクレオチド配列を含むべきである。好ましくは、オリゴヌクレオチドプライマーおよび／またはプローブは、上で定義したように、中程度にストリンジェントな条件下で、本明細書中に記載されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドにハイブリダイズする。本明細書中に記載される診断方法において有用に使用され得るオリゴヌクレオチドプライマーおよび／またはプローブは、好ましくは少なくとも10～40ヌクレオチドの長さである。好ましい実施形態において、このオリゴヌクレオチドプライマーは、本明細書中で開示される配列を有するD N A分子のうちの、少なくとも10個連続するヌクレオチド、より好ましくは少なくとも15個連続するヌクレオチドを含む。P C Rに基づくアッセイおよびハイブリダイゼーションアッセイの両方についての技術は、当該分野で周知である（例えば、M u l l i s ら、C o l d S p r i n g H a r b o r S y m p . Q u a n t . B i o l . 、51:263、1987; E

40

50

rl ich編、PCR Technology、Stockton Press、NY、1989を参照のこと）。

【0472】

1つの好ましいアッセイは、RT-PCRを使用し、RT-PCRにおいては、PCRが、逆転写と組み合わせて適用される。代表的には、RNAが、生検組織のような生物学的サンプルから抽出され、そしてcDNA分子を生成するように逆転写される。少なくとも1つの特異的プライマーを使用するPCR増幅は、例えば、ゲル電気泳動を使用して分離および可視化され得る、cDNA分子を生じる。増幅は、試験患者およびHSVに感染していない個体から採取された、生物学的サンプルに対して実施され得る。この増幅反応は、例えば2桁の大きさに及ぶcDNAのいくつかの希釈物に対して実施され得る。

10

【0473】

上記のように、感度を改善するために、複数のHSVタンパク質マーカーが、所定のサンプルにおいてアッセイされ得る。種々のHSVポリペプチドに特異的な結合因子が、単一のアッセイ中で混合され得ることは、明らかである。さらに、多数のプライマーまたはプローブが、同時に使用され得る。HSVタンパク質マーカーの選択は、最適な感度を生じる組み合わせを決定するための慣用的実験に基づき得る。さらに、またはあるいは、本明細書中に提供されるHSVタンパク質についてのアッセイが、他の公知のHSV抗原についてのアッセイと組み合わせられ得る。

【0474】

本発明は、上記の診断方法および／または治療方法のうちのいずれかにおける使用のためのキットをさらに提供する。このようなキットは、代表的には、診断アッセイおよび／または治療アッセイを実施するために必要な2つ以上の成分を含み、そしてこのキットの使用のための指示書をさらに含む。成分は、化合物、試薬、容器および／または装置であり得る。例えば、診断キット中の1つの容器が、HSVタンパク質に特異的に結合する、モノクローナル抗体またはそのフラグメントを含み得る。このような抗体またはフラグメントは、上記のように、支持体材料に結合して提供され得る。1つ以上のさらなる容器が、このアッセイにおいて使用される要素（例えば、試薬または緩衝液）を含み得る。このようなキットはまた、またはあるいは、抗体結合の直接検出または間接検出に適切な、レポーター基を含む上記のような検出試薬を含み得る。

20

【0475】

あるいは、生物学的サンプル中のHSVタンパク質をコードするmRNAレベルを検出するための、キットが設計され得る。このようなキットは、一般的に、上記のような、HSVタンパク質をコードするポリヌクレオチドにハイブリダイズする、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプローブまたはプライマーを含む。このようなオリゴヌクレオチドは、例えば、PCRまたはハイブリダイゼーションアッセイにおいて使用され得る。このようなキット中に存在し得るさらなる成分としては、HSVタンパク質をコードするポリヌクレオチドの検出を容易にするための、第2のオリゴヌクレオチドおよび／または診断試薬もしくは診断容器が挙げられる。

30

【実施例】

【0476】

40

以下の実施例は、例示として提供され、限定としては提供されない。

【0477】

（実施例1）

（HSV-2抗原の同定）

以下の実施例は、本発明の特定の実施形態を例示するためおよび同一物の製造および使用において、当業者を補助するために提示される。実施例は、他のいかなる点においても、本発明の範囲を限定することを意図しない。

【0478】

（HSV-2陽性ドナーの供給源）

二つの型のドナーからリンパ球を得た：群A）臨床状態の不明な血清陽性ドナー、およ

50

び群B)十分に特徴付けられた臨床状態(ウイルス散布性および肛門性器障害再発性)を有する血清陽性ドナー

群A:血液サンプル(50ml)を、13人の潜在的ドナーから入手した。HSV-2感染の臨床歴に関する情報は、考慮しなかった。血液を、ウエスタンブロットにより、HSV-1およびHSV-2に対する血清抗体に対してスクリーニングした。PBMCもまた、HSV-1およびHSV-2溶解物抗原(ABI;Columbia,MD)に対する特異的増殖性T細胞応答についてスクリーニングした。3人のドナー(AD104、AD116およびAD120)は、HSV-2血清抗体に対して陽性であり、それらのPBMCは、HSV-2抗原に応答して特異的に増殖した。白血球瀉血PBMCをこれらのドナーから回収し、液体窒素中で凍結保存した。

10

【0479】

群B:肛門性器障害生検を、ドナーDK21318およびJR5032から入手した。障害生検リンパ球をインビトロで、50μMアシクロビルの存在下で、IL-2およびPHAとともに増殖させ、その後液体窒素中で凍結保存した。代表的には、2週間後に $5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^7$ 個のリンパ球を入手する。自家PBMCもまた、DK2318およびJR5032の血液から回収し、液体窒素中で凍結保存した。

【0480】

(CD4+ T細胞株の産生)

凍結保存したPBMCまたは障害生検リンパ球を解凍し、インビトロで、RPMI 1640+10%ヒト血清+10ng/ml IL-7中で、1μg/ml HSV-2抗原(ABI)で刺激した。照射された自家PBMCを抗原提示細胞として障害生検リンパ球のみに添加した。組換えIL-2(1ng/ml)を1日目および4日目に添加した。7日目に、細胞を回収し、洗浄し、IL-2およびIL-7を含有する新鮮培地中に再プレートした。10日目に、組換えIL-2を再度添加した。培養の14日目に、同じ様式で、T細胞を回収し、洗浄し、インビトロで、照射した自家PBMCを加えたHSV-2抗原で再刺激した。T細胞株を、2回目の刺激の11日および12日目に液体窒素中で、 1×10^7 細胞/バイアルで、凍結保存した。溶解後、凍結保存したT細胞は、インビトロでHSV-2抗原に対して特異的に増殖する能力を保持していた。以下に示すように、これらのT細胞を、その後E.coli中で調製されるHSV-2遺伝子フラグメント発現クローニングライブラリーをスクリーニングするために使用した。

20

30

【0481】

(HSV-2(333)DNAの調製)

HSV-2株333ウイルスを、ローラーボトル(培地199(Gibco)+5%FCSの200ml/ボトル)中で培養したベロ細胞中で増殖した。ベロ細胞を、ATCCから入手した(カタログ番号CCL-81)アフリカミドリザル線維芽細胞様細胞に形質転換する。コンフルエンスに近いベロ細胞(ローラーボトル10個分)を、培地199+1%FCSの50ml/ボトル中で、0.01のMOIで、HSV-2株333ウイルスで感染した。細胞および培地をローラーボトルから回収し、細胞をペレット化した。上清を氷上に保存し、細胞ペレットを新鮮な培地199+1%FCS中に再懸濁し、6サイクルの凍結/融解により溶解した。溶解物中の細胞破片をペレット化し、上清を保存した培養上清とともにプールした。プールした上清からのウイルスを、超遠心(12,000g、2時間、4℃)によりペレット化し、2mlの新鮮な培地199+1%FCS中に再懸濁した。以前記載されたように、ウイルスを、超遠心(19,000g、2時間、4℃)により、5~15%直線的Ficoll勾配でさらに精製した(第10章:Herpes simplex virus vectors of Molecular Virology: A Practical Approach(1993);著者:F.J.RixonおよびJ.McClaughlan、編集者:A.J.DavisonおよびR.M.Elliott;出版社;Oxford University Press, Inc、New York、N.Y.)。HSV-2ウイルス含有バンドを勾配から抽出し、培地199で10倍希釈し、そして、4℃で、19,000gで、4時間超遠心する

40

50

ことによりウイルスをペレット化した。ウイルスペレットを回収し、10 mlのTris / EDTA (TE) 緩衝液中に再懸濁した。インタクトなビリオンをDNaseおよびRNaseで処理し、細胞性DNAおよび細胞性RNAを除去した。次いで、EDTAを添加し、65℃でインキュベートすることにより、酵素を不活性化した。EDTAの存在下で、SDSを使用したウイルス粒子の溶解により、勾配精製ウイルスからDNAを調製し、その後フェノール／クロロホルム抽出によりゲノムウイルスDNAを精製した。HSV-2 DNAをEtOHで沈殿し、DNAペレットを乾燥し、1 mlのTris / EDTA 緩衝液中に再懸濁した。DNAの濃度および精製度は、UV分光光度計のOD₂₆₀およびOD₂₈₀を読み取ることにより決定した。この様式で調製したゲノムDNAを、E. coli中のHSV-2ゲノムフラグメント発現ライブラリーの構築物に使用した。 10

【0482】

(pET17bベクター中のHSV-2 DNAフラグメントライブラリーの構築)
HSV2-Iライブラリーを以下のように構築した。ゲノムHSV-2 DNAを、Fisher「60 Sonic Dismembrator」(Fisher)を用いて、15%の出力で4秒間超音波処理することにより、DNAフラグメントを産生した。次いで、超音波処理したDNAを沈殿し、ペレット化し、11 μL TE緩衝液中に再懸濁した。DNAフラグメントのおよその大きさを、1 μLのフラグメント化したHSV-2ゲノムDNA 対 1.5 μgの超音波処理していない材料のアガロースゲル電気泳動により測定した。DNAフラグメントの平均の大きさは、ゲルのエチジウムブロマイド染色後に可視化した場合、約500 bpであった。不完全なDNAフラグメント末端は、T4 DNAポリメラーゼを使用して塞いだ(平滑末端化した)。次いで、EcoRIアダプターを、T4 DNAリガーゼを使用して、DNAフラグメントの平滑末端にライゲーションした。次いで、T4ポリヌクレオチドキナーゼを使用してDNAをリン酸化し、S-400-HR Sephacryl (Sigma)の手動ロードカラムを使用して精製し、pET17b発現ベクターにライゲーションした。HSV2-IIライブラリーを、同様の様式で構築した。このライブラリーの挿入部分の平均の大きさを、約1000 bpであると決定した。 20

【0483】

(E. coli中のHSV-2フラグメント発現ライブラリーの産生)
グリセロールストックの調製のためおよびHSV-2 DNA挿入部分の発現の試験のために、HSV2-Iライブラリーを、E. coli中に形質転換した。大量のHSV-2 / pET17bライブラリーDNAを調製するために、DNAをElectroMAX DH10B E. coli (Gibco)中に形質転換した。形質転換された細菌を、3 LB / アンピシリンプレート(約750 CFU / プレート)上で増殖し、コロニーの少量部分をDNA挿入部分の配列決定のために選別し、各プレートに由来する残りの細菌を、プラスミドDNAの調製のためのプールとして回収した。これらのプールを、HSV-2プール9、10および11と名付けた。これらの細菌プールの部分のグリセロールストックを、-80℃で保存した。プールの残りからプラスミドを精製した。3個のプールのそれぞれ由来の等量のプラスミドDNAを混合し、プラスミドDNAの単一プールを作製した。プールしたDNAの形質転換効率は、JM109 (DE3) E. coli細菌を用いて、実験的に決定した。JM109 (DE3)細菌を、次いで、プレートあたり15コロニー形成単位(CFU)を生じると予測されるライブラリーDNAの最後のプールの量で形質転換した。形質転換した細菌を、次いで、100 LB / ampプレート上にプレートした。100プレートのそれぞれで、20 CFU(平均)が実際に観察された：従って、このHSV-2ライブラリーのプールの大きさは、約20クローン / プールであった。細菌コロニーを、LB + 20%グリセロールの約800 μl / プレートの各プレートからプールとして回収した。各プールを、4枚の96ウェルU底プレートに、等しく(200 μl / ウェル)分配し、これらの「マスターストック」プレートを、-80℃で保存した。従って、このHSV-2遺伝子フラグメントライブラリー(今後は、HSV2 Iと呼ぶ)の大きさは、96プールの20クローン / プールであった。無作為に抽出した20個の 30 40 50

コロニーから調製したプラスミドDNAおよび挿入部分を配列決定した。約15% (3/20) が、HSV-2 DNAを挿入部分として含み、80% (16/20) が、非HSV-2 DNA (E. coliまたはペロ細胞DNA) を含み、5% (1/20) が、挿入DNAを含まなかった。HSV2-II DNAライブラリーをE. coli中に形質転換し、同様の様式で、コロニーを無作為に分析した。ライブラリーHSV2-IIの構築物中の関連した違いとしては、プールするための大量のプラスミドの調製のための電気泳動を使用する代わりに、NovaBlue (Novagen) (化学的にコンピテントなE. coli) へのHSV-2/pET17bライゲーション産物の形質転換および実験に基づいて評価するためのJM109 (DE3) 細菌への形質転換が挙げられる。さらに、プラスミドDNAを、10個のプールから平均160コロニー/プレートで調製した。これらの10個のプラスミドプールを、上記のように、JM109 (DE3) 中に形質転換するための一つのプール中に、当量様式 (分光光度計読み値に基づいて基準化した) で混合し、平均20コロニー (クローン) /プレートを得、上記のようにグリセロールストックプール中に回収した。約25%が、HSV-2 DNAを挿入部分として含み、残りの75%が、E. coli DNAを挿入部分として含んだ。

【0484】

(ヒトCD4+ T細胞をスクリーニングするためのHSV-2フラグメント発現ライブラリーの誘導)

マスターHSV2 Iライブラリー96ウェルプレートの一つを、室温で融解した。各ウェルからアリコート (20 μ L) を、180 μ L/ウェルのLB培地+アンピシリンを含む新規の96ウェルプレートに移した。細菌を一晩増殖し、次いで、40 μ Lを、160 μ Lの2 $\times$ YT培地+アンピシリンを含む二つの新規96ウェルプレートに移した。細菌を、37 $^{\circ}$ Cで1時間15分増殖させた。次いで、IPTGを200 mMまで添加することにより、タンパク質発現を誘導した。細菌をさらに3時間培養した。細菌数/ウェルを基準化するために、これらのプレート一枚を使用して、分光光度計読み値を得た。細菌をペレット化 (約 2×10^7 /ウェル) し、上清を除去した後、第二の基準化プレートを、CD4+ T細胞に対するスクリーニングに使用した。HSV2-IIライブラリーを増殖し、類似の様式で誘導した。

【0485】

(自家樹状APCの調製)

RPMI 1640+10%のFCS:HSの1:1混合物+10 ng/ml GM-CSF+10 ng/ml IL-4を含む6ウェルプレート (Costar 3506) 中での37 $^{\circ}$ Cでのプラスチック接着性ドナー細胞 (1×10^8 PBMCに由来する) の培養によって、樹状細胞 (DC) を産生した。非接着DCを培養の6日目にプレートから回収し、3300 Radを照射した。次いで、DCを平底96ウェルプレート (Costar 3596) 中に 1×10^4 /ウェルでプレートし、37 $^{\circ}$ Cで一晩培養した。次の日、細菌ペレットを、抗生物質を含まない200 μ L RPMI 1640+10% FCSに再懸濁し、抗生物質を含まない190 μ Lの同一培地中にDCを含むウェルに、10 μ L /ウェル移動することにより、DCを、誘導されたHSV2-IまたはHSV2-IIライブラリープールにパルスした。DCおよび細菌を、37 $^{\circ}$ Cで90分間共培養した。次いで、DCを洗浄し、100 μ L /ウェル RPMI 1640+10% HS+L-glut. +50 μ g/ml ゲンタマイシン抗生物質中に再懸濁した。

【0486】

(応答性T細胞の調製)

凍結保存したCD4+ T細胞株を、使用の5日前に融解し、RPMI 1640+10% HS+1 ng/ml IL-2+10 ng/ml IL-7中で、37 $^{\circ}$ Cで培養した。2日後、培地をIL-2およびIL-7を含まない新鮮な培地に置き換えた。

【0487】

(HSV-2ライブラリーの一次スクリーニング)

T細胞を、新鮮なRPMI 1640+10% HS中に 2×10^4 ウェルで再懸濁し、

E. coli パルス自家DCを含むプレートに添加した。3日後、100 μ l / ウェルの上清を除去し、新規96ウェルプレートに移した。後に、上清の半分を、ELISAによって、IFN- γ 含有量を調べ、残りを-20℃で保存した。次いでT細胞を、37℃で約8時間、1 μ Ci / ウェルの[3H]-チミジン(Amersham/Pharmacia; Piscataway, NJ)でパルスした。次いで、3Hパルスした細胞を、Unifilter GF/Cプレート(Packard; Downers Grove, IL)上で回収し、その後、[3H]取り込みのCPMをシンチレーションカウンタ(Top-Count; Packard)を使用して測定した。ヒトIFN-gについての標準的サイトカイン捕捉ELISAプロトコルの後、ELISAアッセイを、細胞上清について実施した。

10

【0488】

HSV2-IライブラリーからのD104由来のT細胞のスクリーニングによって、HSV2I__H10およびHSV2I__H12の両方のウェルのCPMおよびIFN-gレベルが、バックグラウンドより有意に高くなり、陽性と記録された。

【0489】

(陽性HSV2Iライブラリープールの崩壊)

最初のCD4+ T細胞スクリーニング実験由来の陽性ウェル(HSV2I__H10およびHSV2I__H12)を、再度マスターグリセロールストックプレートから増殖させた。各プール由来の48個のサブクローンを無作為に抽出し、増殖させ、上記のようにIPTG誘導させた。AD104 CD4+ T細胞株に対して、上記のようにサブクローンをスクリーニングした。HSV2I__H12プール崩壊物由来のクローン(HSV2I__H12A12)は、陽性と記録された。この陽性の結果は、第二のAD104 CD4+ T細胞アッセイにより、証明された。

20

【0490】

(CD4+ T細胞抗原としてのUL39の同定)

陽性クローン(HSV2I__H12A12)をサブクローニングし、EcoRI NB #675 pg. 34を使用した制限消化分析のために、10個のクローンを選択した。10個のクローン全てが、同じ大きさ(約900 bp長)のDNA挿入部分を含んでいた。これらのクローンのうちの三個(HSV2I__H12A12__1、7および8)を、配列決定のために選択し、全てが挿入部分の5'末端および3'末端の両方に、同一の挿入配列を含んでいた。挿入部分のDNA配列は、配列番号1に示され、配列番号2に示されるオープンリーディングフレームを含む。挿入配列を、HSV-2株HG52(NCBI部位 受託番号Z86099)の全長ゲノム配列と比較し、HSVリボヌクレオチドリダクターゼの大サブユニット(140 kD)であり、配列番号3に示される配列であるUL39(別名ICP6)と高い相同性を有する配列を決定した。配列番号1に示される挿入配列は、UL39オープンリーディングフレーム(3,432 bp)のヌクレオチド876~1690に及び、配列番号2(UL39(全長=1143アミノ酸)のアミノ酸292~563に対して、高い相同性を有する)に示されるアミノ酸配列をコードする。

30

【0491】

(CD4+ T細胞抗原としてのUS8A、US3/US4、UL15、UL18、UL27およびUL46の同定)

40

上に記載したUL39のT細胞抗原としての同定と本質的に同一の様式で、さらなるHSV-2遺伝子フラグメント発現クローニングライブラリー(HSV2-I Iと呼ぶ)を調製し、E. coli 中で発現させ、ドナーT細胞を用いてスクリーニングした。

【0492】

クローンHSV2I I__US8A frag D6. B__B11__T7 Trc. seqを同定するドナーAD116由来のT細胞でHSV2-I Iライブラリーをスクリーニングすることにより、配列番号4に示される挿入配列を有することを決定したこの配列番号4は、配列番号5および6に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームをコードし、この配列番号5は、配列番号7に示される配列であるHSV-2 US8Aタ

50

ンパク質と高い相同性を有する。

【0493】

さらに、ドナーAD104由来のT細胞を用いたHSV2-I Iライブラリーのスクリーニングは、以下のクローン挿入部分：

配列番号10に示されるアミノ酸配列を有する潜在的オープンリーディングフレームを含むクローンHSV2 I I __U S 3 / U S 4 f r a g F 1 0 B 3 __T 7 T r c . s e q に対応する配列番号8；

HSV-2 U S 3 タンパク質（配列番号12）と高い相同性を共有する配列番号11に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームを含むクローンHSV2 I I __U S 3 / U S 4 f r a g F 1 0 B 3 __T 7 P . s e q に対応する配列番号9；

HSV-2 U L 4 6 タンパク質（配列番号15）と高い相同性を共有する配列番号14に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームを含むクローンHSV2 I I __U L 4 6 f r a g F 1 1 F 5 __T 7 T r c . s e q に対応する配列番号13；

HSV-2 U L 2 7 タンパク質（配列番号18）と高い相同性を共有する配列番号17に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームを含むクローンHSV2 I I __U L 2 7 f r a g H 2 C 7 __T 7 T r c . s e q に対応する配列番号16；

配列番号20、21および22（この配列番号22は、HSV-2 U L 1 8 タンパク質（配列番号23）と高い相同性を共有する）に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームを含むクローンHSV2 I I __U L 1 8 f r a g F 1 0 A 1 __r c . s e q に対応する配列番号19；および

HSV-2 U L 1 5 タンパク質（配列番号26）と高い相同性を共有する配列番号25に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームを含むクローンHSV2 I I __U L 1 5 f r a g F 1 0 A 1 2 __r c . s e q に対応する配列番号24、を同定した。

【0494】

（実施例2）

（HSV-2 抗原の同定）

実施例1に詳細に記載されるように、AD104由来のCD4+ T細胞は、クローンHSV2 I I __U L 4 6 f r a g F 1 1 F 5 __T 7 T r c . s e q（配列番号13）およびHSV2 I I __U L 1 8 f r a g F 1 0 A 1 __r c . s e q（配列番号19）由来の挿入部分を認識することが見出された。これらのクローン由来の配列は、HSV2-I 遺伝子、UL46（配列番号15）およびUL18（配列番号23）それぞれに対する高い相同性を共有する。従って、これらのT細胞によって認識されるエピトープをさらに特徴付けるために、重複する15マーのペプチドを、UL18およびUL46のクローン挿入フラグメントを超えて作製した。AD104のCD4+ T細胞によるペプチド認識を、48時間IFN- γ ELISPOTアッセイにて試験した。96ウェルELISPOTプレートに、1ウェルあたり 1×10^4 個の自家EBV-形質転換B細胞（LCL）またはDCを添加することにより、ELISPOTを実施した。 2×10^4 個のAD104株由来のAD104 CD4+ T細胞に、1ウェルあたり $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のHSV-2 ペプチドを添加した。AD104 CD4+ T細胞は、UL18のペプチド20および21（配列番号32および33）およびUL46のペプチド1、4、9、10および20（配列番号27～31）を認識した。

【0495】

（実施例3）

（HSV-2 抗原の同定）

DK2318およびJR5032障害生検からCD4+ T細胞株を産生する。CD4+リンパ球を、実施例1に記載されるように、照射した自家PBMCおよびHSV-2 抗原で、インビトロで2度刺激した。その株を実施例1に記載されるようにそれらの抗原特異性を試験し、凍結保存した。CD4+ T細胞株を、実施例1で産生されたHSV-I I 発現クローニングライブラリーに対してスクリーニングした。

【0496】

DK2318は、クローンC12およびG10との反応を示した。クローンC12が、配列番号36に示される挿入配列を有することを決定した。この挿入部分は、HSV-I 遺伝子のフラグメント（UL23のヌクレオチド723～1311およびUL22のヌクレオチド1～852）と相同な配列を有することが見出された。これらの配列は、配列番号40に示されるUL23のアミノ酸241～376および配列番号41に示されるアミノ酸1～284に対応する。配列番号36のDNA配列を、公開データベース（Genbankを含む）に対して調査し、それぞれ配列番号37および配列番号38に示されるHSV-2 遺伝子UL23およびUL22と高い配列相同性を有することが示された。配列番号37および38によってコードされるタンパク質配列は、配列番号39および45に示される。クローンG10は、配列番号48（配列番号50に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームをコードする）に示される挿入配列を有することを決定し、この配列番号48は、HSV-2 UL37（配列番号49に示される）と高い相同性を有し、この配列番号49は、配列番号51に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームをコードする。DK2318のCD4+ T細胞株を、UL23タンパク質を網羅する重複する15マーに対してスクリーニングした。DK2318のCD4株は、3個のUL23特異的ペプチド（配列番号41～43）に対して応答することを示し、このことは、UL23が標的であることを示唆している。

【0497】

JR5032から産生したCD4+ T細胞株は、クローンE9と反応することを見出され、クローンE9は、配列番号34に示される挿入配列を含み、配列番号34は、配列番号46に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームをコードし、HSV-2 RL2（ICP0とも呼ぶ）と高い相同性を有し、HSV-2 RL2の配列は、配列番号35に示され、配列番号47に示されるアミノ酸配列を有するオープンリーディングフレームをコードする。

【0498】

（実施例4）

（CD4クローンF11F5およびG10A9の特徴づけ）

実施例2および3は、HSV-2 333株を使用して産生されたcDNAライブラリーに対してスクリーニングしたドナーAD104およびDK2313由来のCD4 T細胞株の産生を記載する。AD104は、クローンHSV2II_UL46fragF11F5に対して反応することが見出された。この挿入部分を、配列番号13に開示された配列を用いて部分的に配列決定した。挿入部分の全長配列決定は、それが、HSV-2 333株に由来するUL46のフラグメントをコードすることを明らかにした。この挿入部分由来のDNAおよびアミノ酸配列は、配列番号52および配列番号54にそれぞれ開示される。

【0499】

DK2312は、クローンG10に対して応答することが見出された。この挿入部分は、部分的に配列決定され、その配列は、配列番号48に開示された。全長配列決定は、それが、HSV-2 333株に由来するUL37のフラグメントをコードすることを明らかにした。この挿入部分由来のDNA配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号53および配列番号55に開示される。

【0500】

（実施例5）

（HSV-2に由来するCD-8特異的免疫応答性ペプチドの同定）

正常なドナーAD104、AD116、AD120およびD477から末梢血単核細胞を入手した。これらのドナーは、低分解能DNA分類方法を使用すると、HLAに分類され、その結果を表2に示す。

【0501】

（表2）

【0502】

【表2】

ドナー	AD104	AD116	AD120	D477
HLA-A	24, 33	0206, 24	0211, 3303	0201, 2501
HLA-B	45, 58	0702, 35	1505, 4403	1501, 5101
HLA-C	01, 0302	0702, 1203	0303, 0706	0304, 12

HSV-2のエピトープが免疫応答性であることを決定するために、合成ペプチドを合成した。これらのペプチドは、11アミノ酸が重複する15アミノ酸長であった。ペプチドを、以下のHSV-2遺伝子の以下の領域を超えて合成した：UL15（aa 600～734）、UL18（aa 1～110）、UL23（aa 241～376）、UL46（aa 617～722）、US3（aa 125～276）およびUS8A（aa 83～146）。 10

【0503】

CD8⁺細胞を、上記のネガティブ選択を使用した各ドナーのPBMCから精製した。精製したCD8⁺T細胞を次いで、HSV-2特異的ペプチドに対する反応性について試験した。2×10⁵個のCD8⁺T細胞、1×10⁴個の自家樹状細胞および10μg/mlのペプチドプール（平均10ペプチド/プール含有）を含む共培養物を、抗ヒトIFN-γ抗体（1D1K：mAbTech）で予めコートした96ウェルELISPOTプレート中で確立した。24時間後、当業者に周知の標準的プロトコルを使用して、ELISPOTプレートを構築した。次いで、ウェルあたりのスポットの数を、自動ビデオ顕微鏡ELISPOTプレートリーダーを使用して計数した。次いで、ペプチドプールに対して陽性反応を示すドナー由来のCD8⁺T細胞を、二次ELISPOTアッセイにおけるプールの個々のペプチドに対して試験した。ペプチド反応性の結果を、表3に示す。 20

【0504】

（表3）

【0505】

【表3】

ドナー	HSV-2 遺伝子	ペプチド番号（アミノ酸番号付け）	配列番号
AD104	US3	番号 33 (262-276)	63
AD116	UL15	番号 23(688-702)	56
		番号 30(716-730)	57
	UL23	番号 7(265-279)	58
	UL46	番号 2(621-635)	59
		番号 8(645-659)	60
		番号 9(649-663)	61
		番号 11(657-671)	62
	US8A	番号 5(99-113)	64
AD120	UL46	ペプチド：番号 1-12	-
D477	UL18	ペプチド：番号 1-12	-
	UL23	ペプチド：番号 1-20	-
	UL46	ペプチド：番号 1-12	-

（実施例6）

（CD4⁺T細胞クローニングを使用するHSV-2抗原の同定）

10

20

30

40

50

この実施例は、二つのドナーに由来するCD4⁺T細胞クローンの産生を記載する。ドナーJHは、ウイルス培養および毎日の塗抹標本（swab）上のPCRによって決定されるように、生殖器病変のまれな再発を経験し、まれにウイルスを除去する（shed）HSV-2血清陽性ドナーである。HHは、HSV-2に曝露されたが、HSV-2血清陰性のドナーである。

【0506】

ドナーの末梢血単核細胞（PBMC）を14日間UVで不活性化したHSV-2 33株で刺激することにより、JHに対するCD4⁺T細胞クローンを産生した。二週間の刺激後、限界希釈を使用して、細胞を96ウェルプレートにクローニングし、そして、CD3に対するモノクローナル抗体を使用して非選択的に刺激した。2週間の増殖後、クローンをUVで不活性化したHSV-2、gB2タンパク質、gD2タンパク質およびUL50に対する反応性を試験した。クローン5およびクローン34はgB2を認識し、クローン30はgD2を認識し、クローン11はUL50を認識した。 10

【0507】

クローン39およびクローン47を発現クローニングのために使用した。T細胞の増殖および発現クローニングの両方に使用された抗原提示細胞（APC）は、HLA-適合正常ドナーに由来した。二つのHSV-2特異的ライブラリー、HSV2-IIおよびHSV2-II-Iに対して、クローンをスクリーニングした。

【0508】

クローン39は、HSV2-II-Iライブラリープール1F4、1G2、2C4および3G11によって提示されるUL39に由来する部分的配列を特異的に認識することを見出した。UL39の全長DNA配列を、配列番号3に開示したタンパク質配列に対応する配列番号65に開示する。クローン39が反応するプール1F4、1G2および3G11由来の特定のDNA配列は同一である。挿入部分は、875bp長であることが見出され、そのDNA配列を配列番号74に開示する対応するアミノ酸配列を有する配列番号66に開示する。プール2C4に由来する挿入部分は、800bp長であることが見出され、そのDNA配列を配列番号67に開示し、その配列は、配列番号75に開示する対応するアミノ酸配列を有する。 20

【0509】

クローン47は、HSV-2II-Iライブラリープール2B2、3A1、3F12、3H6および4B2によって提示されるICP0（RL2）に由来する部分配列を特異的に識別することが見出された。ICP0の全長DNA配列を、配列番号47に開示したタンパク質配列に対応する配列番号35に開示した。プール3H6、3F12および4B2に由来する配列挿入部分は、同一であることが見出され、1100bpの大きさの挿入部分を有していた。この配列の5'末端に対応するDNA配列を、配列番号68に開示し、その配列は、配列番号69に開示する3'末端を有する。プール3A1に由来する挿入部分は、1000bp長であることが見出され、配列番号70に開示するDNA配列の5'部分および配列番号71に開示する挿入部分の3'末端を有することが見出された。プール2B2に由来する挿入部分は、1300bpであることが見出された。挿入部分の5'末端に対応するDNA配列を、配列番号73に開示する配列の3'末端を有する配列番号72に開示する。 40

【0510】

ドナーの末梢血単核細胞（PBMC）を14日間UVで不活性化したHSV-2 33株で刺激することにより、HHに対するCD4⁺T細胞クローンを産生した。二週間の刺激後、限界希釈を使用して、細胞を96ウェルプレートにクローニングし、そして、PHAを使用して非選択的に刺激した。HSV-1タンパク質およびHSV-2タンパク質の両方に反応して増殖する能力に対して、クローンをスクリーニングした。クローン6、18、20、22、24、27、28、29、41および45は全て、HSV-1に対して強く反応するが、HSV-2に対しては、クローン6、18、20、22および24のみが強く反応することが見出された。従って、クローン6、18、20、22および24 50

を、発現クローニングの使用のために選択した。H L A－適合ドナーに由来するA P Cを、インビトロでのクローンの増殖および発現クローニングのために使用した。クローンを、H S V－2 特異的ライブラリーである、H S V 2－I I およびH S V 2－I I I の二つに対してスクリーニングした（ライブラリーの詳細については、実施例 1 を参照のこと。）

クローン 2 2 は、H S V 2－I I ライブラリー（H S V 2－I I I ライブラリーに由来するプール 4 E 8 に加えて、プール F 7 およびプール F 1 1）によって示されるU L 4 6 を認識することが見出された。

【0 5 1 1】

（実施例 7）

（ワクシニアウイルスを発現するU L 1 9 の産生）

U L 1 9 遺伝子をワクシニアウイルスの西部保存株（W e s t e r n R e s e r v e S t r a i n）中にクローニングした。このウイルスベクターは、ワクシニアウイルスに感染した任意の細胞でU L 1 9 の発現を可能にするか、またはさらに、ワクシニアウイルスを使用して、U L 1 9 に対する免疫応答を生じるようにヒトまたは動物を免疫し得る。

【0 5 1 2】

U L 1 9 を発現するワクシニアウイルスを産生するために、配列番号 7 6 に開示する配列であるU L 1 9 オープンリーディングフレーム（O R F）をH S V－2 からクローニングし、ワクシニアウイルスシャトルプラスミド、p S C 1 1（そのD N A 配列は、配列番号 7 7 に開示する）中に挿入した。シャトルベクターをトランスフェクトしたC V－1 細胞（p S C 1 1／U L 1 9）を野生型西部保存ワクシニアウイルスで共感染した。いくつかの細胞では、シャトルプラスミドは、ワクシニアウイルスと相同組換えを受け、U L 1 9 遺伝子をチミジンキナーゼ位置に挿入する。これらの組換えビリオンを、βガラクトシダーゼを発現した5－プロモデオキシウリジン（B r d U）耐性ウイルスのプラーク精製により単離した。精製したウイルスを次いで、U L 1 9 タンパク質を発現させるために、細胞の感染に使用し得る。

【0 5 1 3】

（実施例 8）

（ワクシニアウイルスを発現するU L 4 7 の産生）

U L 4 7 遺伝子をワクシニアウイルスの西部保存株中にクローニングした。このウイルスベクターは、ワクシニアウイルスに感染した任意の細胞でのU L 4 7 の発現を可能にするか、またはさらに、U L 4 7 に対する免疫応答を生じるようにヒトまたは動物を免疫化するためにワクシニアウイルスを使用し得る。

【0 5 1 4】

U L 4 7 を発現するワクシニアウイルスを産生するために、配列番号 7 8 に開示する配列であるU L 4 7 O R FをH S V－2 からクローニングし、ワクシニアウイルスシャトルプラスミド、p S C 1 1（そのD N A 配列は、配列番号 7 7 に開示する）中に挿入した。シャトルベクターでトランスフェクトしたC V－1 細胞（p S C 1 1／U L 4 7）を、野生型西部保存ワクシニアウイルスで共感染した。いくつかの細胞では、シャトルプラスミドは、ワクシニアウイルスと相同組換えを受け、U L 4 7 遺伝子をチミジンキナーゼ位置に挿入する。これらの組換えビリオンを、βガラクトシダーゼを発現した5－プロモデオキシウリジン（B r d U）耐性ウイルスのプラーク精製により単離した。精製したウイルスを次いで、U L 4 7 タンパク質を発現させるために、細胞の感染に使用し得る。

【0 5 1 5】

（実施例 9）

（ワクシニアウイルスを発現するU L 5 0 の産生）

U L 5 0 遺伝子をワクシニアウイルスの西部保存株中にクローニングした。このウイルスベクターは、ワクシニアウイルスに感染した任意の細胞でのU L 5 0 の発現を可能にするか、またはさらに、U L 5 0 に対する免疫応答を生じるようにヒトまたは動物を免疫す

10

20

30

40

50

るためにワクシニアウイルスを使用し得る。

【0516】

UL50を発現するワクシニアウイルスを産生するために、配列番号79に開示する配列であるUL50ORFをHSV-2からクローニングし、ワクシニアウイルスシャトルプラスミド、pSC11（そのDNA配列は、配列番号77に開示する）中に挿入した。シャトルベクターでトランスフェクトしたCV-1細胞（pSC11/UL50）を野生型西部保存ワクシニアウイルスで同時感染した。いくつかの細胞では、シャトルプラスミドは、ワクシニアウイルスと相同組換えを受け、UL50遺伝子をチミジンキナーゼ位置に挿入する。これらの組換えビリオンを、βガラクトシダーゼを発現した5-ブロモデオキシウリジン（BrdU）耐性ウイルスのプラーク精製により単離した。精製したウイルスを次いで、UL50タンパク質を発現させるために、細胞の感染に使用し得る。 10

【0517】

（実施例10）

（ワクシニアウイルスを発現するUL49の産生）

細胞内分解を促進し、単純ヘルペスウイルス遺伝子、UL49（配列番号81に開示するDNA配列である）のクラスIの提示を促進するために、ヒトユビキチン遺伝子（そのDNA配列は、配列番号80に開示される）およびUL49の融合物を、UL49遺伝子の5'に位置するユビキチン遺伝子で構築した。ユビキチンORFの最後のアミノ酸は、グリシンからアラニンへ変異し、融合タンパク質の同時翻訳切断（co-translational cleavage）を防止する。PCRにより融合物を構築した後、それを、ワクシニアウイルスシャトルベクター、pSC11（配列番号77に開示するDNAである）中にクローニングした。シャトルベクターでトランスフェクトしたCV-1細胞、pSC11/ユビキチン-UL49を、野生型西部保存型ワクシニアウイルスで同時感染させた。いくつかの細胞では、シャトルプラスミドは、ウイルスと相同組換えを受け、ユビキチン-UL49遺伝子をチミジンキナーゼ位置に挿入する。これらの組換えビリオンを、βガラクトシダーゼを発現する5-ブロモデオキシウリジン（BrdU）耐性ウイルスのプラーク精製により単離した。精製したウイルスを次いで、UL49タンパク質を発現するために、細胞の感染に使用し得る。 20

【0518】

UL49を発現するように操作した細胞を使用して、UL49タンパク質に対する特異的な免疫応答についてアッセイする。このワクシニアウイルスベクターをまた、HSV-2に対する予防的反応または治療的反応を生じるためのヒトにおけるワクチンとして使用し得る。 30

【0519】

（実施例11）

（E. coliにおける単純ヘルペスウイルス抗原の発現）

この実施例は、N末端ヒスチジンタグと組み合わせたE. coli発現系を使用する組換えHSV抗原の発現を記載する。

【0520】

（E. coliにおけるHSV UL21の発現） 40

HSV UL21コード領域（そのDNA配列を、配列番号85に開示する）を、以下のプライマー：

PDM-602 5' gagctcagctatgccaccacc3'（配列番号98）

PDM-603 5' cggcggaattcattagtagaggcggtaggaag3'（配列番号99）

を使用して、PCR増幅した。

【0521】

（PCRを、以下の反応成分を用いて実施した：）

10 μl 10×Pfu緩衝液 50

1 μ l 10mM dNTP
 2 μ l 10 μ Mの各プライマー
 83 μ lの滅菌水
 1.5 μ l Pfu DNAポリメラーゼ (Stratagene、La Jolla、Ca)

50ng DNA

(PCR増幅は、以下の反応条件を用いて実施した：)

96℃で2分間、その後以下の40サイクル：

96℃で20秒間；

60℃で15秒間；そして、

72℃で2分間、その後最終の伸張工程：

72℃で4分間。

10

【0522】

PCR産物をEcoRIで消化し、Eco72IおよびEcoRIで切断したpPDM His中にクローニングした。UL21-His構築物に対するアミノ酸配列を確認し、配列番号91に開示する。次いで、構築物をBLR pLysおよびBLR Codon Plus RP細胞中に形質転換した。

【0523】

(E. coliにおけるHSV UL39の発現)

HSV UL39コード領域（そのDNA配列を、配列番号89に開示する）を、以下のプライマー：

PDM-466 5' c a c g c c g c c g c a c c c c a g g c g g a c 3' (配列番号100)

PDM-467 5' c g g c g a a t t c a t t a g t a g a g g c g g t g g a a a a g 3' (配列番号101)

を使用して、クローンpET17bからPCR増幅した。

20

【0524】

(PCRを、以下の反応成分を用いて実施した：)

10 μ l 10×Pfu緩衝液

1 μ l 10mM dNTP

2 μ l 10 μ Mの各プライマー

83 μ lの滅菌水

1.5 μ l Pfu DNAポリメラーゼ (Stratagene、La Jolla、Ca)

50ng DNA

(PCR増幅を、以下の反応条件を用いて実施した：)

96℃で2分間、その後以下の40サイクル：

96℃で20秒間；

66℃で15秒間；そして、

72℃で2分間、その後最終の伸張工程：

72℃で4分間。

30

40

【0525】

PCR産物をEcoRIで消化し、Eco72IおよびEcoRIで切断したpPDM His中にクローニングした。UL39-His構築物に対するアミノ酸配列を確認し、配列番号90に開示する。次いで、構築物をBLR pLysおよびBLR Codon Plus RP細胞中に形質転換した。

【0526】

(E. coliにおけるHSV UL49の発現)

HSV UL49コード領域（配列番号83に開示される配列のDNA配列）を、以下のプライマー：

50

P D M-466: 5' c a c a c c t c t c g c c g c t c c g t c a a g t c 3' (配列番号102)

P D M-467: 5' c a t a a g a a t t c a c t a c t c g a g g g g g c g g c g g g a c g 3' (配列番号103)

を使用してクローン p E T 17 b から P C R 増幅した。

【0527】

(P C R を、以下の反応成分を用いて実施した:)

10 μ l 10 $\times$ P f u 緩衝液

10 μ l 10 $\times$ P C R x エンハンサー溶液

3 μ l 10 mM d N T P

3 μ l 50 mM m g S O₄

2 μ l 10 μ M の各プライマー

68 μ l の滅菌水

1.0 μ l P f x DNA ポリメラーゼ (G i b c o)

50 ng DNA

(P C R 増幅を、以下の反応条件を用いて実施した:)

96 $^{\circ}$ C で2分間、その後以下の40サイクル:

96 $^{\circ}$ C で20秒間;

67 $^{\circ}$ C で15秒間;そして、

72 $^{\circ}$ C で2分間、その後最終の伸張工程:

72 $^{\circ}$ C で4分間。

10

20

【0528】

P C R 産物を E c o R I で消化し、E c o 7 2 I および E c o R I で切断した p P D M H i s 中にクローニングした。U L 4 9-H i s 構築物に対するアミノ酸配列を確認し、配列番号97に開示する。次いで、構築物を B L R p L y s および B L R C o d o n P l u s R P 細胞中に形質転換した。

【0529】

(E. c o l i における H S V U L 5 0 の発現)

H S V U L 5 0 コード領域 (配列番号82に開示される配列の D N A 配列) を、以下のプライマー:

30

P D M-458: 5' c a c a g t c a g t g g g g g c c c a g g g c g a t c c 3' (配列番号104)

P D M-459: 5' c c t a g a a t t c a c t a g a t g c c a g t g g a g c c a a a c c c 3' (配列番号105)

を使用してクローン p E T 17 b から P C R 増幅した。

【0530】

(P C R を、以下の反応成分を用いて実施した:)

10 μ l 10 $\times$ P f u 緩衝液

1 μ l 10 mM d N T P

2 μ l 10 μ M の各プライマー

83 μ l の滅菌水

1.5 μ l P f u DNA ポリメラーゼ (S t r a t a g e n e、L a J o l l a、C a)

50 ng DNA

(P C R 増幅を、以下の反応条件を用いて実施した:)

96 $^{\circ}$ C で2分間、その後以下の40サイクル:

96 $^{\circ}$ C で20秒間;

68 $^{\circ}$ C で15秒間;そして、

72 $^{\circ}$ C で2分30秒間、その後最終の伸張工程:

72 $^{\circ}$ C で4分間。

40

50

【0531】

PCR産物をEcoRIで消化し、Eco72IおよびEcoRIで切断したpPDM His中にクローニングした。UL50-His構築物に対するアミノ酸配列を確認し、配列番号96に開示する。次いで、構築物をBLR pLysおよびBLR Codon Plus RP細胞中に形質転換した。

【0532】

(E. coliにおけるHSV UL19の発現)

HSV UL19コード領域(配列番号84に開示される配列のDNA配列)を、以下のプライマー:

PDM-453: 5' gccgctcctgccccgcgaccccccc3' (配列番号106)

PDM-457: 5' ccagaatttcattacagagacaggccctttagc3' (配列番号107)

を使用してクローンpET17bからPCR増幅した。

【0533】

(PCRは、以下の反応成分を用いて実施した:)

10 µl 10×Pfu緩衝液

1 µl 10mM dNTP

2 µl 10 µMの各プライマー

83 µlの滅菌水

1. 5 µl Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene、La Jolla, Ca)

50 ng DNA

(PCR増幅を、以下の反応条件を用いて実施した:)

96 °Cで2分間、その後以下の40サイクル:

96 °Cで20秒間;

70 °Cで15秒間;そして、

72 °Cで4分間、その後最終の伸張工程:

72 °Cで4分間。

【0534】

PCR産物をEcoRIで消化し、Eco72IおよびEcoRIで切断したpPDM His中にクローニングした。UL19-His構築物に対するアミノ酸配列を確認し、配列番号95に開示する。次いで、構築物をBLR pLysおよびBLR Codon Plus RP細胞中に形質転換した。

【0535】

(E. coliにおけるHSV UL47の発現)

HSV UL47コード領域(配列番号87に開示される配列のDNA配列)を、以下のプライマー:

PDM-631: 5' cactccgtggcgcgggcatgcccg3' (配列番号108)

PDM-632: 5' ccggttagaatttcactatggcgcggtggcgggcc3' (配列番号109)

を使用してPCR増幅した。

【0536】

(PCRを、以下の反応成分を用いて実施した:)

10 µl 10×Pfu緩衝液

1 µl 10mM dNTP

2 µl 10 µMの各プライマー

83 µlの滅菌水

1. 5 µl Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene、La Jolla, Ca)

10

20

30

40

50

a、Ca)

50 ng DNA

(PCR増幅を、以下の反応条件を用いて実施した：)

96℃で2分間、その後以下の40サイクル：

96℃で20秒間；

67℃で15秒間；そして、

72℃で2分30秒間、その後最終の伸張工程：

72℃で4分間。

【0537】

PCR産物をEcoRIで消化し、EcoRIおよびEcoRIで切断したpPDM His中にクローニングした。UL47-His構築物に対するアミノ酸配列を確認し、配列番号94に開示する。次いで、構築物をBLR pLysおよびBLR Codon Plus RP細胞中に形質転換した。この構築物を使用するタンパク質収量は、低かった。StuIおよびEcoRIで消化した二つのヒスタジントグを有するpPDM Trx中に、UL47もまたクローニングした。この構築物に対するDNA配列およびアミノ酸配列をそれぞれ、配列番号86および92に開示する。この融合構築物を使用するタンパク質収量は、非常に高かった。

【0538】

UL47のさらなる4つのフラグメント (UL47 A～Dと名付けられた) もまた、PCR増幅した。

【0539】

(UL47Aコード領域を、以下のプライマー対：)

PDM-631：5' c a c t c c g t g c g c g g g c a t g c c g 3' (配列番号110)

PDM-645：5' c a t a g a a t t c a t c a c g c g c g g g a g g g g c t g g t t t t t g c 3' (配列番号111)

を使用して増幅した。

【0540】

(UL47Bコード領域を、以下のプライマー対：)

PDM-646：5' g a c a c g g t g g t c g c g t g c g t g g c 3' (配列番号112)

PDM-632：5' c c g t t a g a a t t c a c t a t g g g c g t g g c g g g c c 3' (配列番号113)

を使用して増幅した。

【0541】

(両方のフラグメントを、以下のPCR反応成分を用いて増幅した；)

10 μl 10×Pfu緩衝液

1 μl 10mM dNTP

2 μl 10 μMの各プライマー

83 μlの滅菌水

1.5 μl Pfu DNAポリメラーゼ (Stratagene、La Jolla, Ca)

50 ng DNA

(PCR増幅を、以下の反応条件を用いて実施した：)

96℃で2分間、その後以下の40サイクル：

96℃で20秒間；

67℃で15秒間；そして、

72℃で2分間、その後最終の伸張工程：

72℃で4分間。

【0542】

40

50

(UL47Cコード領域を、以下のプライマー対：)

PDM-631: 5' c a c t c c g t g c g c g g g c a t g c c g 3' (配列番号114)

PDM-739: 5' c g t a t g a a t t c a t c a g a c c c a c c c g t t g 3' (配列番号115)

を使用して増幅した。

【0543】

(UL47Dコード領域を、以下のプライマー対：)

PDM-740: 5' g t g c t g g c g a c g g g g c t c a t c c 3' (配列番号116)

PDM-632: 5' c c g t t a g a a t t c a c t a t g g g c g t g g c g g g c c 3' (配列番号117)

を使用して増幅した。

【0544】

(両方のフラグメントを、以下のPCR反応成分を用いて増幅した；)

10 μ l 10 $\times$ Pfu緩衝液

1 μ l 10mM dNTP

2 μ l 10 μ Mの各プライマー

83 μ lの滅菌水

1. 5 μ l Pfu DNAポリメラーゼ (Stratagene、La Jolla, Ca)

50ng DNA

(PCR増幅を、以下の反応条件を用いて実施した：)

96 $^{\circ}$ Cで2分間、その後以下の40サイクル：

96 $^{\circ}$ Cで20秒間；

63 $^{\circ}$ Cで15秒間；そして、

72 $^{\circ}$ Cで2分間、その後最終の伸張工程：

72 $^{\circ}$ Cで4分間。

【0545】

UL47CからのPCR産物をEcoRIで消化し、Eco72IおよびEcoRIで消化したpPDM His中にクローニングした。配列を確認し、次いで、構築物をBLR pLysSおよびBLR Codon Plus RP細胞中に形質転換した。UL47CのDNA配列およびアミノ酸配列をそれぞれ、配列番号88および93に開示する。

【0546】

(実施例12)

(HSV-2遺伝子、US8をコードする新規DNA配列の同定)

HSV-2のUS8遺伝子をHG52ウイルス株からクローニングし、配列決定した。そのDNA配列およびアミノ酸配列を、それぞれ配列番号118および配列番号120に開示する。次いで、配列番号118をGenBankに含まれるHSV-2 HG52株ゲノム配列(寄託番号Z86099)(そのDNA配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号119および配列番号121に開示される)と比較した。この比較は、配列番号118が、位置542で、フレームシフトを生じる付加塩基対を含んでいることを明らかにした。付加塩基対の存在はまた、HSV-2、333の第二実験株でも確認された。配列番号118中の第一終止コドンの上流に、GenBank US8配列(配列番号119)とは異なる一つの付加塩基対(bp156)が存在した。US8アミノ酸配列において、塩基対156でのヌクレオチド配列における変化から生じる変化はない。

【0547】

HSV-2の多数の実験株の配列の試験に加えて、二つの臨床的に単離したウイルスサンプル(ドナーRW1874およびHV5101)からゲノムDNA配列もまた入手した

。位置 5 4 2 挿入部分の上流および下流の両方の遺伝子特異的配列のために設計した P C R プライマーを使用して、この領域を P C R 増幅し、同一のプライマー対を用いて精製した単位複製配列から直接配列決定した。R W 1 8 7 4 および H V 5 1 0 1 の両方から入手した配列は、位置 5 4 2 に付加グアニンスクレオチドを示した。H V 5 1 0 1 は、H G 5 2 (配列番号 1 1 9) と比較した場合、塩基対 5 7 1 (G / 5 7 1 / C : H V 5 1 0 1 / 位置 / H G 5 2) に一つのさらなる塩基対変化を有していた。この差異は、フレームシフト形態の非保存的变化である。

【0 5 4 8】

(実施例 1 3)

(H S V - 2 U L 4 7 タンパク質による予防接種は、C D 4 ⁺ 特異的 T 細胞反応および C D 8 ⁺ 特異的 T 細胞反応の両方を誘発する) 10

この実施例は、H S V - 2 に対するワクチンとしての U L 4 7 の効果を示す。U L 4 7 (プラスミド D N A によって送達される) で予防接種した B a l b / c マウスは、U L 4 7 特異的 C D 4 ⁺ 細胞反応および C D 8 ⁺ 細胞反応を始める。

【0 5 4 9】

二匹の B a l b / c マウスを、1 0 0 μ g の U L 4 7 プラスミド D N A (U L 4 7 D N A) を用いて三回免疫化し、さらに四匹のマウスを、U L 4 7 を用いて二回免疫化し、その後、1 × 1 0 ³ p f u の弱めた H S V - 2 株 3 3 3 v h s B (U L 4 7 D N A / H S V) で感染させた。さらに 4 匹のマウスは、H S V - 2 感染のみを受けた (H S V コントロール)。最後の免疫化の二週間後、脾臓を回収し、7 日間インビトロでワクシニア U L 4 7 で刺激した。 20

【0 5 5 0】

U L 4 7 遺伝子 (全体で 1 8 プール) を貫通する 1 0 ~ 1 5 マーのペプチドのプールによりパルスした P 8 1 5 細胞に対して、クロム放出により、7 日目に、細胞傷害性活性について脾細胞をアッセイした。脾細胞をインビトロで再刺激し、次いで、構成的 1 5 マーペプチドを添加した陽性ペプチドプールに対して再アッセイした。1 0 0 : 1 のエフェクター : 標的比では、C D 8 ⁺ 細胞による特異的溶解活性は、ペプチド 8 5 (配列番号 1 2 2)、ペプチド 8 9 (配列番号 1 2 3)、ペプチド 9 9 およびペプチド 9 8 (配列番号 1 2 4)、ペプチド 1 0 5 (配列番号 1 2 5) ならびにペプチド 1 1 2 (配列番号 1 2 6) でパルスした P 8 1 5 細胞に反応して見え得た。 30

【0 5 5 1】

C D 4 ⁺ T 細胞反応の存在を決定するために、脾細胞をインビトロで 5 μ g / m l 組換え U L 4 7 (r U L 4 7) で刺激した。刺激の 3 日後、培養上清を回収し、E L I S A により I F N - γ をアッセイした。「U L 4 7 D N A」マウス (これらは、免疫化した) および「U L 4 7 D N A / H S V」マウス (これらは、免疫化後、H S V 感染した) 由来の両方の脾細胞から回収した上清は、「H S V コントロール」マウス (これらは、免疫化せず、感染した) と比較して、顕著なレベルの I F N - γ が存在した。

【0 5 5 2】

さらに 4 匹のマウスを U L 4 7 D N A を用いて 4 回免疫化し、その後脾細胞を回収した。次いで、その脾細胞をペプチド p 8 5、p 8 9、p 9 8、p 1 0 5 および p 1 1 2 で刺激し、フローサイトメトリーを使用して、細胞内 I F N - γ 産生の存在について、C D 8 ⁺ 細胞をアッセイした。I F N - γ を産生する C D 8 ⁺ 細胞の割合は、コントロール細胞 (培地または P B S のみで刺激した細胞) と比較して、ペプチド p 8 5、p 8 9、p 9 8、p 9 9、p 1 0 5 および p 1 1 2 で刺激した脾細胞内では、顕著であった。ペプチド p 9 8 および p 9 9 に対して観察された反応性は、細胞内 I F N - γ に対して陽性である全ての C D 8 ⁺ 脾細胞の 2 % より多くで、最も高い割合であるべきである。 40

【0 5 5 3】

これらのデータはさらに、H S V 感染に対する防御または H S V 感染の処置において、U L 4 7 のワクチン候補体としての効果を示す。

【0 5 5 4】

(実施例 14)

(H S V - 2 血清陽性ドナーに由来する C D 8 + T 細胞反応)

どの H S V - 2 タンパク質が、C D 8 + T 細胞反応を誘導し得るか決定するために、6 個の H S V - 2 血清陽性ドナーをスクリーニングした。ドナーは、以下：A D 1 0 4、A D 1 1 6、A D 1 2 0、D 4 7 7、H V 5 1 0 1 および J H 6 3 7 6 を含む。どの H S V - 2 タンパク質が免疫原性であるか決定するために、合成ペプチド (11 アミノ酸により重複する 15 マー) を、いくつかの H S V - 2 ポリペプチドの以下の領域 (U L 1 5 (a . a . 6 0 0 ~ 7 3 4)、U L 1 8 (a . a . 1 ~ 1 1 0)、U L 2 3 (a . a . 2 4 1 ~ 3 7 6)、U L 4 6 (a . a . 6 1 7 ~ 7 2 2)、U L 4 7 (a . a . 1 ~ 6 9 6)、(a . a . 1 ~ 3 0 0)、I C P 2 7 (a . a . 1 ~ 5 1 2)、U S 3 (a . a . 1 2 5 ~ 2 7 6) および U S 8 A (a . a . 8 3 ~ 1 4 6) を含む) にわたって合成した。U L 4 7、U L 4 9 および I C P 2 7 に対して合成したペプチドは、全長ポリペプチドにわたっていた。U L 1 5、U L 1 8、U L 2 3、U L 4 6、U S 3 および U S 8 A に対して合成したペプチドは、C D 4 発現クローニングライブラリースクリーニングの間に C D 4 + T 細胞によって認識される抗原をコードすることを以前に決定したこれらのポリペプチドの一部にわたっていた。

【0555】

以下の手順を使用して、ドナー C D 8 + T 細胞を、P B M C から単離した：最初に、プラスチック付着性を用いて、マクロファージから末梢血リンパ球 (P B L) を分離した。次いで、市販の M A C S ビーズキット (M i l t e n y i) を使用して、非 C D 8 + 細胞の枯渇により、C D 8 + T 細胞をさらに精製した。この方法を使用して単離した C D 8 + T 細胞は、フローサイトメトリー (F A C S) により測定した場合、一般に、> 9 5 % C D 8 + / C D 3 + / C D 4 - であった。抗ヒト I F N - γ 抗体を予めコートした 9 6 ウェル E L I S P O T プレート中で、ペプチドを 24 時間、C D 8 + T 細胞 (2 × 10⁵ / ウェル)、自家樹状細胞 (1 × 10⁴ / ウェル) およびペプチド (各 10 μg / ml) と共培養することにより、ペプチドをスクリーニングした。ペプチドを最初、≧ 10 ペプチドのプールとしてスクリーニングした。E L I S P O T プレートを後に、標準的プロトコルによって、構築した。ウェルあたりのスポットの数を、自動ビデオ顕微鏡 E L I S P O T リーダーを使用して計数した。陽性をスクリーニングするプール由来のペプチドを後に、第二 E L I S P O T アッセイにおいて個々に試験した。

【0556】

A D 1 0 4 については、ペプチド U S 3 # 3 3 (配列番号 1 3 9 : アミノ酸 2 6 2 ~ 2 7 6) のみが、陽性を記録した。

【0557】

A D 1 1 6 については、U L 1 5 # 2 3 (配列番号 1 2 7 : アミノ酸 6 8 8 ~ 7 0 2)、U L 1 5 # 3 0 (配列番号 1 2 8 : アミノ酸 7 1 6 ~ 7 3 0)、U L 2 3 # 7 (配列番号 1 2 9 : アミノ酸 2 6 5 ~ 2 7 2)、U L 4 6 # 2 (配列番号 1 3 0 : アミノ酸 6 2 1 ~ 6 3 5)、U L 4 6 # 8 (配列番号 1 3 1 : アミノ酸 6 4 5 ~ 6 5 9)、U L 4 6 # 9 (配列番号 1 3 2 : アミノ酸 6 4 9 ~ 6 6 3)、U L 4 6 # 1 1 (配列番号 1 3 3 : アミノ酸 6 5 7 ~ 6 7 1)、U L 4 7 # 8 6 (配列番号 1 3 4 : アミノ酸 3 4 1 ~ 3 5 5)、U L 4 9 # 6 (配列番号 1 3 5 : アミノ酸 2 1 ~ 3 5)、U L 4 9 # 4 9 (配列番号 1 3 8 : アミノ酸 1 9 3 ~ 2 0 8) および U S 8 A # 5 (配列番号 1 4 0 : アミノ酸 9 9 ~ 1 1 3) が、プールしたものおよび、個々の両方で陽性を記録した。さらにまた、A D 1 1 6 は、B * 0 7 0 2 制限エピトープ U L 4 9 # 1 2 (配列番号 1 3 6 : アミノ酸 4 5 ~ 5 9) および U L 4 9 # 1 3 (配列番号 1 3 7 : アミノ酸 4 9 ~ 6 3) を認識した。

【0558】

ドナー D 4 7 7、H V 5 1 0 1 および J H 6 3 7 6 T 細胞は、H L A - A * 0 2 0 1 制限エピトープ U L 4 7 # 7 3 # 7 4 (アミノ酸 2 8 9 ~ 2 9 7) および U L 4 7 # 1 3 7 / # 1 3 8 (アミノ酸 5 5 0 ~ 5 5 9) をそれぞれ認識した。

【0559】

ドナーAD120は、一つのペプチドプール、UL46 #1～12に対して、陽性を記録した。

【0560】

ドナーD477は、5個のペプチドプール：UL18 #1～12、UL23 #1～10、UL23 #11～20、UL46 #1～12およびUL49 #11～20に対して、陽性を記録した。

【0561】

(実施例15)

(HSV-2のUS4タンパク質をコードする新規配列の同定)

10

ドナーAD104に由来するT細胞で、HSV2-I Iライブラリーをスクリーニングすることにより、以前にクローン挿入部分F10B3を同定した(詳細については、実施例1を参照のこと)。配列番号8は、クローンHSV2 I I _ US3 / US4 f r a g F 10B3 _ T7 T r c . s e q に由来する挿入部分の部分配列に対応し、そして、配列番号10に示されるアミノ酸配列を有する潜在的オープンリーディングフレームを含む。挿入配列に対応する全長DNA配列および全長アミノ酸配列を、配列番号141および142に、それぞれ開示する。全長US4 HG52 DNA配列およびアミノ酸配列は、配列番号179および配列番号143にそれぞれ開示し、それらは、以下：S35N (HG52 / 位置 / 333) 挿入配列とは異なる。

【0562】

20

(実施例16)

(HSV-2内でのHSV-2特異的CD8+T細胞反応の同定)

種々のHSV-2タンパク質に反応する性能について、HSV-2血清陽性ドナーのパネルから単離したCD8⁺T細胞をスクリーニングした。簡単にいうと、PBMCを、ドナーEB5491、AG10295、LM10295および447から入手し、マイクロビーズまたはMilt en y iからのCD8+ E n r i c h m e n t K i tを使用して、CD8⁺T細胞を濃縮した。合成ペプチド(15アミノ酸長であって、かつ配列中で10個または11個のアミノ酸が重複する)を、HSV-2株HG52(タンパク質UL21(配列番号144および配列番号154に、それぞれ開示する全長DNA / アミノ酸)、UL50(配列番号145および配列番号153に、それぞれ開示する全長DNA / アミノ酸)、US3(配列番号146および配列番号154に、それぞれ開示する全長DNA / アミノ酸)、UL54(配列番号147および配列番号156に、それぞれ開示する全長DNA / アミノ酸)、US8(配列番号148および配列番号157に、それぞれ開示する全長DNA / アミノ酸)、UL19(配列番号149および配列番号158に、それぞれ開示する全長DNA / アミノ酸)、UL46(配列番号150および配列番号159に、それぞれ開示する全長DNA / アミノ酸)、UL18(配列番号151および配列番号160に、それぞれ開示する全長DNA / アミノ酸)、およびRL2(配列番号152および配列番号161に、それぞれ開示する全長DNA / アミノ酸)を含む)に由来するいくつかの完全ORFまたは部分的ORFを越えて合成した。抗ヒトIFN-γ抗体を予めコートした96ウェルELISPOTプレート中のドナーのCD8+T細胞(2～5×10⁵細胞/ウェル)、自家樹状細胞(2～5×10⁴細胞/ウェル)およびペプチド(各0.5μg/ml)の24個の共培養によって、ペプチドをスクリーニングした。各ペプチドプールを個々のウェル中でスクリーニングした。ELISPOTプレートを、標準的プロトコルによって構築した。ウェルあたりのスポットの数を、自動ビデオ顕微鏡ELISPOTリーダーを使用して計数した。陽性を試験するペプチドプールから決定した個々の15マーペプチドを、上記のようにスクリーニングし、次の結果に戻した。

30

40

【0563】

ドナーEB5491は、HSV-2抗原：ICP0ペプチド #43(アミノ酸211～225：IWTGNPRTAPRSLSL：配列番号162)に対して、CD8+T細胞反応を示した。UL46ペプチド#41(アミノ酸201～215：YMF FMRP

50

A D P S R P S T : 配列番号 1 6 3)、U L 4 6 # 5 0 (アミノ酸 2 4 6 ~ 2 6 0 : V C R R L G P A D R R F V A L : 配列番号 1 6 4)、U L 4 6 # 5 1 (アミノ酸 2 5 1 ~ 2 6 5 : G P A D R R F V A L S G S L E : 配列番号 1 6 5) および U L 4 6 # 6 0 (アミノ酸 2 9 6 ~ 3 1 0 : S D V L G H L T R L A H L W E : 配列番号 1 6 6)。ドナー E B 5 4 9 1 も H S V - 2 タンパク質 (U S 8 # 7 4 (アミノ酸 3 6 6 ~ 3 8 0 : H G M T I S T A A Q Y R N A V : 配列番号 1 6 7)) に対する C D 8 + T 細胞反応を示した。

【0564】

ドナー J H 6 3 7 6 は、H S V - 2 タンパク質 I C P 0 (アミノ酸 2 1 5 ~ 2 2 3 (N P R T A P R S L : 配列番号 1 7 7)) に位置する 9 マーに対応する) および U L 4 6 (アミノ酸 2 5 1 ~ 2 6 0 (G P A D R R F V A L : 配列番号 1 7 8)) に位置する 1 0 マーに対応する) に対する C D 8 + T 細胞反応を示した。 10

【0565】

ドナー A G 1 0 5 9 は、H S V - 2 タンパク質 U L 1 9 ペプチド 1 0 2 (アミノ酸 5 0 6 ~ 5 2 0 : L N A W R Q R L A H G R V R W : 配列番号 1 6 8)、U L 1 9 # 1 0 3 (アミノ酸 5 1 1 ~ 5 2 5 : Q R L A H G R V R W V A E C Q : 配列番号 1 6 9) および U L 1 8 # 1 7 (アミノ酸 6 5 ~ 7 9 : L A Y R R R F P A V I T R V L : 配列番号 1 7 2) および U L 1 8 # 1 8 (アミノ酸 6 9 ~ 8 3 : R R F P A V I T R V L P T R I : 配列番号 1 7 3) に対する C D 8 + T 細胞反応を示した。

【0566】

ドナー L M 1 0 2 9 5 は、H S V - 2 タンパク質 U L 1 9 # 7 4 (アミノ酸 3 6 6 ~ 3 8 0 : D L V A I G D R L V F L E A L : 配列番号 1 7 0) および U L 1 9 # 7 5 (アミノ酸 3 7 1 ~ 3 8 5 : G D R L V F L E A L E R R I Y : 配列番号 1 7 1) に対する C D 8 + T 細胞反応を示した。 20

【0567】

ドナー 4 7 7 は、H S V - 2 タンパク質 U L 5 0 # 1 6 (アミノ酸 7 6 ~ 9 0 : C A I I H A P A V S G P G P H : 配列番号 1 7 4)、U L 5 0 # 2 3 (アミノ酸 1 1 1 ~ 1 2 5 : P N G T R G F A P G A L R V D : 配列番号 1 7 5) および U L 5 0 # 4 9 (アミノ酸 2 4 1 ~ 2 5 5 : L R V L R A A D G P E A C Y V : 配列番号 1 7 6) に対する C D 8 + T 細胞反応を示した。 30

【0568】

(実施例 17)

(E. coli における U L 4 7 の短縮型の発現)

全長 U L 4 7 コード領域の C 末端短縮を、E. coli 中で発現させ、U L 4 7 F と名付けた。この U L 4 7 の短縮部分は、アミノ酸 5 0 0 ~ 5 5 9 に対応する U L 4 7 の C 末端 T 細胞エпитープを含む。

【0569】

(E. coli における H S V U L 4 7 F の発現)

H S V U L 4 7 F コード領域 (配列番号 1 8 0 および配列番号 1 8 1 にそれぞれ開示する DNA 配列およびアミノ酸配列) を、以下のプライマー： 40

C B H - 6 3 1 : 5' c t g g g t c t g g c t g a c a c g g t g g t c g c g t g c g t g 3' (配列番号 1 8 2)

P D M - 6 3 2 : 5' c c g t t a g a a t t c a c t a t g g g c g t g g c g g g c c 3' (配列番号 1 8 3)

を用いて、P C R 増幅した。

【0570】

(P C R を、以下の反応成分を用いて実施した：)

1 0 μ l 1 0 × P f u 緩衝液

1 μ l 1 0 m M d N T P

2 μ l 1 0 μ M の各プライマー

83 μ l の滅菌水
1.5 μ l Pfu DNAポリメラーゼ (Stratagene、La Jolla、Ca)
50 ng DNA
(PCR増幅を、以下の反応条件を用いて実施した：)
96℃で2分間、その後40サイクルの：
96℃で20秒間；
68℃で15秒間；そして、
72℃で1分30秒間、その後最後の伸長工程：
72℃で4分間。

10

【0571】

PCR産物をEcoRIで消化し、Eco72IおよびEcoRIで切断したpPDM His中にクローニングした。構築物の配列を確認し、次いで、構築物をBRL pLys SおよびBLR CodonPlus RP細胞中に形質転換した。

【0572】

(実施例18)

(ヒトCD8⁺T細胞により識別されるHSV-2由来の新規抗原の同定)

この実施例は、HSV-2ペプチドのELISPOTスクリーニングを使用する複合的免疫原性HSV-2抗原の同定を例証する。これらの発見は、インビボにおける細胞免疫応答を誘発し得るHSV-2抗原を同定する。このような抗原の同定は、HSV-2感染に対して防御するためのワクチンの開発ならびにHSV-2感染の処置に使用し得る化合物の開発を可能にする。

20

【0573】

HSV-2血清陽性ドナーのパネル(AD104、AD116、D574、GI10897、RW1874、YS10063、AC10022、LB10802、NH9894、PA10939、VB10576、MA11259(血清陰性)およびJG10758(詳細は、表4に記載される)を含む)を使用して、HSV-2の免疫原性部分を同定した。血液を各ドナーから入手し、Ficoll勾配を使用して末梢血短核細胞(PBMC)を単離した。PBMCを、PBS/EDTAを使用して、十分に洗浄し、10%DMSO/50%FBS/40%RPMI溶液に懸濁し、凍結した。

30

【0574】

(表4)

【0575】

【表 4】

ドナー	血清学状態	散布状態	HLA-A	HLA-B	HLA-Cw	HLA-DRB1	HLA-DQB1
AD104 413	1- 2+	不明	24 33	46 58	01 0302	04 09	03 04
AD116 421	1- 2+	不明	0206 24	0702 35	0702 1203	0408 1501	0304 0602
D574 146	1 2+	不明	11 68	27 55	02 03	0407 0901	0301 0303
RW1874	1- 2+	高頻度	0101 0201	0801 4501	0701 16	03 11	2 3
YS10063	1+ 2+	稀有 (0)	02 33	35 58	03 04	0301 1401	0201 0503
AC10022	1- 2+	高頻度	02	27 37	01 06	0101 1104	0301 0501
JG10758	1+ 2+	高頻度	01 02	08 51		0101 0301	0201 0501
GI10897	1+ 2+		02 24	35		1104 1401	0301 0503
PA10939	1- 2+	稀有 培養 2/70	02 31	44 14	05 08	0101 0102	0501
VB10576	1- 2+	稀有 培養 3/50	24 26	35		1104 0407	0301
NH9894	1- 2+	稀有 培養 2/46	29 68	44 63	07 14	0401 1101	0301
LB10802	1+ 2+	稀有 培養 0/26	29 68	44 35	04 07	0401 1104	0301 0302
MA11259	1+ 2-	N/A	01 02	51 58	02 07	0701	0202

合成ペプチド（15アミノ酸長であって、かつ10または11アミノ酸が重複する）を、HSV-2のHG52株由来のいくつかの全長または一部のオープンリーディングフレーム（ORF）を横切って合成した。これらのORFとしては、UL18（配列番号184および配列番号195に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、LAT-ORF1（配列番号185および配列番号198に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、UL48（配列番号186および配列番号205に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、UL41（配列番号187および配列番号204に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、UL39（配列番号188および配列番号203に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、UL37（配列番号189および配列番号202に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、UL36（配列番号190および配列番号201に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、UL29（配列番号191および配列番号200に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、UL25（配列番号192および配列番号199に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、ICP4（配列番号193および配列番号197に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、ICP0（配列番号35および配列番号47に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列）、US3（配列番号146および配列番号154に、それぞれ開示さ

10

20

30

40

50

れるDNA配列およびアミノ酸配列)およびICP22(配列番号194および配列番号196に、それぞれ開示されるDNA配列およびアミノ酸配列)が挙げられた。各ペプチドをDMSO中に10mg/mlの濃度で溶解することにより、個々の15マーペプチドストックを作製した。個々のペプチドを100μg/mlで組み合わせることにより、16～90の間のペプチド/プールの含むペプチドプールを、個々のペプチドストックから作製した。

【0576】

個々のドナーのPBMCから富化したCD8⁺T細胞に対して、ペプチドプールをスクリーニングした。CD8⁺マイクロビーズまたはMiltenyiからのCD8⁺富化キットを製造者の教示により使用して、CD8⁺T細胞の富化を行った。抗ヒトIFN-γ抗体で予めコートした96ウェルELISPOTプレート中のCD8⁺T細胞(5×10⁵/ウェル)、自家樹状細胞(5×10⁴/ウェル)およびペプチドプール(各0.5μg/ml)の24時間の共培養により、ペプチドをスクリーニングした。各ペプチドプールを、個々のウェル中でスクリーニングした。その後、標準的プロトコールによって、ELISPOTプレートを、構築し、ウェルあたりのスポットの数を、自動ビデオ顕微鏡ELISPOTリーダーを使用して計数した。

【0577】

以下のドナーは、以下のHSV-2抗原およびペプチドプールに反応した：

ドナーLB10802は、UL39、ペプチドプールC(アミノ酸501～760)およびペプチドプールD(アミノ酸751～1142)、UL21、ペプチドプールB(アミノ酸260～530)、UL19、ペプチドプールE(アミノ酸1001～1374)およびペプチドプールB(アミノ酸251～510)、ならびにICP0、プールC(アミノ酸499～825)に応答した。

【0578】

ドナーPA10939は、UL25、ペプチドプールB(アミノ酸251～585)、UL47、ペプチドプールC(アミノ酸401～696)およびUL46、ペプチドプールC(アミノ酸500～722)に応答した。

【0579】

ドナーNH9894は、UL39、ペプチドプールC(アミノ酸501～760)、UL36、ペプチドプールG(アミノ酸2671～3122)、UL29、ペプチドプールC(アミノ酸501～760)、UL25、ペプチドプールA(アミノ酸1～260)、UL49、アミノ酸1～300、UL47、ペプチドプールC(アミノ酸401～696)、UL46、ペプチドプールB(アミノ酸251～510)、UL19、ペプチドプールD(アミノ酸751～1010)およびICP0、ペプチドプールA(アミノ酸1～259)に応答した。

【0580】

ドナー574は、UL39、ペプチドプールD(アミノ酸751～1142)、UL18(アミノ酸1～318)およびICP0、ペプチドプールB(アミノ酸251～510)に応答した。

【0581】

ドナーAD104は、UL29、ペプチドプールC(アミノ酸501～760)、UL25、ペプチドプールA(アミノ酸1～260)およびICP4、ペプチドプールD(アミノ酸751～1010)に応答した。

【0582】

ドナーYS10063は、UL25、ペプチドプールB(アミノ酸251～585)、US3、アミノ酸163～481、UL47、ペプチドプールC(アミノ酸401～696)およびペプチドプールB(アミノ酸201～411)、UL19、ペプチドプールC(アミノ酸501～760)およびICP0、ペプチドプールC(アミノ酸499～825)およびペプチドプールA(アミノ酸1～259)に応答した。

【0583】

ドナー J G 1 0 7 5 8 は、U L 3 9、ペプチドプール C (アミノ酸 5 0 1 ~ 7 6 0) に応答した。

【0 5 8 4】

ドナー A D 1 1 6 は、U L 4 1、ペプチドプール A (アミノ酸 1 ~ 2 6 0) および I C P 2 2、ペプチドプール B (アミノ酸 2 0 6 ~ 4 1 3) に応答した。

【0 5 8 5】

ドナー V B 1 0 5 7 6 は、L A T - 1、ペプチドプール B (アミノ酸 4 2 ~ 8 2)、U L 3 9、ペプチドプール C (アミノ酸 5 0 1 ~ 7 6 0)、U L 3 6、ペプチドプール A (アミノ酸 1 ~ 4 5 5) およびペプチドプール C (アミノ酸 8 8 9 ~ 1 3 4 5)、I C P 2 2、ペプチドプール B (アミノ酸 2 0 6 ~ 4 1 3)、U L 1 9、ペプチドプール C (アミノ酸 5 0 1 ~ 7 6 0) およびペプチドプール A (アミノ酸 1 ~ 2 6 0)、I C P 2 7、ペプチドプール B (アミノ酸 2 5 3 ~ 5 1 2) および I C P 0、ペプチドプール C (アミノ酸 4 9 9 ~ 8 2 5) に応答した。

10

【0 5 8 6】

ドナー G I 1 0 8 9 7 は、U L 3 9、ペプチドプール C (アミノ酸 5 0 1 ~ 7 6 0) およびペプチドプール A (アミノ酸 1 ~ 2 6 0)、U L 3 7、ペプチドプール C (アミノ酸 5 0 1 ~ 7 6 0)、U L 3 6、ペプチドプール C (アミノ酸 8 8 9 ~ 1 3 4 5) および U L 2 5、ペプチドプール B (アミノ酸 2 5 1 ~ 5 8 5) に応答した。

【0 5 8 7】

ドナー R W 1 8 7 4 は、U L 4 1、ペプチドプール B (アミノ酸 2 5 1 ~ 4 9 2)、U L 3 9、ペプチドプール C (アミノ酸 5 0 1 ~ 7 6 0) および U L 2 5、ペプチドプール B (アミノ酸 2 5 1 ~ 5 8 5) に応答した。

20

【0 5 8 8】

ドナー A C 1 0 0 2 2 は、U L 1 8 アミノ酸 1 ~ 3 1 8 および I C P 4、ペプチドプール D (アミノ酸 7 5 1 ~ 1 0 1 0) およびペプチドプール B (アミノ酸 2 5 1 ~ 5 1 0) に応答した。

【0 5 8 9】

ドナー M A 1 1 2 5 9 は (H S V 血清陰性ドナー) は、U L 3 9、ペプチドプール C (アミノ酸 5 0 1 ~ 7 6 0)、I C P 2 7、ペプチドプール B (アミノ酸 2 5 3 ~ 5 1 2) および I C P 0、ペプチドプール A (アミノ酸 1 ~ 2 5 9) に応答した。

30

【0 5 9 0】

(実施例 1 9)

(C D 4 + T 細胞クローニングを用いた H S V - 2 抗原の同定)

ドナー H H は、H S V - 2 を曝露されているが、非感染性の血清陰性のドナーである。前述の実施例 6 に、H S V - 2 特異的な C D 4 + T 細胞株の作製を記載した。この実施例は、E . C o l i 遺伝子フラグメントの発現ライブラリーの T 細胞発現クローニングを用いた、免疫応答性 H S V - 2 抗原の同定について説明する。H S V - 2 の 3 3 3 株を用いて、これらのライブラリーを作製した。本質的に実施例 1 1 に記載したように、これらの実験を実施した。

【0 5 9 1】

40

H S V - 2 ライブラリーから、3 つの異なるライブラリー挿入物を同定した：

挿入物 1 / A 7 および 1 / F 3 は、塩基対 3 6 , 1 6 8 ~ 3 7 , 6 0 5 (この D N A 配列を配列番号 2 0 6 に開示する) において対応する H S V - 2 (H G 5 2 株) ゲノムにわたり；挿入物 1 / H 6 は、塩基対 3 6 , 0 5 5 ~ 3 7 , 3 5 4 (この D N A 配列を配列番号 2 0 7 に開示する) にわたり；そして、挿入物 3 / C 1 は、塩基対 3 6 , 4 7 3 ~ 3 7 , 7 2 7 (この D N A 配列を配列番号 2 0 8 に開示する) にわたる。

【0 5 9 2】

各々のこれらの挿入物は、U L 1 9 の C 末端のフラグメント (V P 5 または I C P ともいう) をコードする。U L 1 9 についての全長 D N A およびアミノ酸配列は、配列番号 2 1 0 および配列番号 2 1 2 にそれぞれ開示する。全ての 3 つのライブラリー挿入物によっ

50

て共有される配列は、塩基対 36, 473~37, 354 (この DNA 配列およびアミノ酸配列を、配列番号 209 および配列番号 211 にそれぞれ開示する) において対応する HSV-2 (HG52 株) ゲノムにわたる。

【0593】

UL19 ORF は、塩基対 36, 448~40, 572 における HG52 のゲノム配列にわたり、HSV-2 の主要カプシドタンパク質をコードする。ライブラリー挿入物 (HSV-2 株 333 由来) および HG52 由来の対応する UL19 配列 (A36710G、G37248C および C37317T (333/位置/HG52)) によってコードされる共有領域の間には、3つのヌクレオチドの相違がある。最初の2ヌクレオチド置換は、アミノ酸置換を生じるが、3番目のヌクレオチド置換は、アミノ酸置換を生じない。この置換は、NをSに、そしてGをAにそれぞれ置換する (HG52 から 333 まで)。

10

【0594】

(実施例 20)

(臨床的に単離したウイルス DNA 由来の HSV-2 US8 遺伝子の配列)

HSV-2 の US8 遺伝子に対応する DNA 配列を、研究室の HG52 ウイルス株からクローニングし、配列決定し、そして、DNA およびその対応するアミノ酸配列を配列番号 118 および配列番号 120 にそれぞれ開示する。これらの実験の詳細を、実施例 12 に説明する。次いで、配列番号 118 を、GenBank (受託番号 Z86099) に含まれる HSV-2 HG52 株ゲノム配列と比較し、この DNA 配列およびアミノ酸配列を、配列番号 119 および配列番号 121 にそれぞれ開示する。この比較によって、配列番号 118 がフレームシフトを生じた 542 位における特別な塩基対を含んだことを明らかにした。この特別な塩基対の存在はまた、実験室の第 2 の HSV-2 株 (333) で確認した。GenBank US8 配列 (配列番号 119) とは異なる配列番号 118 において、第 1 の終止コドンの上流に 1つの追加塩基対 (156 塩基対) が存在した。塩基対 156 におけるヌクレオチド配列の変化から US8 アミノ酸配列における変化は、生じない。2つの臨床的な単離体 (RW1874 ドナー および HV5101 ドナー) から、全長 US8 遺伝子を配列決定した。これらの配列を誘導するために、各々の臨床的なウイルス DNA 単離体由来の PCR 産物を、配列決定するためにクローニングし、プラスミドベクターに連結した。このベクターは、潜在性のタンパク質発現を増強して、切断部位を提供するための融合パートナー (Ral2/トロニン部位) を上流に含み、その結果、臨床的な US8 遺伝子配列は、重複性を除去するように開始コドン ATG (Met) 配列を欠如する。ベクターおよび予測される内部配列の両方に対して特異的な DNA プライマーを用いて、これらの各々のクローンを含むプラスミド DNA を配列決定した。

20

30

【0595】

RW1874 についての全長 US8 DNA 配列およびアミノ酸配列を、配列番号 213 および配列番号 215 に開示し；そして、HV5101 についての全長 US8 DNA 配列およびアミノ酸配列を、配列番号 214 および配列番号 216 それぞれに開示する。次いで、これらの配列を研究室の確立された HSV-2 株 (HG52) と比較し、この結果を表 5 に記載する。

【0596】

(表 5)

【0597】

40

【表 5】

HG52配列に対応 するnt位置	RW1874/nt 置換	RW1874/aa 置換	HV5101/nt 置換	HV5101/aa 置換
1	除去した ATG部位	NA	除去した ATG部位	NA
129	9bp 挿入物	Gly/Pro/Glu 挿入物	9bp 挿入物	Gly/Pro/Glu 挿入物
551	フレームシフトを 生じる、Gの塩基 対挿入物	SerGluArgThr ProValSerVal ProProProThr	フレームシフトを 生じる、Gの塩基 対挿入物	SerGluArgThr ProValSerVal ProProAlaThr
584	第2のフレーム シフト（元のリ ーディングフレ ームを修復する ）を生じる、C の塩基対欠失	-	第2のフレーム シフト（元のリ ーディングフレ ームを修復する ）を生じる、C の塩基対欠失	-

10

20

681	TからCへ	LeuからProへ	TからCへ	LeuからProへ
814	TからGへ	AspからGluへ	TからGへ	AspからGluへ
1083	-	-	TからCへ	ValからAlaへ
1156	AからGへ	GluからGluへ	-	-
1221	AからCへ	HisからProへ	-	-
1262	GからAへ	ValからMetへ	-	-

30

これらの臨床的な単離体で観察される相違は、高度に保存される配列の領域または可変性を示す配列の領域に関する、価値ある情報を提供する。この配列情報は、H S V / H S V - 2 感染の処置および予防のために、治療および診断抗体の開発に利用され得る価値ある情報を提供する。H S V - 2 遺伝子の配列における可変性は、ほとんど不明である。この配列情報はまた、ワクチンの使用において、単一の抗原または複数の抗原の選択のための価値ある情報を提供する（つまり、最も臨床的に相当し、関連するH S V - 2 配列を同定する）。

【0598】

40

（実施例21）

（C D 4 + T細胞クローニングを用いたH S V - 2 抗原の同定）

本実施例は、H S V - 2 を曝露されているが、血清陰性のドナーであるH Hドナーから作製されたC D 4 + T細胞クローンのさらなる特徴付けについて説明する。これらのT細胞クローンの作製について、実施例6に詳細を記載する。

【0599】

クローンH H 6 は、H S V 2 - I I ライブラリー由来のプールD 6に加えて、H S V - 2 - I I I ライブラリープール3 H 1 1によって表されたU L 2 1を認識することが見出された。挿入物D N A配列および対応するタンパク質配列を、配列番号2 1 7および配列番号2 2 7にそれぞれ開示する。これらの配列は、H S V 2 株の3 3 3由来であった。こ

50

のDNA配列は、HG52ウイルスゲノムの相同領域の塩基対42,908～44,296にわたる。HSV-2のHG52株由来のUL21の全長DNA配列およびタンパク質配列は、配列番号218および配列番号228に開示される。10アミノ酸分オーバーラップする15マーのペプチドを用いて、クローンHH6由来のT細胞を、ELISPOTアッセイにおいてHSV-2ペプチドで置換した場合に反応する能力について試験した。結果は、反応性T細胞エピトープは、アミノ酸281～300との間のUL21遺伝子内に位置したことを示した。この配列の領域に対応するアミノ酸は、以下の通りである：PLRELWWVFYAGDRALEE PH（配列番号229）。

【0600】

クローンHH20は、HSV-2 ORF（UL29）のフラグメントを認識することが見出された。このクローンは、2つのUL29をコードする挿入物を含むことが見出され、これらの両方はHG52株由来であった。HSV-2のHG52株由来のUL29の全長DNA配列およびタンパク質配列を、配列番号221および配列番号232にそれぞれ開示する。第1の挿入物（クローン1/C12_E1（配列番号219））は、HG52ウイルスゲノムの塩基対61,539～62,299にわたり、UL29（アミノ酸48～303（配列番号230））をコードする。第2の挿入物（2/E9_D11（配列番号220））は、HG52ウイルスゲノムの塩基対61,538～62360にわたり、UL29（アミノ酸30～303（配列番号231））をコードする。この挿入物の配列は、以下のように、HG52とは異なる：R121PおよびS126A（333/位置/HG52）。

【0601】

クローンHH22は、UL46のHSV-2 ORFのフラグメントを認識し、2つの挿入物を含むことが見出された。HSV-2のHG52株由来のUL46の全長DNA配列およびアミノ酸配列を、配列番号224および配列番号235にそれぞれ開示する。HSV-2のHG52株由来の、第1の挿入物（F7_A1）は、HG52ウイルスゲノムにおける相同領域の塩基対99,253～100,014にわたることが見出され、UL46/アミノ酸529～722をコードする。DNA配列および挿入物F7_A1でコードされるアミノ酸配列を、配列番号222および配列番号233にそれぞれ開示する。F7_A1挿入物のアミノ酸配列は、以下のようにHG52とは異なる：-590A、S613G、L643P、Q637R、D638L、P644L、P672R、G673R（333/位置/HG52）。HSV-2のHG52株由来の、第2の挿入物（4/E8_C8）は、HG52ウイルスゲノムの99,232～100,262にわたり、UL46/アミノ酸446～722をコードする。挿入物のDNA配列およびそれがコードするアミノ酸配列を、配列番号223および配列番号234にそれぞれ開示する。T細胞エピトープの位置を、ELISPOTアッセイにおける10アミノ酸分のオーバーラップする15マーペプチドをスクリーニングすることによってマッピングし、UL46/621-649（EEIPWVRVYENICLR RQDA：配列番号236）内に位置する。

【0602】

HSV-2 ORF UL47のフラグメントを認識するクローンHH24、HSV-2のHG52株由来の全長DNA配列およびアミノ酸配列を、配列番号226および配列番号238にそれぞれ開示する。挿入物G6_H11のDNA配列（配列番号237をコードする配列番号225）は、HG52ウイルスゲノムの相同領域の塩基対101,622～103,386にわたる。T細胞エピトープの位置を、ELISPOTアッセイにおける10アミノ酸分オーバーラップする15マーペプチドをスクリーニングすることによってマッピングし、これは、UL47/アミノ酸137～155（LGRVGGSRVVPSP LFLDEL：配列番号239）に位置する。

【0603】

（実施例22）

（CD4+T細胞クローニングを用いたHSV-2抗原の同定）

CD4⁺T細胞を、HSV-2血清陽性ドナー（TM）（生殖器病変のまれな再発を患

10

20

30

40

50

い、まれにウイルスを脱落する（ウイルス培養およびPCRの両方によって、日々の塗布に対して評価するように）から作製した。UVで不活性化したHSV-2（333株）を用いたPBMCの刺激によって、14日間、TMクローンを誘導し、抗CD3 mAbの限界希釈クローニングを引き続き行った。その後、反応性について、UVで不活性化したHSV-2および組換え型のHSV-2タンパク質のパネルを用いて、クローンを試験した。

【0604】

クローンTM13およびクローンTM58は、ICP27としても知られているHSV-2 ORF UL54の同一フラグメントを認識する。挿入物3/F5__G1に対応するDNA配列およびアミノ酸配列を、配列番号240および配列番号241にそれぞれ開示する。対応するHG52 DNA配列は、ウイルスゲノムの塩基対115, 061~115, 785にわたり、UL54のフラグメントをコードする。全長UL54に対応するHG52配列を、配列番号242に開示する。3/F5__G1によってコードされる実際のアミノ酸配列（配列番号241）は、HG52アミノ酸159~399に対応する。全長UL54に対応するHG52アミノ酸配列を、配列番号243に開示する。3/F5__G1挿入物配列は、単一アミノ酸（N169K）（333/位置/HG52）において、HG52 UL54配列とは異なる。

【0605】

クローンTM39は、HSV-2の2つのゲノムフラグメントから成る挿入物を認識した。挿入物3/H11__C3に対するDNA配列を、配列番号244に開示する。対応するHG52 DNA配列は、ウイルスゲノムの塩基対43, 717~44, 086および塩基対70, 294~71, 846を含む。第1のフラグメント（塩基対70, 294~71, 846）は、HG52 UL21およびUL22の一部をコードする。塩基対43, 717~44, 086は、UL36の一部をコードする。UL21、UL22およびUL36に対応する全長DNA配列を、配列番号245~247にそれぞれ開示する。UL21、UL22およびUL36に対応する全長HG52アミノ酸配列を、配列番号248~250にそれぞれ開示する。

【0606】

クローンTM51は、HSV-2 ORF US4のフラグメントを認識した。TM51（F7__A8）由来の挿入物のDNA配列を、配列番号251に開示する。対応するHG52 DNA配列は、ウイルスゲノムの塩基対139, 505~140, 104にわたり、US4のフラグメントをコードする。対応するHG52 DNA配列を、配列番号252に開示する。F7__A8によってコードされるアミノ酸配列を、配列番号253に開示し、これは、HG52 US4アミノ酸544~699に対応する。全長US4配列に対応するhg52アミノ酸配列を、配列番号254に開示する。F7__A8挿入物およびHG52アミノ酸配列は、単一アミノ酸（D56E）で異なる（333/位置/HG52）。

【0607】

（実施例23）

（ICP0およびUL47に対するCD4 T細胞エピトープおよびCD8 T細胞エピトープの同定）

HSV-2のICP0タンパク質にわたる15マーのペプチド（11アミノ酸残基でオーバーラップする）を合成し、プールヘアレイした。BALB/cマウスを、100 μgのICP0プラスミドDNAを用いて3週間の間隔で、3回免疫し、最終免疫の2~3週間後に脾臓を採取した。MACSビーズおよびカラムを用いたポジティブセレクションによって、免疫した脾臓からCD8 T細胞を精製した。CD8 T細胞が精製される由来の細胞をまた保存し、「CD8 枯渇」免疫脾細胞と命名した。

【0608】

天然のBALB/cの脾臓APC（ 5×10^5 / ウェル）と同時培養した精製CD8 T細胞（ 1.5×10^5 / ウェル）を使用して、CD8 T細胞応答の検出を実施し、こ

れに、ICP0ペプチドのアレイしたプール（最終濃度は、プールにおいてそれぞれ0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のペプチドであった）を、24時間のマウスIFN- γ ELISPOTアッセイのために添加し、培地のみは、ネガティブコントロールとして、そしてCon A（5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）は、ポジティブコントロールとして機能した。

【0609】

15マーのペプチドのアレイしたプール（最終濃度は、プールにおいてそれぞれ0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のペプチドであった）と同時培養したCD8枯渇免疫脾細胞（ 1×10^6 / ウェル）を使用して、CD4 T細胞応答の検出を、24時間のマウスIFN- γ ELISPOTアッセイで実施した。

【0610】

ELISPOTアッセイを発色し、アッセイの結果を定量的および定性的の両方で決定した。2つのプールはポジティブと判明し、ICP0のこれらのプールである43番目のアミノ酸残基211～225（IWTGNPRTAPRSLSL（配列番号255））およびICP0の44番目のアミノ酸残基216～230（PRTAPRSLSLGGHTV（配列番号256））由来のペプチドは、共通して10アミノ酸残基を共有する。CD8 T細胞によって認識される最小のICP0ペプチドを同定するために、本発明者らは、上記のELISPOT法を用いて、精製した免疫CD8 T細胞を、一連の合成ICP0ペプチド（各1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）に対して試験した。ICP0のアミノ酸残基217～225（RTAPRSLSL（配列番号257））をCD8 T細胞によって認識される最小量のエピトープであると決定した。

【0611】

CD4 T細胞は、3つのペプチド（ICP0の79番目のアミノ酸残基390～404（AQVSSGPGGGGLPQS（配列番号260））、ICP0の82番目のアミノ酸残基405～419（SGRAARPRAAVAPRV（配列番号259））およびICP0の89番目のアミノ酸残基440～454（PAPPAPVPVDAHRAPR（配列番号258）））を認識した。

【0612】

HSV-2のUL47抗原にわたる15マーのペプチド（11アミノ酸残基でオーバーラップする）を合成し、プールへアレイし、上記のようにアッセイした。5つのペプチドをポジティブプールから同定し、これらの2つ（UL47の第98番目のアミノ酸残基389～403（YAGRMITYIATGALLA（配列番号261））およびUL47の第99番目のアミノ酸残基393～407（MTYIATGALLARFNP（配列番号262）））は、10アミノ酸残基のオーバーラップを共有し、UL47のアミノ酸残基394～401（TYIATGALL（配列番号263））を、CD8 T細胞によって認識される最小のエピトープであると決定した。ポジティブプールから同定した別のペプチドは、UL47の第112番目のアミノ酸残基445～459（ARLHPHSAHPAFADV（配列番号264））であった。第112番目のペプチドのアミノ酸残基448～456（HPHSAHPAF（配列番号265））は、推定CD8エピトープと考えられる。

【0613】

CD4 T細胞は、ペプチドであるUL47の第1番目のアミノ酸残基1～15（MSVRGHAVRRRRRAST（配列番号267））、UL47の第4番目のアミノ酸残基13～27（ASTRSHAPS AHRADS（配列番号266））、UL47の第99番目のアミノ酸残基393～407（MTYIATGALLARFNP（配列番号262））およびUL47の第112番目のアミノ酸残基445～459（ARLHPHSAHPAFADV（配列番号264））を認識した。

【0614】

当業者は、上記の説明に開示される概念および特定の実施形態が、本発明の同一の目的を実施するために、他の実施形態を改変するかまたは設計するための基礎として容易に利用され得ることを理解する。当業者はまた、このような同等の実施形態が、添付の特許請

10

20

30

40

50

求の範囲に記載の本発明の精神および範囲から逸脱しないことを理解する。

【0615】

上記から、本発明の特定の実施形態は、例示の目的について本明細書に記載されているが、種々の改変が、本発明の精神および範囲から逸脱することなく作製され得ることが理解される。従って、本発明は、添付の特許請求の範囲を除いては、限定されない。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Corixa Corporation
Day, Craig H.
Hosken, Nancy A.
Parsons, Joseph M.

10

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

<130> 210121.53801PC

<140> PCT

<141> 2003-04-09

<160> 267

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

20

<210> 1

<211> 815

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 1
ccacgcgcgc gcaacccagc cggacgtggc gcgggttctg gacagccagc ccactgtggg 60
aacggacccc ggctacccag tccccctaga actcacgccc gagaacgcgc aggcggtggc 120
gcgggtttctg ggggacgcgc tgcacccgca gccgcgcctc atgctggagt acttctgtcg 180
gtgcgcgcgc gagagagca agcgcgtgcc cccacgaacc ttccgcagcg cccccgcct 240
cacggaggac gactttgggc tctgaacta cgcgcctcgt gagatgcgac gcctgtgcct 300
ggaccttccc ccggtccccc ccaacgcata cagccctat catctgagg agtatgcgac 360
gcggctggtt aacgggttca aacccctggt gcggcggtcc gccgcctgt atcgcatcct 420
ggggattctg gttcacctgc gcacccgtac ccgggaggcc tcctttgagg aatggatgcg 480
ctccaaggag gtggacctgg acttcgggct gacggaaagg cttcgcgaac acgaggccca 540
gctaattgat ctggcccagg ccttgaaccc ctacgactgt ctgatccaca gcacccgaa 600
cacgctcgtc gagcgggggc tgcagtcggc gctgaagtac gaagagtttt acctcaagcg 660
cttcggcggg cactacatgg agtcgtctt ccagatgtac acccgcatcg ccgggttcc 720
ggcgtgcgcg gcgaccgcgc gcacgcgcca catcgccctg gggcgacagc ggtcgtggtg 780
ggaaatgttc aagttctttt tccacgcct ctacg 815

30

<210> 2

<211> 271

<212> PRT

<213> Herpes simplex virus

<400> 2
His Ala Ala Ala Pro Gln Ala Asp Val Ala Pro Val Leu Asp Ser Gln
1 5 10 15
Pro Thr Val Gly Thr Asp Pro Gly Tyr Pro Val Pro Leu Glu Leu Thr
20 25 30
Pro Glu Asn Ala Glu Ala Val Ala Arg Phe Leu Gly Asp Ala Val Asp
35 40 45
Arg Glu Pro Ala Leu Met Leu Glu Tyr Phe Cys Arg Cys Ala Arg Glu
50 55 60
Glu Ser Lys Arg Val Pro Pro Arg Thr Phe Gly Ser Ala Pro Arg Leu

40

```

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

```

```

<210> 3
<211> 1142
<212> PRT
<213> Herpes simplex virus

```

```

<400> 3
Met Ala Asn Arg Pro Ala Ala Ser Ala Leu Ala Gly Ala Arg Ser Pro
  1          5          10          15
Ser Glu Arg Gln Glu Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Pro Pro Gly Gly
      20          25          30
Asp His Val Phe Cys Arg Lys Val Ser Gly Val Met Val Leu Ser Ser
      35          40          45
Asp Pro Pro Gly Pro Ala Ala Tyr Arg Ile Ser Asp Ser Ser Phe Val
      50          55          60
Gln Cys Gly Ser Asn Cys Ser Met Ile Ile Asp Gly Asp Val Ala Arg
      65          70          75          80
Gly His Leu Arg Asp Leu Glu Gly Ala Thr Ser Thr Gly Ala Phe Val
      85          90          95
Ala Ile Ser Asn Val Ala Ala Gly Gly Asp Gly Arg Thr Ala Val Val
      100          105          110
Ala Leu Gly Gly Thr Ser Gly Pro Ser Ala Thr Thr Ser Val Gly Thr
      115          120          125
Gln Thr Ser Gly Glu Phe Leu His Gly Asn Pro Arg Thr Pro Glu Pro
      130          135          140
Gln Gly Pro Gln Ala Val Pro Pro Pro Pro Pro Pro Phe Pro Trp
      145          150          155          160
Gly His Glu Cys Cys Ala Arg Arg Asp Ala Arg Gly Gly Ala Glu Lys
      165          170          175
Asp Val Gly Ala Ala Glu Ser Trp Ser Asp Gly Pro Ser Ser Asp Ser
      180          185          190
Glu Thr Glu Asp Ser Asp Ser Ser Asp Glu Asp Thr Gly Ser Glu Thr
      195          200          205

```

10

20

30

40

Leu Ser Arg Ser Ser Ser Ile Trp Ala Ala Gly Ala Thr Asp Asp Asp
 210 215 220
 Asp Ser Asp Ser Asp Ser Arg Ser Asp Asp Ser Val Gln Pro Asp Val
 225 230 235 240
 Val Val Arg Arg Arg Trp Ser Asp Gly Pro Ala Pro Val Ala Phe Pro
 245 250 255
 Lys Pro Arg Arg Pro Gly Asp Ser Pro Gly Asn Pro Gly Leu Gly Ala
 260 265 270
 Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ala Thr Asp Pro Arg Ala Ser Ala Asp Ser
 275 280 285
 Asp Ser Ala Ala His Ala Ala Ala Pro Gln Ala Asp Val Ala Pro Val
 290 295 300
 Leu Asp Ser Gln Pro Thr Val Gly Thr Asp Pro Gly Tyr Pro Val Pro
 305 310 315 320
 Leu Glu Leu Thr Pro Glu Asn Ala Glu Ala Val Ala Arg Phe Leu Gly
 325 330 335
 Asp Ala Val Asp Arg Glu Pro Ala Leu Met Leu Glu Tyr Phe Cys Arg
 340 345 350
 Cys Ala Arg Glu Glu Ser Lys Arg Val Pro Pro Arg Thr Phe Gly Ser
 355 360 365
 Ala Pro Arg Leu Thr Glu Asp Asp Phe Gly Leu Leu Asn Tyr Ala Leu
 370 375 380
 Ala Glu Met Arg Arg Leu Cys Leu Asp Leu Pro Pro Val Pro Pro Asn
 385 390 395 400
 Ala Tyr Thr Pro Tyr His Leu Arg Glu Tyr Ala Thr Arg Leu Val Asn
 405 410 415
 Gly Phe Lys Pro Leu Val Arg Arg Ser Ala Arg Leu Tyr Arg Ile Leu
 420 425 430
 Gly Val Leu Val His Leu Arg Ile Arg Thr Arg Glu Ala Ser Phe Glu
 435 440 445
 Glu Trp Met Arg Ser Lys Glu Val Asp Leu Asp Phe Gly Leu Thr Glu
 450 455 460
 Arg Leu Arg Glu His Glu Ala Gln Leu Met Ile Leu Ala Gln Ala Leu
 465 470 475 480
 Asn Pro Tyr Asp Cys Leu Ile His Ser Thr Pro Asn Thr Leu Val Glu
 485 490 495
 Arg Gly Leu Gln Ser Ala Leu Lys Tyr Glu Glu Phe Tyr Leu Lys Arg
 500 505 510
 Phe Gly Gly His Tyr Met Glu Ser Val Phe Gln Met Tyr Thr Arg Ile
 515 520 525
 Ala Gly Phe Leu Ala Cys Arg Ala Thr Arg Gly Met Arg His Ile Ala
 530 535 540
 Leu Gly Arg Gln Gly Ser Trp Trp Glu Met Phe Lys Phe Phe Phe His
 545 550 555 560
 Arg Leu Tyr Asp His Gln Ile Val Pro Ser Thr Pro Ala Met Leu Asn
 565 570 575
 Leu Gly Thr Arg Asn Tyr Tyr Thr Ser Ser Cys Tyr Leu Val Asn Pro
 580 585 590
 Gln Ala Thr Thr Asn Gln Ala Thr Leu Arg Ala Ile Thr Gly Asn Val
 595 600 605
 Ser Ala Ile Leu Ala Arg Asn Gly Gly Ile Gly Leu Cys Met Gln Ala
 610 615 620
 Phe Asn Asp Ala Ser Pro Gly Thr Ala Ser Ile Met Pro Ala Leu Lys
 625 630 635 640
 Val Leu Asp Ser Leu Val Ala Ala His Asn Lys Gln Ser Thr Arg Pro
 645 650 655
 Thr Gly Ala Cys Val Tyr Leu Glu Pro Trp His Ser Asp Val Arg Ala
 660 665 670

10

20

30

40

Val Leu Arg Met Lys Gly Val Leu Ala Gly Glu Glu Ala Gln Arg Cys
 675 680 685
 Asp Asn Ile Phe Ser Ala Leu Trp Met Pro Asp Leu Phe Phe Lys Arg
 690 695 700
 Leu Ile Arg His Leu Asp Gly Glu Lys Asn Val Thr Trp Ser Leu Phe
 705 710 715 720
 Asp Arg Asp Thr Ser Met Ser Leu Ala Asp Phe His Gly Glu Glu Phe
 725 730 735
 Glu Lys Leu Tyr Glu His Leu Glu Ala Met Gly Phe Gly Glu Thr Ile
 740 745 750
 Pro Ile Gln Asp Leu Ala Tyr Ala Ile Val Arg Ser Ala Ala Thr Thr
 755 760 765
 Gly Ser Pro Phe Ile Met Phe Lys Asp Ala Val Asn Arg His Tyr Ile
 770 775 780
 Tyr Asp Thr Gln Gly Ala Ala Ile Ala Gly Ser Asn Leu Cys Thr Glu
 785 790 795 800
 Ile Val His Pro Ala Ser Lys Arg Ser Ser Gly Val Cys Asn Leu Gly
 805 810 815
 Ser Val Asn Leu Ala Arg Cys Val Ser Arg Gln Thr Phe Asp Phe Gly
 820 825 830
 Arg Leu Arg Asp Ala Val Gln Ala Cys Val Leu Met Val Asn Ile Met
 835 840 845
 Ile Asp Ser Thr Leu Gln Pro Thr Pro Gln Cys Thr Arg Gly Asn Asp
 850 855 860
 Asn Leu Arg Ser Met Gly Ile Gly Met Gln Gly Leu His Thr Ala Cys
 865 870 875 880
 Leu Lys Met Gly Leu Asp Leu Glu Ser Ala Glu Phe Arg Asp Leu Asn
 885 890 895
 Thr His Ile Ala Glu Val Met Leu Leu Ala Ala Met Lys Thr Ser Asn
 900 905 910
 Ala Leu Cys Val Arg Gly Ala Arg Pro Phe Ser His Phe Lys Arg Ser
 915 920 925
 Met Tyr Arg Ala Gly Arg Phe His Trp Glu Arg Phe Ser Asn Ala Ser
 930 935 940
 Pro Arg Tyr Glu Gly Glu Trp Glu Met Leu Arg Gln Ser Met Met Lys
 945 950 955 960
 His Gly Leu Arg Asn Ser Gln Phe Ile Ala Leu Met Pro Thr Ala Ala
 965 970 975
 Ser Ala Gln Ile Ser Asp Val Ser Glu Gly Phe Ala Pro Leu Phe Thr
 980 985 990
 Asn Leu Phe Ser Lys Val Thr Arg Asp Gly Glu Thr Leu Arg Pro Asn
 995 1000 1005
 Thr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Glu Arg Thr Phe Gly Gly Lys Arg Leu
 1010 1015 1020
 Leu Asp Ala Met Asp Gly Leu Glu Ala Lys Gln Trp Ser Val Ala Gln
 1025 1030 1035 1040
 Ala Leu Pro Cys Leu Asp Pro Ala His Pro Leu Arg Arg Phe Lys Thr
 1045 1050 1055
 Ala Phe Asp Tyr Asp Gln Glu Leu Leu Ile Asp Leu Cys Ala Asp Arg
 1060 1065 1070
 Ala Pro Tyr Val Asp His Ser Gln Ser Met Thr Leu Tyr Val Thr Glu
 1075 1080 1085
 Lys Ala Asp Gly Thr Leu Pro Ala Ser Thr Leu Val Arg Leu Leu Val
 1090 1095 1100
 His Ala Tyr Lys Arg Gly Leu Lys Thr Gly Met Tyr Tyr Cys Lys Val
 1105 1110 1115 1120
 Arg Lys Ala Thr Asn Ser Gly Val Phe Ala Gly Asp Asp Asn Ile Val
 1125 1130 1135

10

20

30

40

Cys Thr Ser Cys Ala Leu
1140

<210> 4
<211> 208
<212> DNA
<213> Herpes simplex virus

<400> 4
gcgcgcgcgc cgcgtgcgcg agaccacctc gcggcggcgc cccgcgcgcg ttcccgctgg 60
ccctccaagc cgtggacgcg ccctcccaat tcgtcacctg gctcgccgtg cgtggctgc 120
ggggggcggg ggtctcggg gccgtctgt gcgggattgc gttttacgtg acgtcaatcg 180
cccgaggcgc ataaaggtcc ggcggcca 208

10

<210> 5
<211> 64
<212> PRT
<213> Herpes simplex virus

<400> 5
Gly Ala Ala Pro Ala Cys Arg Arg Pro Pro Arg Gly Gly Ser Pro Ala
1 5 10 15
Ala Phe Pro Val Ala Leu His Ala Val Asp Ala Pro Ser Gln Phe Val
20 25 30
Thr Trp Leu Ala Val Arg Trp Leu Arg Gly Ala Val Gly Leu Gly Ala
35 40 45
Val Leu Cys Gly Ile Ala Phe Tyr Val Thr Ser Ile Ala Arg Gly Ala
50 55 60

20

<210> 6
<211> 70
<212> PRT
<213> Herpes simplex virus

<400> 6
Arg Arg Ala Arg Val Pro Gln Thr Thr Ser Arg Arg Leu Pro Arg Gly
1 5 10 15
Leu Ser Arg Gly Pro Pro Arg Arg Gly Arg Pro Leu Pro Ile Arg His
20 25 30
Leu Ala Arg Arg Ala Leu Ala Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Arg
35 40 45
Pro Val Arg Asp Cys Val Leu Arg Asp Val Asn Arg Pro Arg Arg Ile
50 55 60
Lys Val Arg Arg Pro Ala
65 70

30

<210> 7
<211> 146
<212> PRT
<213> Herpes simplex virus

<400> 7
Met Asp Pro Ala Leu Arg Ser Tyr His Gln Arg Leu Arg Leu Tyr Thr
1 5 10 15
Pro Ile Ala Arg Gly Val Asn Leu Ala Ala Arg Ser Pro Pro Leu Val
20 25 30
Arg Glu Ala Arg Ala Val Val Thr Pro Arg Pro Pro Ile Arg Pro Ser
35 40 45

40

Ser Gly Lys Ala Ser Ser Asp Asp Ala Asp Val Gly Asp Glu Leu Ile
 50 55 60
 Ala Ile Ala Asp Ala Arg Gly Asp Pro Pro Glu Thr Leu Pro Pro Gly
 65 70 75 80
 Ala Gly Gly Ala Ala Pro Ala Cys Arg Arg Pro Pro Arg Gly Gly Ser
 85 90 95
 Pro Ala Ala Phe Pro Val Ala Leu His Ala Val Asp Ala Pro Ser Gln
 100 105 110
 Phe Val Thr Trp Leu Ala Val Arg Trp Leu Arg Gly Ala Val Gly Leu
 115 120 125
 Gly Ala Val Leu Cys Gly Ile Ala Phe Tyr Val Thr Ser Ile Ala Arg
 130 135 140
 Gly Ala
 145

10

<210> 8
 <211> 137
 <212> DNA
 <213> Herpes simplx virus

<400> 8
 cccacacgccc ccccccacagg cggcgcgtgc ggaggggcggc ccggtgcgtcc ccccggtccc 60
 cgcggggcgc ccggtggcgt cggtgcccc ggtatggtat tccgccccca acccggggtt 120
 tcgtggcctg cgtttcc 137

<210> 9
 <211> 430
 <212> DNA
 <213> Herpes simplex virus

20

<400> 9
 atggaccggg aggcacttcg ggccatcagc cgcgggtgca agcccccttc gaccctggca 60
 aaactgggtga ccgggctggg attcgcgac caccggagcgc tcatccggg gtcggagggg 120
 tgtgtctttg atagcagcca cccgaactac cctcatcggg taatcgtcaa ggccgggtgg 180
 tacgcacgca cgaaccacga ggccgggctg ctgagacgcc tgaaccaccc cgcgatccta 240
 cccctcctgg accctgcacgt cgtttctggg gtcacgtgtc tggctcctcc caagtatcac 300
 tgcgacctgt atacctatct gagcaagcgc cgtctccgt tgggcacact acagataacc 360
 gcggtctccc ggcagctctt gagcgcacac gactacgtcc actgcgaagg catcatccac 420
 cgcgatatta 430

<210> 10
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

30

<400> 10
 Trp Thr Gly Arg His Phe Gly Pro Ser Ala Ala Gly Ala Ser Pro Leu
 1 5 10 15
 Arg Pro Trp Gln Asn Trp
 20

<210> 11
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 11
 Met Asp Arg Glu Ala Leu Arg Ala Ile Ser Arg Gly Cys Lys Pro Pro

40

```

1           5           10           15
Ser Thr Leu Ala Lys Leu Val Thr Gly Leu Gly Phe Ala Ile His Gly
20           25           30
Ala Leu Ile Pro Gly Ser Glu Gly Cys Val Phe Asp Ser Ser His Pro
35           40           45
Asn Tyr Pro His Arg Val Ile Val Lys Ala Gly Trp Tyr Ala Ser Thr
50           55           60
Asn His Glu Ala Arg Leu Leu Arg Arg Leu Asn His Pro Ala Ile Leu
65           70           75           80
Pro Leu Leu Asp Leu His Val Val Ser Gly Val Thr Cys Leu Val Leu
85           90           95
Pro Lys Tyr His Cys Asp Leu Tyr Thr Tyr Leu Ser Lys Arg Pro Ser
100          105          110
Pro Leu Gly His Leu Gln Ile Thr Ala Val Ser Arg Gln Leu Leu Ser
115          120          125
Ala Ile Asp Tyr Val His Cys Glu Gly Ile Ile His Arg Asp Ile
130          135          140

```

<210> 12
 <211> 481
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

```

<400> 12
Met Ala Cys Arg Lys Phe Cys Gly Val Tyr Arg Arg Pro Asp Lys Arg
1           5           10           15
Gln Glu Ala Ser Val Pro Pro Glu Thr Asn Thr Ala Pro Ala Phe Pro
20           25           30
Ala Ser Thr Phe Tyr Thr Pro Ala Glu Asp Ala Tyr Leu Ala Pro Gly
35           40           45
Pro Pro Glu Thr Ile His Pro Ser Arg Pro Pro Ser Pro Gly Glu Ala
50           55           60
Ala Arg Leu Cys Gln Leu Gln Glu Ile Leu Ala Gln Met His Ser Asp
65           70           75           80
Glu Asp Tyr Pro Ile Val Asp Ala Ala Gly Ala Glu Glu Glu Asp Glu
85           90           95
Ala Asp Asp Asp Ala Pro Asp Asp Val Ala Tyr Pro Glu Asp Tyr Ala
100          105          110
Glu Gly Arg Phe Leu Ser Met Val Ser Ala Ala Pro Leu Pro Gly Ala
115          120          125
Ser Gly His Pro Pro Val Pro Gly Arg Ala Ala Pro Pro Asp Val Arg
130          135          140
Thr Cys Asp Thr Gly Lys Val Gly Ala Thr Gly Phe Thr Pro Glu Glu
145          150          155          160
Leu Asp Thr Met Asp Arg Glu Ala Leu Arg Ala Ile Ser Arg Gly Cys
165          170          175
Lys Pro Pro Ser Thr Leu Ala Lys Leu Val Thr Gly Leu Gly Phe Ala
180          185          190
Ile His Gly Ala Leu Ile Pro Gly Ser Glu Gly Cys Val Phe Asp Ser
195          200          205
Ser His Pro Asn Tyr Pro His Arg Val Ile Val Lys Ala Gly Trp Tyr
210          215          220
Ala Ser Thr Ser His Glu Ala Arg Leu Leu Arg Arg Leu Asn His Pro
225          230          235          240
Ala Ile Leu Pro Leu Leu Asp Leu His Val Val Ser Gly Val Thr Cys
245          250          255
Leu Val Leu Pro Lys Tyr His Cys Asp Leu Tyr Thr Tyr Leu Ser Lys
260          265          270

```

10

20

30

40

Arg Pro Ser Pro Leu Gly His Leu Gln Ile Thr Ala Val Ser Arg Gln
 275 280 285
 Leu Leu Ser Ala Ile Asp Tyr Val His Cys Lys Gly Ile Ile His Arg
 290 295 300
 Asp Ile Lys Thr Glu Asn Ile Phe Ile Asn Thr Pro Glu Asn Ile Cys
 305 310 315 320
 Leu Gly Asp Phe Gly Ala Ala Cys Phe Val Arg Gly Cys Arg Ser Ser
 325 330 335
 Pro Phe His Tyr Gly Ile Ala Gly Thr Ile Asp Thr Asn Ala Pro Glu
 340 345 350
 Val Leu Ala Gly Asp Pro Tyr Thr Gln Val Ile Asp Ile Trp Ser Ala
 355 360 365
 Gly Leu Val Ile Phe Glu Thr Ala Val His Thr Ala Ser Leu Phe Ser
 370 375 380
 Ala Pro Arg Asp Pro Glu Arg Arg Pro Cys Asp Asn Gln Ile Ala Arg
 385 390 395 400
 Ile Ile Arg Gln Ala Gln Val His Val Asp Glu Phe Pro Thr His Ala
 405 410 415
 Glu Ser Arg Leu Thr Ala His Tyr Arg Ser Arg Ala Ala Gly Asn Asn
 420 425 430
 Arg Pro Ala Trp Thr Arg Pro Ala Trp Thr Arg Tyr Tyr Lys Ile His
 435 440 445
 Thr Asp Val Glu Tyr Leu Ile Cys Lys Ala Leu Thr Phe Asp Ala Ala
 450 455 460
 Leu Arg Pro Ser Ala Ala Glu Leu Leu Arg Leu Pro Leu Phe His Pro
 465 470 475 480
 Lys

10

<210> 13
 <211> 501
 <212> DNA
 <213> Herpes simplex virus

20

<400> 13
 gggggcgcggt ctacgaggag atcccttggtg ttccgggtata cgaaaacatc tgccttgcgc 60
 ggcaagacgc cggcggggag gcccgcgcg gagacgcccc ggactccccg tacatcgagg 120
 cggaaaaatcc cctgtacgac tggggcggggt ctgcctctct ctccctccg ggggccacac 180
 gcgccccgga cccgggacta agcctgtcgc ccatgccgcg ccgcccccg accaacgcgc 240
 tggccaacga cggcccgaca aacgtgcgcg cctcagcgc cctgttgacg aagctcaaac 300
 gcggccgaca ccagagccat taaaaaaatg cgacgcgcg cccacgcgc tcggtttcgc 360
 gcccctttcc ccgtatgtct gttttcaata aaaagtaaca aacagagaaa aaaaaacagc 420
 gagttccgca tggtttgcg tacgcaatta gctgtttatt gttttttttt tggggggggg 480
 aagagaaaaa gaaaaaagga g 501

30

<210> 14
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 14
 Gly Arg Val Tyr Glu Glu Ile Pro Trp Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile
 1 5 10 15
 Cys Leu Arg Arg Gln Asp Ala Gly Gly Ala Ala Pro Pro Gly Asp Ala
 20 25 30
 Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly
 35 40 45
 Gly Ser Ala Leu Phe Ser Pro Pro Gly Ala Thr Arg Ala Pro Asp Pro

40


```

      50              55              60
Gly Leu Ser Leu Ser Pro Met Pro Ala Arg Pro Arg Thr Asn Ala Leu
65              70              75              80
Ala Asn Asp Gly Pro Thr Asn Val Ala Ala Leu Ser Ala Leu Leu Thr
      85              90              95
Lys Leu Lys Arg Gly Arg His Gln Ser His
      100             105

```

<210> 15
 <211> 722
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

```

<400> 15
Met Gln Arg Arg Ala Arg Gly Ala Ser Ser Leu Arg Leu Ala Arg Cys
1              5              10              15
Leu Thr Pro Ala Asn Leu Ile Arg Gly Ala Asn Ala Gly Val Pro Glu
      20              25              30
Arg Arg Ile Phe Ala Gly Cys Leu Leu Pro Thr Pro Glu Gly Leu Leu
      35              40              45
Ser Ala Ala Val Gly Val Leu Arg Gln Arg Ala Asp Asp Leu Gln Pro
      50              55              60
Ala Phe Leu Thr Gly Ala Asp Arg Ser Val Arg Leu Ala Ala Arg His
65              70              75              80
His Asn Thr Val Pro Glu Ser Leu Ile Val Asp Gly Leu Ala Ser Asp
      85              90              95
Pro His Tyr Asp Tyr Ile Arg His Tyr Ala Ser Ala Ala Lys Gln Ala
      100             105             110
Leu Gly Glu Val Glu Leu Ser Gly Gly Gln Leu Ser Arg Ala Ile Leu
      115             120             125
Ala Gln Tyr Trp Lys Tyr Leu Gln Thr Val Val Pro Ser Gly Leu Asp
      130             135             140
Ile Pro Asp Asp Pro Ala Gly Asp Cys Asp Pro Ser Leu His Val Leu
145             150             155             160
Leu Arg Pro Thr Leu Leu Pro Lys Leu Leu Val Arg Ala Pro Phe Lys
      165             170             175
Ser Gly Ala Ala Ala Ala Lys Tyr Ala Ala Ala Val Ala Gly Leu Arg
      180             185             190
Asp Ala Ala His Arg Leu Gln Gln Tyr Met Phe Phe Met Arg Pro Ala
      195             200             205
Asp Pro Ser Arg Pro Ser Thr Asp Thr Ala Leu Arg Leu Ser Glu Leu
      210             215             220
Leu Ala Tyr Val Ser Val Leu Tyr His Trp Ala Ser Trp Met Leu Trp
225             230             235             240
Thr Ala Asp Lys Tyr Val Cys Arg Arg Leu Gly Pro Ala Asp Arg Arg
      245             250             255
Phe Val Ala Leu Ser Gly Ser Leu Glu Ala Pro Ala Glu Thr Phe Ala
      260             265             270
Arg His Leu Asp Arg Gly Pro Ser Gly Thr Thr Gly Ser Met Gln Cys
      275             280             285
Met Ala Leu Arg Ala Ala Val Ser Asp Val Leu Gly His Leu Thr Arg
      290             295             300
Leu Ala His Leu Trp Glu Thr Gly Lys Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Gly
305             310             315             320
Ile Val Asp Ala Ile Val Ser Thr Val Glu Val Leu Ser Ile Val His
      325             330             335
His His Ala Gln Tyr Ile Ile Asn Ala Thr Leu Thr Gly Tyr Val Val
      340             345             350

```

10

20

30

40

Trp Ala Ser Asp Ser Leu Asn Asn Glu Tyr Leu Thr Ala Ala Val Asp
 355 360 365
 Ser Gln Glu Arg Phe Cys Arg Thr Ala Ala Pro Leu Phe Pro Thr Met
 370 375 380
 Thr Ala Pro Ser Trp Ala Arg Met Glu Leu Ser Ile Lys Ser Trp Phe
 385 390 395 400
 Gly Ala Ala Leu Ala Pro Asp Leu Leu Arg Ser Gly Thr Pro Ser Pro
 405 410 415
 His Tyr Glu Ser Ile Leu Arg Leu Ala Ala Ser Gly Pro Pro Gly Gly
 420 425 430
 Arg Gly Ala Val Gly Gly Ser Cys Arg Asp Lys Ile Gln Arg Thr Arg
 435 440 445
 Arg Asp Asn Ala Pro Pro Pro Leu Pro Arg Ala Arg Pro His Ser Thr
 450 455 460
 Pro Ala Ala Pro Arg Arg Cys Arg Arg His Arg Glu Asp Leu Pro Glu
 465 470 475 480
 Pro Pro His Val Asp Ala Ala Asp Arg Gly Pro Glu Pro Cys Ala Gly
 485 490 495
 Arg Pro Ala Thr Tyr Tyr Thr His Met Ala Gly Ala Pro Pro Arg Leu
 500 505 510
 Pro Pro Arg Asn Pro Ala Pro Pro Glu Gln Arg Pro Ala Ala Ala Ala
 515 520 525
 Arg Pro Leu Ala Ala Gln Arg Glu Ala Ala Gly Val Tyr Asp Ala Val
 530 535 540
 Arg Thr Trp Gly Pro Asp Ala Glu Ala Glu Pro Asp Gln Met Glu Asn
 545 550 555 560
 Thr Tyr Leu Leu Pro Asp Asp Ala Ala Met Pro Ala Gly Val Gly
 565 570 575
 Leu Gly Ala Thr Pro Ala Ala Asp Thr Thr Ala Ala Ala Trp Pro
 580 585 590
 Ala Glu Ser His Ala Pro Arg Ala Pro Ser Glu Asp Ala Asp Ser Ile
 595 600 605
 Tyr Glu Ser Val Gly Glu Asp Gly Gly Arg Val Tyr Glu Glu Ile Pro
 610 615 620
 Trp Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile Cys Pro Arg Arg Arg Leu Ala Gly
 625 630 635 640
 Gly Ala Ala Leu Pro Gly Asp Ala Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala
 645 650 655
 Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly Gly Ser Ala Leu Phe Ser Pro Arg
 660 665 670
 Arg Ala Thr Arg Ala Pro Asp Pro Gly Leu Ser Leu Ser Pro Met Pro
 675 680 685
 Ala Arg Pro Arg Thr Asn Ala Leu Ala Asn Asp Gly Pro Thr Asn Val
 690 695 700
 Ala Ala Leu Ser Ala Leu Leu Thr Lys Leu Lys Arg Gly Arg His Gln
 705 710 715 720
 Ser His

10

20

30

<210> 16
 <211> 200
 <212> DNA
 <213> Herpes simplex virus

<400> 16
 actgcaacgc aatcccatga aggcctgtga tccgctcacc accaaggaac tcaagacttc 60
 cgaccccggg ggcgtgggcg gggaggggga ggaaggcgcg gaggggggcg ggtttgacga 120
 ggccaagtgt gccgagggcc gagaaatgat ccgatatatg gctttggtgt cggccatgga 180

40

gcgcacggaa cacaaggcca

200

<210> 17
 <211> 66
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 17
 Leu Gln Arg Asn Pro Met Lys Ala Leu Tyr Pro Leu Thr Thr Lys Glu
 1 5 10 15
 Leu Lys Thr Ser Asp Pro Gly Gly Val Gly Gly Glu Gly Glu Glu Gly
 20 25 30
 Ala Glu Gly Gly Gly Phe Asp Glu Ala Lys Leu Ala Glu Ala Arg Glu
 35 40 45
 Met Ile Arg Tyr Met Ala Leu Val Ser Ala Met Glu Arg Thr Glu His
 50 55 60
 Lys Ala
 65

10

<210> 18
 <211> 904
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 18
 Met Arg Gly Gly Gly Leu Ile Cys Ala Leu Val Val Gly Ala Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Ala Val Ala Ser Ala Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Pro Arg Ala
 20 25 30
 Ser Gly Gly Val Ala Ala Thr Val Ala Ala Asn Gly Gly Pro Ala Ser
 35 40 45
 Arg Pro Pro Pro Val Pro Ser Pro Ala Thr Thr Lys Ala Arg Lys Arg
 50 55 60
 Lys Thr Lys Lys Pro Pro Lys Arg Pro Glu Ala Thr Pro Pro Pro Asp
 65 70 75 80
 Ala Asn Ala Thr Val Ala Ala Gly His Ala Thr Leu Arg Ala His Leu
 85 90 95
 Arg Glu Ile Lys Val Glu Asn Ala Asp Ala Gln Phe Tyr Val Cys Pro
 100 105 110
 Pro Pro Thr Gly Ala Thr Val Val Gln Phe Glu Gln Pro Arg Arg Cys
 115 120 125
 Pro Thr Arg Pro Glu Gly Gln Asn Tyr Thr Glu Gly Ile Ala Val Val
 130 135 140
 Phe Lys Glu Asn Ile Ala Pro Tyr Lys Phe Lys Ala Thr Met Tyr Tyr
 145 150 155 160
 Lys Asp Val Thr Val Ser Gln Val Trp Phe Gly His Arg Tyr Ser Gln
 165 170 175
 Phe Met Gly Ile Phe Glu Asp Arg Ala Pro Val Pro Phe Glu Glu Val
 180 185 190
 Ile Asp Lys Ile Asn Thr Lys Gly Val Cys Arg Ser Thr Ala Lys Tyr
 195 200 205
 Val Arg Asn Asn Met Glu Thr Thr Ala Phe His Arg Asp Asp His Glu
 210 215 220
 Thr Asp Met Glu Leu Lys Pro Ala Lys Val Ala Thr Arg Thr Ser Arg
 225 230 235 240
 Gly Trp His Thr Thr Asp Leu Lys Tyr Asn Pro Ser Arg Val Glu Ala
 245 250 255
 Phe His Arg Tyr Gly Thr Thr Val Asn Cys Ile Val Glu Glu Val Asp

20

30

40

260 265 270
 Ala Arg Ser Val Tyr Pro Tyr Asp Glu Phe Val Leu Ala Thr Gly Asp
 275 280 285
 Phe Val Tyr Met Ser Pro Phe Tyr Gly Tyr Arg Glu Gly Ser His Thr
 290 295 300
 Glu His Thr Ser Tyr Ala Ala Asp Arg Phe Lys Gln Val Asp Gly Phe
 305 310 315 320
 Tyr Ala Arg Asp Leu Thr Thr Lys Ala Arg Ala Thr Ser Pro Thr Thr
 325 330 335
 Arg Asn Leu Leu Thr Thr Pro Lys Phe Thr Val Ala Trp Asp Trp Val
 340 345 350
 Pro Lys Arg Pro Ala Val Cys Thr Met Thr Lys Trp Gln Glu Val Asp
 355 360 365
 Glu Met Leu Arg Ala Glu Tyr Gly Gly Ser Phe Arg Phe Ser Ser Asp
 370 375 380
 Ala Ile Ser Thr Thr Phe Thr Thr Asn Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Arg Val Asp Leu Gly Asp Cys Ile Gly Arg Asp Ala Arg Glu Ala Ile
 405 410 415
 Asp Arg Met Phe Ala Arg Lys Tyr Asn Ala Thr His Ile Lys Val Gly
 420 425 430
 Gln Pro Gln Tyr Tyr Leu Ala Thr Gly Gly Phe Leu Ile Ala Tyr Gln
 435 440 445
 Pro Leu Leu Ser Asn Thr Leu Ala Glu Leu Tyr Val Arg Glu Tyr Met
 450 455 460
 Arg Glu Gln Asp Arg Lys Pro Arg Asn Ala Thr Pro Ala Pro Leu Arg
 465 470 475 480
 Glu Ala Pro Ser Ala Asn Ala Ser Val Glu Arg Ile Lys Thr Thr Ser
 485 490 495
 Ser Ile Glu Phe Ala Arg Leu Gln Phe Thr Tyr Asn His Ile Gln Arg
 500 505 510
 His Val Asn Asp Met Leu Gly Arg Ile Ala Val Ala Trp Cys Glu Leu
 515 520 525
 Gln Asn His Glu Leu Thr Leu Trp Asn Glu Ala Arg Lys Leu Asn Pro
 530 535 540
 Asn Ala Ile Ala Ser Ala Thr Val Gly Arg Arg Val Ser Ala Arg Met
 545 550 555 560
 Leu Gly Asp Val Met Ala Val Ser Thr Cys Val Pro Val Ala Pro Asp
 565 570 575
 Asn Val Ile Val Gln Asn Ser Met Arg Val Ser Ser Arg Pro Gly Thr
 580 585 590
 Cys Tyr Ser Arg Pro Leu Val Ser Phe Arg Tyr Glu Asp Gln Gly Pro
 595 600 605
 Leu Ile Glu Gly Gln Leu Gly Glu Asn Asn Glu Leu Arg Leu Thr Arg
 610 615 620
 Asp Ala Leu Glu Pro Cys Thr Val Gly His Arg Arg Tyr Phe Ile Phe
 625 630 635 640
 Gly Gly Gly Tyr Val Tyr Phe Glu Glu Tyr Ala Tyr Ser His Gln Leu
 645 650 655
 Ser Arg Ala Asp Val Thr Thr Val Ser Thr Phe Ile Asp Leu Asn Ile
 660 665 670
 Thr Met Leu Glu Asp His Glu Phe Val Pro Leu Glu Val Tyr Thr Arg
 675 680 685
 His Glu Ile Lys Asp Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Thr Glu Val Gln Arg
 690 695 700
 Arg Asn Gln Leu His Asp Leu Arg Phe Ala Asp Ile Asp Thr Val Ile
 705 710 715 720
 Arg Ala Asp Ala Asn Ala Ala Met Phe Ala Gly Leu Cys Ala Phe Phe

10

20

30

40

725 730 735
 Glu Gly Met Gly Asp Leu Gly Arg Ala Val Gly Lys Val Val Met Gly
 740 745 750
 Val Val Gly Gly Val Val Ser Ala Val Ser Gly Val Ser Ser Phe Met
 755 760 765
 Ser Asn Pro Phe Gly Ala Leu Ala Val Gly Leu Leu Val Leu Ala Gly
 770 775 780
 Leu Val Ala Ala Phe Phe Ala Phe Arg Tyr Val Leu Gln Leu Gln Arg
 785 790 795 800
 Asn Pro Met Lys Ala Leu Tyr Pro Leu Thr Thr Lys Glu Leu Lys Thr
 805 810 815
 Ser Asp Pro Gly Gly Val Gly Gly Glu Gly Glu Glu Gly Ala Glu Gly
 820 825 830
 Gly Gly Phe Asp Glu Ala Lys Leu Ala Glu Ala Arg Glu Met Ile Arg
 835 840 845
 Tyr Met Ala Leu Val Ser Ala Met Glu Arg Thr Glu His Lys Ala Arg
 850 855 860
 Lys Lys Gly Thr Ser Ala Leu Leu Ser Ser Lys Val Thr Asn Met Val
 865 870 875 880
 Leu Arg Lys Arg Asn Lys Ala Arg Tyr Ser Pro Leu His Asn Glu Asp
 885 890 895
 Glu Ala Gly Asp Glu Asp Glu Leu
 900

<210> 19
 <211> 443
 <212> DNA
 <213> Herpes simplex virus

<400> 19
 ccctctccca cacggtcggt gcccccata tctgtttcat catcgteccg gttgcgttgc 60
 gctttccggc cctcccgcac ccccggttc cgggtgtctcg cggcccggcg ccatgatcac 120
 ggattgtttc gaagcagaca tcgcatccc ctcgggtatc tcgcgcccgc atgcgcgggc 180
 gctgcagcgg tcgcagggtc gagtggcttt tctgccgacc atccgcccgc agctggcgct 240
 cgcggacgtg gcgcacgaat cgttcgtctc cggaggagtt agtcccgcaca cgttgggggt 300
 gttgctggcg taccgcaggc gcttcccgc ggtaatcacg cgggtgctgc ccacgcgaat 360
 cgtgcctgc cccgtggacc tggggctcac gcacgcggc accgtcaatc tccgcaacac 420
 ctccccgcgc gacctctgca acg 443

<210> 20
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 20
 Pro Leu Pro His Gly Arg Cys Pro Pro Ser Leu Phe His His Arg Pro
 1 5 10 15
 Gly Cys Val Ala Leu Ser Gly Pro Pro Ala Pro Pro Arg Ser Gly Val
 20 25 30
 Ser Arg Pro Gly Ala
 35

<210> 21
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 21

10

20

30

40

Pro Leu Pro His Gly Arg Cys Pro Pro Ser Leu Phe His His Arg Pro
 1 5 10 15
 Gly Cys Val Ala Leu Ser Gly Pro Pro Ala Pro Pro Arg Ser Gly Val
 20 25 30
 Ser Arg Pro Gly Ala Met Ile Thr Asp Cys Phe Glu Ala Asp Ile Ala
 35 40 45
 Ile Pro Ser Gly Ile Ser Arg Pro Asp Ala Ala Ala Leu Gln Arg Cys
 50 55 60
 Glu Gly Arg Val Val Phe Leu Pro Thr Ile Arg Arg Gln Leu Ala Leu
 65 70 75 80
 Ala Asp Val Ala His Glu Ser Phe Val Ser Gly Gly Val Ser Pro Asp
 85 90 95
 Thr Leu Gly Leu Leu Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Phe Pro Ala Val Ile
 100 105 110
 Thr Arg Val Leu Pro Thr Arg Ile Val Ala Cys Pro Val Asp Leu Gly
 115 120 125
 Leu Thr His Ala Gly Thr Val Asn Leu Arg Asn Thr Ser Pro Val Asp
 130 135 140
 Leu Cys Asn
 145

<210> 22
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

10

<400> 22
 Met Ile Thr Asp Cys Phe Glu Ala Asp Ile Ala Ile Pro Ser Gly Ile
 1 5 10 15
 Ser Arg Pro Asp Ala Ala Ala Leu Gln Arg Cys Glu Gly Arg Val Val
 20 25 30
 Phe Leu Pro Thr Ile Arg Arg Gln Leu Ala Leu Ala Asp Val Ala His
 35 40 45
 Glu Ser Phe Val Ser Gly Gly Val Ser Pro Asp Thr Leu Gly Leu Leu
 50 55 60
 Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Phe Pro Ala Val Ile Thr Arg Val Leu Pro
 65 70 75 80
 Thr Arg Ile Val Ala Cys Pro Val Asp Leu Gly Leu Thr His Ala Gly
 85 90 95
 Thr Val Asn Leu Arg Asn Thr Ser Pro Val Asp Leu Cys Asn
 100 105 110

20

<210> 23
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

30

<400> 23
 Met Ile Thr Asp Cys Phe Glu Ala Asp Ile Ala Ile Pro Ser Gly Ile
 1 5 10 15
 Ser Arg Pro Asp Ala Ala Ala Leu Gln Arg Cys Glu Gly Arg Val Val
 20 25 30
 Phe Leu Pro Thr Ile Arg Arg Gln Leu Ala Leu Ala Asp Val Ala His
 35 40 45
 Glu Ser Phe Val Ser Gly Gly Val Ser Pro Asp Thr Leu Gly Leu Leu
 50 55 60
 Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Phe Pro Ala Val Ile Thr Arg Val Leu Pro
 65 70 75 80

40

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

10

<210> 24
 <211> 502
 <212> DNA
 <213> Herpes simplex virus

<400> 24
 actgttgtag gggggaaaac acagtccgg gaaggcggtt attgcggaga gaggggggaa 60
 agaaagagaa acaaaagaaa cggcaagaaa gactcaagac gtgcgcgtga tcggaaaaaa 120
 ggccgggggg atcccggtcg ggcccgccag gtaaatggcc atgatgaccg cgaccatgag 180
 gtcgtccgcg gcaccgttgc gttttccgga gtacatgcgg acgtcgggtg tgggagagac 240
 ggtttcgatg aggttgttga gctgctcgga cagatactcg accgggtcgg tctgcaggcg 300
 caccgtcacg gagacgagct cctgggacgc catgacgccc ccggagttga actttttgat 360
 aaagtattcg aaggcgggcg tcttctgttt gttgagcaga aagaaggggt acaataccgc 420
 gccgcggggc ggctcgcagt gatagaagag gagctcgggc cccgggccgt tggcccccgc 480
 cgaggccagg atgcggtgca tc 502

30

<210> 25
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 25
 Met His Arg Ile Leu Ala Ser Ala Gly Ala Asn Gly Pro Gly Pro Glu
 1 5 10 15
 Leu Leu Phe Tyr His Cys Glu Pro Pro Gly Gly Ala Val Leu Tyr Pro
 20 25 30
 Phe Phe Leu Leu Asn Lys Gln Lys Thr Pro Ala Phe Glu Tyr Phe Ile

40

```

      35      40      45
Lys Lys Phe Asn Ser Gly Gly Val Met Ala Ser Gln Glu Leu Val Ser
  50      55      60
Val Thr Val Arg Leu Gln Thr Asp Pro Val Glu Tyr Leu Ser Glu Gln
  65      70      75      80
Leu Asn Asn Leu Ile Glu Thr Val Ser Pro Asn Thr Asp Val Arg Met
      85      90      95
Tyr Ser Gly Lys Arg Asn Gly Ala Ala Asp Asp Leu Met Val Ala Val
      100      105      110
Ile Met Ala Ile Tyr Leu Ala Ala Pro Thr Gly Ile Pro Pro Ala Phe
      115      120      125
Phe Pro Ile Thr Arg Thr Ser
      130      135

```

<210> 26

<211> 734

<212> PRT

<213> Herpes simplex virus

<400> 26

```

Met Phe Gly Gln Gln Leu Ala Ser Asp Val Gln Gln Tyr Leu Glu Arg
  1      5      10      15
Leu Glu Lys Gln Arg Gln Gln Lys Val Gly Val Asp Glu Ala Ser Ala
      20      25      30
Gly Leu Thr Leu Gly Gly Asp Ala Leu Arg Val Pro Phe Leu Asp Phe
      35      40      45
Ala Thr Ala Thr Pro Lys Arg His Gln Thr Val Val Pro Gly Val Gly
      50      55      60
Thr Leu His Asp Cys Cys Glu His Ser Pro Leu Phe Ser Ala Val Ala
      65      70      75      80
Arg Arg Leu Leu Phe Asn Ser Leu Val Pro Ala Gln Leu Arg Gly Arg
      85      90      95
Asp Phe Gly Gly Asp His Thr Ala Lys Leu Glu Phe Leu Ala Pro Glu
      100      105      110
Leu Val Arg Ala Val Ala Arg Leu Arg Phe Arg Glu Cys Ala Pro Glu
      115      120      125
Asp Ala Val Pro Gln Arg Asn Ala Tyr Tyr Ser Val Leu Asn Thr Phe
      130      135      140
Gln Ala Leu His Arg Ser Glu Ala Phe Arg Gln Leu Val His Phe Val
      145      150      155      160
Arg Asp Phe Ala Gln Leu Leu Lys Thr Ser Phe Arg Ala Ser Ser Leu
      165      170      175
Ala Glu Thr Thr Gly Pro Pro Lys Lys Arg Ala Lys Val Asp Val Ala
      180      185      190
Thr His Gly Gln Thr Tyr Gly Thr Leu Glu Leu Phe Gln Lys Met Ile
      195      200      205
Leu Met His Ala Thr Tyr Phe Leu Ala Ala Val Leu Leu Gly Asp His
      210      215      220
Ala Glu Gln Val Asn Thr Phe Leu Arg Leu Val Phe Glu Ile Pro Leu
      225      230      235      240
Phe Ser Asp Thr Ala Val Arg His Phe Arg Gln Arg Ala Thr Val Phe
      245      250      255
Leu Val Pro Arg Arg His Gly Lys Thr Trp Phe Leu Val Pro Leu Ile
      260      265      270
Ala Leu Ser Leu Ala Ser Phe Arg Gly Ile Lys Ile Gly Tyr Thr Ala
      275      280      285
His Ile Arg Lys Ala Thr Glu Pro Val Phe Asp Glu Ile Asp Ala Cys
      290      295      300

```

10

20

30

40

Leu Arg Gly Trp Phe Gly Ser Ser Arg Val Asp His Val Lys Gly Glu
 305 310 315 320
 Thr Ile Ser Phe Ser Phe Pro Asp Gly Ser Arg Ser Thr Ile Val Phe
 325 330 335
 Ala Ser Ser His Asn Thr Asn Gly Ile Arg Gly Gln Asp Phe Asn Leu
 340 345 350
 Leu Phe Val Asp Glu Ala Asn Phe Ile Arg Pro Asp Ala Val Gln Thr
 355 360 365
 Ile Met Gly Phe Leu Asn Gln Ala Asn Cys Lys Ile Ile Phe Val Ser
 370 375 380
 Ser Thr Asn Thr Gly Lys Ala Ser Thr Ser Phe Leu Tyr Asn Leu Arg
 385 390 395 400
 Gly Ala Ala Asp Glu Leu Leu Asn Val Val Thr Tyr Ile Cys Asp Asp
 405 410 415
 His Met Pro Arg Val Val Thr His Thr Asn Ala Thr Ala Cys Ser Cys
 420 425 430
 Tyr Ile Leu Asn Lys Pro Val Phe Ile Thr Met Asp Gly Ala Val Arg
 435 440 445
 Arg Thr Ala Asp Leu Phe Leu Pro Asp Ser Phe Met Gln Glu Ile Ile
 450 455 460
 Gly Gly Gln Ala Arg Glu Thr Gly Asp Asp Arg Pro Val Leu Thr Lys
 465 470 475 480
 Ser Ala Gly Glu Arg Phe Leu Leu Tyr Arg Pro Ser Thr Thr Thr Asn
 485 490 495
 Ser Gly Leu Met Ala Pro Glu Leu Tyr Val Tyr Val Asp Pro Ala Phe
 500 505 510
 Thr Ala Asn Thr Arg Ala Ser Gly Thr Gly Ile Ala Val Val Gly Arg
 515 520 525
 Tyr Arg Asp Asp Phe Ile Ile Phe Ala Leu Glu His Phe Phe Leu Arg
 530 535 540
 Ala Leu Thr Gly Ser Ala Pro Ala Asp Ile Ala Arg Cys Val Val His
 545 550 555 560
 Ser Leu Ala Gln Val Leu Ala Leu His Pro Gly Ala Phe Arg Ser Val
 565 570 575
 Arg Val Ala Val Glu Gly Asn Ser Ser Gln Asp Ser Ala Val Ala Ile
 580 585 590
 Ala Thr His Val His Thr Glu Met His Arg Ile Leu Ala Ser Ala Gly
 595 600 605
 Ala Asn Gly Pro Gly Pro Glu Leu Leu Phe Tyr His Cys Glu Pro Pro
 610 615 620
 Gly Gly Ala Val Leu Tyr Pro Phe Phe Leu Leu Asn Lys Gln Lys Thr
 625 630 635 640
 Pro Ala Phe Glu Tyr Phe Ile Lys Lys Phe Asn Ser Gly Gly Val Met
 645 650 655
 Ala Ser Gln Glu Leu Val Ser Val Thr Val Arg Leu Gln Thr Asp Pro
 660 665 670
 Val Glu Tyr Leu Ser Glu Gln Leu Asn Asn Leu Ile Glu Thr Val Ser
 675 680 685
 Pro Asn Thr Asp Val Arg Met Tyr Ser Gly Lys Arg Asn Gly Ala Ala
 690 695 700
 Asp Asp Leu Met Val Ala Val Ile Met Ala Ile Tyr Leu Ala Ala Pro
 705 710 715 720
 Thr Gly Ile Pro Pro Ala Phe Phe Pro Ile Thr Arg Thr Ser
 725 730

<210> 27
 <211> 15
 <212> PRT

10

20

30

40

<213> HSV-2

<400> 27

Gly Arg Val Tyr Glu Glu Ile Pro Trp Val Arg Val Tyr Glu Asn
5 10 15

<210> 28

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV-2

<400> 28

Tyr Glu Asn Ile Cys Leu Arg Arg Gln Asp Ala Gly Gly Ala Ala
5 10 15

10

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV-2

<400> 29

Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp
5 10 15

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV-2

20

<400> 30

Tyr Ile Glu Ala Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly Gly Ser Ala
5 10 15

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV-2

<400> 31

Thr Asn Ala Leu Ala Asn Asp Gly Pro Thr Asn Val Ala Ala Leu
5 10 15

30

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV-2

<400> 32

Arg Val Leu Pro Thr Arg Ile Val Ala Cys Pro Val Asp Leu Gly
5 10 15

<210> 33

40

```
<211> 15
<212> PRT
<213> HSV-2
```

<400> 33
 Thr Arg Ile Val Ala Cys Pro Val Asp Leu Gly Leu Thr His Ala
 5 10 15

<210>	34
<211>	661
<212>	DNA
<213>	HSV-2

[illegible]

<210>	35
<211>	2481
<212>	DNA
<213>	HSV-2

<400>	35						
atggaacccc	gggcccggcac	gagctccccg	gcggaaccccg	gccccgagcg	gcgcgcgcgg	60	
cagacccccc	gcacgcgacgc	cgccgcgcccg	cacgcctggg	ggatgctcaa	cgacatgcag	120	
tggctgccca	gcagcgcactc	ggaggaggag	accgaggtgg	gaattcttga	cgacgcacct	180	
ccacgcgact	ccacctccga	ggcggcgcgc	acggacaacgg	agatgttcga	ggcggggcctg	240	
atggaacgcg	ccacgcocccc	ggccgcggccc	ccggcccgagc	gcacggggcag	ccccacgcgc	300	
gcccgaacgcg	agggatccctg	tgggggtggg	cccgctgggtg	aggaggaaagc	ggaagcggga	360	
ggggggggcg	acgtgtgtgc	cgttgtcacg	gacgagatcg	ccccgcocct	gcctgtccag	420	
agttttccct	gcctgcaccc	cttctgcate	ccgtgcataga	agacctggat	tccgttgctgc	480	
aacacgtgtc	ccctgtgcaa	caccccggtg	gcgtacctga	tagtgggcgt	gaccgcacgc	540	
gggtcgttca	gcacacatccc	gatagtgaac	gacccccgga	cccgccttga	ggccgagggcg	600	
gcctgtcggg	cccgacaacgc	cgtggacctt	atatggacgg	gcaccccgcg	gaacggcccc	660	
cgctccctgt	cgctgggggg	acacacggtc	cgcgccctgt	gccccacccc	cccgtggccc	720	
ggcacggagc	acgaggacga	tgcacctggc	gacggtgtgg	actacgtccc	gcccgccccc	780	
cgaagagcgc	cccggcgcgc	gggcggcggt	gcggggggcga	cccgcggaac	ctcccagccc	840	
gcgcggaccc	gaccggcgcc	ccctggcgcc	cccggaagca	gcagcagcgg	cggcgccccc	900	
ttgcggcgcg	gggtgggata	tgggtctggg	ggcgccctcg	ccgtgcgcgg	cgtcgtgcgc	960	
agagtggcct	ctctctcccc	tgcggcccgcc	ggggggcgcg	cgcaggcgcg	gcgggtgggc	1020	
gaagaacgcg	cggcgccggga	gggcgaagag	cccccccgga	gacagccccc	cgcggccagc	1080	
gagcccccca	tagtcatcag	cgactctccc	ccgcgctctc	cgcgcgcgcc	cgcggggccc	1140	
gggcgcgctc	cctttgtctc	ctctctctcc	gcacaggtgt	cctcgggccc	cgggggggga	1200	
ggtatgccac	agtctgtggg	gcgcgcgcgc	cgcccccgcg	cggccgtcgc	cccgcgcgtc	1260	
gcgagtcgcg	cccgccgcgc	cgccgccccc	gtggtgtctc	cgagcgcgga	cgcggccggg	1320	
cccgcgccgc	cgcgcgctgc	ggttgaacgc	cacccgcgcg	cccggtcgcg	catgacccag	1380	
gctcagacgc	acacccaagc	acagagctcg	ggccgggcag	gcgcgaccca	cgcgcgcggg	1440	

```

tcgggaggggc cggggcgcgga gggaggagccc ggggtccccc ggggacccaa ccccccggt 1500
gcgcgcccccc acgcgcgcgga gggggcgggcg gccgcgcccc ggaagaggcg cgggtcggac 1560
tcgggcccccg cggcctcgtc ctccgcctct tctccgcgcg ccccgcgctc gccctcggc 1620
ccccaggggg tgggggccaa gaggggcgcg ccgcgcggg ccccggaetc ggactcgggc 1680
gacgcgcggcg acgggcccgt cgcgcggcg tccgcggcg ccgcgcccc gtccggcgtct 1740
cgtcgtccc aggcgcgggt cgcgcgcgc tctctctct ccgcctctc ctctccggc 1800
tctctctct ccgcctctc ctctccggc tctctctct ccgcctctc ctctccggc 1860
tctctctct ccgcctctc ctctccggc ggggctgggt ggagcgtcg gtccgcgtc 1920
ggcgtcggg agagacgaga aacctccctc ggcccccgcg ctgctcgcc ccgggggcgc 1980
aggaagtgtg ccaggaagac gcgccacgcg gaggcgggcc ccgagcccg ggcccgcgc 2040
ccggcgcccg gccacacgcg ctacctgcc atcgcgggg tctcgagcgt cgtggccctg 2100
gcgccttacg tgaacaagac ggtcacggg gactgcctgc ccgtcctga catggagac 2160
ggccacatag gggcctacgt ggtcctcgt gaccagacgg ggaacgtgg ggacctcgt 2220
cgggcgcggg ccccgcggtg gacgcgcgc acctgctcc ccgagcacgc gcgcaactgc 2280
gtgaggcccc ccgactaccc gacgcgcgc gcgtcggagt ggaacagcct ctggatgac 2340
ccggtgggca acatgctct tgaccagggc acctggttg gcgcgctga ctccacggc 2400
ctccggtcgc gccacccgtg gtctcgggag caggcgcgcg ccgcgcggc cggcgacgc 2460
ccgcgcggcc acggggagta g 2481

```

<210> 36
 <211> 1603
 <212> DNA
 <213> HSV-2

```

<400> 36
cgcccgagg gctgtccgc atcgatatca cgagcccat gaagccctc ccgtatcgcg 60
cgcgcacgag cgcggcgctc caccggaac ccagcccgcc cgtcgtccag acccccacg 120
gccacgtcga ggcgcagcg gagaggta cgtaccgacc cggagtcctg agcaggcccc 180
tgccggccag ccagggtcac gatcgctgt gcagatgcgc gatgctcagg ttcgtcgtcg 240
gatgcctcgg tgtcccgcg ggcggcccc gggcgcgcg gttgcgtcgg ccgtccgggt 300
gcctctcgtt cgcgcgcgc tctcccgcg ggaacgtaag cccctcggcg tccgcgcgc 360
cgcgaaatgtt acccaggccc gggaaccgaa cagcgcgag gcgcgggggt tgtgcgacg 420
tcccttgagc tgggtcacct cggcggggg accggacgtg ggccccgcct cggggagctc 480
gggcaggctc cgtttccgag gccggccgag cagataggtc tttgggatgt aaagcagctg 540
cccgggtcc cgaggaaact cggccgtggt gaccaacacg aaacaaaagc gctcggcgta 600
ccaccgaagc atgggcaagg atgcgtagt caggttgagt tgcgggggg gcgccaagcg 660
tcgcgcgtgg ggtcgtcgt cgtcgggggt tgttgggcaa ccacagacgc ccggtgtttt 720
gtcgcgcgag taogtgcgg ccaaccccag accgtgcaaa aaccacgggt cgatttgctc 780
cgtccagtac gtgtcatgac cccgggcaac gccaccagg acccccatca ccaccacag 840
accggggccc atggtcgtcc gtcccggtc ccagtcgcga gatgggggg ggtgtcgtg 900
ccacgcgcgc aaagaggctc cgcacctcgg aggtatcgg aggcctttg ttgcgtaag 960
cgccggccaa aggatgggtt ggggtgagg taaaagcaca aaggagtag cagaccgaa 1020
acaaggacgg atcgcccgcc tccgtttttc ggtgggtgc tgatacggg ccagccctgg 1080
ccccgaaccc ccgcgcttat ggaacaccca cagacaaca atgcctttta ttctgttct 1140
ttattgcgt catcgccgg aggccttcgc ttccggcttc cgtgtttgaa ctaaactcc 1200
cccacctcgc gggcaaacgt gcgcgcagg tccgtatct cggcgatgga ccggcggtt 1260
gtgacgcggg ttgggatcat cccggcggt aggcgcaaca gggcgtctc acaccgacg 1320
ggcgactgat cgtaatccag gacaaataga tgcacggaa ggagcggtc ggccaagacg 1380
tccaagaccc aggcaaaaat gtggtacaag tccccgttg gggccagcag ctccggaaacg 1440
cggaacaggg caaacagcgt gtctcgtat cggggcagag accccgcgc gtctcgggg 1500
tcggggcgcg ggtcgcgcg ggcgacccc gtacgcggc ccagtcctc ccgcaacctc 1560
ccgcgcgcgt gcaggtaacc caccgtgtt gcgagtagat cgt 1603

```

<210> 37
 <211> 1131
 <212> DNA
 <213> HSV-2

10

20

30

40

<400> 37

```

atggccttctc acgcccggcca acagcacgcg cctgcgttcc gtcaggctgc tcgtgcgagc 60
gggcctaccg acggcccgcc ggcttcccgt cctagccatc gccagggggc ctccggagcc 120
cgccgggata cgagctgctc cagctgctg cgggtttata tagacggacc ccacggggtg 180
gggaagacca ccacctccgc gcagctgatg gagccctgg gccgcgcga caatatcgtc 240
tacgtccccg agccgatgac ttactggcag gtgctggggg cctccgagac cctgaagAAC 300
atctacaaca cgagcacccg tctggaccgc gccgagatat cggccgggga ggccggcgtg 360
gtaatgacca gcgccagat aacaatgagc agcccttatg cggcgacgga cgcggttttg 420
gctcctcata tcggggggga ggctgtgggc ccgcaagccc cggcccccgc cctcaccctt 480
gttttcgacc ggaccctat cgcctccctg ctgtgctacc cggccgcgcg gtacctcatg 540
ggaagcatga cccccaggc cgtgttggcg ttctgtggcc toatgcccc gaaccgcgcc 600
ggcacgaacc tggctcctgg tgctcttccg gagccgaac acgcgcacc cctggccaga 660
cgccaacgcc cggcgagcgc gcttgacctg gccatgctgt ccgccattcg ccgtgtctac 720
gatctactcg ccaacaaggc gcgttacctg cagcgcggcg ggaggtggcg ggaggaactg 780
ggccggctga cgggggtgcg cgcggcgacc ccgcgcccgc accccgagga cggcgccggg 840
tctctgcccc gcctcgagga cagctgtttt gccctgttcc gcgttccga gctgctggcc 900
cccaacgggg acttgtacca cttttttgcc tgggtcttgg acgtcttggc cgaccgcctc 960
cttcgatgc atctatttgt cctggattac gatcagtcgc ccgtcgggtg tcgagacgcc 1020
ctgttgccgc tcaccgcgg gatgatccca accgcgctca caaccgcgg gtccatcgcc 1080
gagatacgcg acctggcgcg cagctttgcc cgcgagggtg ggggagtta g 1131

```

<210> 38

<211> 2517

<212> DNA

<213> HSV-2

<400> 38

```

atgggccccg gtctgtgggt ggtgatgggg gtctctgggt gcgttgccgg gggccatgac 60
acgtactgga cggagcaaat cgaccctgg tttttgcac gtctgggggt ggcccgacg 120
tactggcgcg acacaaacac cggcgctctg tggttgcccc acacccccga cgcacgcgac 180
ccccagcgcg gacgtttggc gcccccgggc gaactcaacc tgactacggc atccgtgccc 240
atgcttcggt ggtacgccga gcgcttttgt ttctgtttgg tcaccacggc cgagtttctc 300
cgggaacccg gccagctgct ttacatccca aagacctatc tgctcgcccg gcctcggaac 360
gcgagcctgc ccgagctccc cggaggggg gccacgtccc gtccccccgc cgaggtgacc 420
cagctcaagg gactgtcgca caaccccggc gcctccggcg tgttgccgtc cggggcctgg 480
gtaacattgc cggccgcgcc ggaccgcgag gggcttacgt tcccgcgggg agacgacggg 540
gcgaccgaga gccacccgca cggccgacgc aacgcgcgcg ccccgggggc gcccgcgggg 600
acaccgaggg atccgacgac gaacctgagc atcgcgctac tgcacaacgc atccgtgacc 660
tggctggccg ccaggggcct gctacggact ccgggtcggg acgtgtacct ctcccctcg 720
gcctcgacgt ggcccggtgg cgtctggacg accggcgggc tggcgttcgg gtgcgacgcc 780
gcgctcgtgc gcgcgcgata cgggaagggc ttcatggggc tegtgtatgc gatcggggac 840
agccctccgg ccgagatcat agtgggtgct cgggacaaga ccctcgctcg ggtcggaat 900
ccgaccgacg aaaaaccccc cgcggtgctc cccgggctcc cggccggccc cagggtatcg 960
gtctttgtcc tgggggcccc gacgcccgcc gacaacggct cggcgctgga cgcctcccg 1020
cgggtggccg gctaccccga ggagagcac aactacgccc agtatatgtc gggggcctat 1080
gcggagtttt tgggggagga cccgggctcc ggcaaggacg cgcgtccgtc cctgttcttg 1140
cgcctcgccg ggctgctcgc ctctgtgggg tttgcgttcc tcaacgcggc ccacgcccac 1200
gacgcgatte gcctctccga cctgctgggc tttttggccc actcgccgt gctggccggc 1260
ctggccgccc ggggagcagc gggctgcgcg gccgactcgg tgttcttgaa cgtgtccgtg 1320
ttggaccggc cggcccgcc cgcgctggag gcgcgcctcg ggcacttggg ggccgcgac 1380
ctcgagcgag agcagagcct ggtgggcac gcgctgggct atcagctggc gttcgtgttg 1440
gacagccccg cggcctatgg cgcggtggcc ccgagcgcg ccgcctgat cgacgcctg 1500
tacgcgaggt ttctcgccgg ccgcgcgcta accgccccga tggctccggc agcgtgttt 1560
tacgccacgg ccgtcctccg ggcccgcttc ctggcgggcg cgcctcggc cgagcagcgg 1620
gaacgcgccc gccggggcct cctcataacc acggccctgt gtacgtccga cgtcgccgcg 1680
gcgacccacg ccgatctccg ggccgcgcta gccaggaccg accaccagaa aaacctcttc 1740
tggctcccg accacttttc ccatgcgca gcttccctgc gcttcgatct cgcgagggg 1800
gggttcatcc tggacgcgct ggccatggcc acccgatccg acatcccgcc ggacgtcatg 1860

```

10

20

30

40

```

gcacaacaga ccgcggcgt ggccctcgtt ctcacgcgt gggcgcacta caacgccctg 1920
atccgcgcct tcgtcccgga ggccacccac cagtgtagcg gcccgtcgca caacgcggag 1980
ccccggatcc tcgtgcccat caccacacaac gccagctacg tcgtcaccca ccccccttg 2040
ccccgcggga tcggatacaa gcttacgggc gttgacgtcc gccgcccgct gtttatcacc 2100
tatctcacccg ccacctgcga agggcacgcg cgggagattg agccgaagcg gctgggtgcgc 2160
accgaaaacc ggcgcgacct cggcctcgtg ggggcgcgtt ttctgcgcta cccccggcc 2220
ggggaggtca tgcggtgct gctgggtggac acggatgcca cccaacagca gctggcccag 2280
gggcccgttg cgggcacccc gaacgtgttt tccagcgacg tgccgtccgt ggccctgttg 2340
ttgttcccca acggaactgt gattcatctg ctggcctttg acacgctgcc catcgccacc 2400
atcgcccccg gggtttctgc cgcgtccgcg ctgggggtcg ttatgattac cgcggccctg 2460
gcgggcatcc ttagggttgt ccgaacgtgc gtcccathtt tgtggagacg cgaataa 2517

```

<210> 39

<211> 376

<212> PRT

<213> HSV-2

10

<400> 39

```

Met Ala Ser His Ala Gly Gln Gln His Ala Pro Ala Phe Gly Gln Ala
                    5                      10                      15
Ala Arg Ala Ser Gly Pro Thr Asp Gly Arg Ala Ala Ser Arg Pro Ser
                    20                      25                      30
His Arg Gln Gly Ala Ser Gly Ala Arg Gly Asp Pro Glu Leu Pro Thr
                    35                      40                      45
Leu Leu Arg Val Tyr Ile Asp Gly Pro His Gly Val Gly Lys Thr Thr
                    50                      55                      60
Thr Ser Ala Gln Leu Met Glu Ala Leu Gly Pro Arg Asp Asn Ile Val
                    65                      70                      75                      80
Tyr Val Pro Glu Pro Met Thr Tyr Trp Gln Val Leu Gly Ala Ser Glu
                    85                      90                      95
Thr Leu Thr Asn Ile Tyr Asn Thr Gln His Arg Leu Asp Arg Gly Glu
                    100                     105                     110
Ile Ser Ala Gly Glu Ala Ala Val Val Met Thr Ser Ala Gln Ile Thr
                    115                     120                     125
Met Ser Thr Pro Tyr Ala Ala Thr Asp Ala Val Leu Ala Pro His Ile
                    130                     135                     140
Gly Gly Glu Ala Val Gly Pro Gln Ala Pro Pro Pro Ala Leu Thr Leu
145                      150                      155                      160
Val Phe Asp Arg His Pro Ile Ala Ser Leu Leu Cys Tyr Pro Ala Ala
                    165                     170                     175
Arg Tyr Leu Met Gly Ser Met Thr Pro Gln Ala Val Leu Ala Phe Val
                    180                     185                     190
Ala Leu Met Pro Pro Thr Ala Pro Gly Thr Asn Leu Val Leu Gly Val
                    195                     200                     205
Leu Pro Glu Ala Glu His Ala Asp Arg Leu Ala Arg Arg Gln Arg Pro
210                      215                      220
Gly Glu Arg Leu Asp Leu Ala Met Leu Ser Ala Ile Arg Arg Val Tyr
225                      230                      235                      240
Asp Leu Leu Ala Asn Thr Val Arg Tyr Leu Gln Arg Gly Gly Arg Trp
                    245                     250                     255
Arg Glu Asp Trp Gly Arg Leu Thr Gly Val Ala Ala Ala Thr Pro Arg
                    260                     265                     270
Pro Asp Pro Glu Asp Gly Ala Gly Ser Leu Pro Arg Ile Glu Asp Thr
                    275                     280                     285
Leu Phe Ala Leu Phe Arg Val Pro Glu Leu Leu Ala Pro Asn Gly Asp
290                      295                      300
Leu Tyr His Ile Phe Ala Trp Val Leu Asp Val Leu Ala Asp Arg Leu
305                      310                      315                      320

```

20

30

40

Leu Pro Met His Leu Phe Val Leu Asp Tyr Asp Gln Ser Pro Val Gly
 325 330 335
 Cys Arg Asp Ala Leu Leu Arg Leu Thr Ala Gly Met Ile Pro Thr Arg
 340 345 350
 Val Thr Thr Ala Gly Ser Ile Ala Glu Ile Arg Asp Leu Ala Arg Thr
 355 360 365
 Phe Ala Arg Glu Val Gly Gly Val
 370 375

<210> 40
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> HSV-2

10

<400> 40
 Asp Leu Leu Ala Asn Thr Val Arg Tyr Leu Gln Arg Gly Gly Arg Trp
 5 10 15
 Arg Glu Asp Trp Gly Arg Leu Thr Gly Val Ala Ala Ala Thr Pro Arg
 20 25 30
 Pro Asp Pro Glu Asp Gly Ala Gly Ser Leu Pro Arg Ile Glu Asp Thr
 35 40 45
 Leu Phe Ala Leu Phe Arg Val Pro Glu Leu Leu Ala Pro Asn Gly Asp
 50 55 60
 Leu Tyr His Ile Phe Ala Trp Val Leu Asp Val Leu Ala Asp Arg Leu
 65 70 75 80
 Leu Pro Met His Leu Phe Val Leu Asp Tyr Asp Gln Ser Pro Val Gly
 85 90 95
 Cys Arg Asp Ala Leu Leu Arg Leu Thr Ala Gly Met Ile Pro Thr Arg
 100 105 110
 Val Thr Thr Ala Gly Ser Ile Ala Glu Ile Arg Asp Leu Ala Arg Thr
 115 120 125
 Phe Ala Arg Glu Val Gly Gly Val
 130 135

20

<210> 41
 <211> 284
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 41
 Met Gly Pro Gly Leu Trp Val Val Met Gly Val Leu Val Gly Val Ala
 5 10 15
 Gly Gly His Asp Thr Tyr Trp Thr Glu Gln Ile Asp Pro Trp Phe Leu
 20 25 30
 His Gly Leu Gly Leu Ala Arg Thr Tyr Trp Arg Asp Thr Asn Thr Gly
 35 40 45
 Arg Leu Trp Leu Pro Asn Thr Pro Asp Ala Ser Asp Pro Gln Arg Gly
 50 55 60
 Arg Leu Ala Pro Pro Gly Glu Leu Asn Leu Thr Thr Ala Ser Val Pro
 65 70 75 80
 Met Leu Arg Trp Tyr Ala Glu Arg Phe Cys Phe Val Leu Val Thr Thr
 85 90 95
 Ala Glu Phe Pro Arg Asp Pro Gly Gln Leu Leu Tyr Ile Pro Lys Thr
 100 105 110
 Tyr Leu Leu Gly Arg Pro Arg Asn Ala Ser Leu Pro Glu Leu Pro Glu
 115 120 125
 Ala Gly Pro Thr Ser Arg Pro Pro Ala Glu Val Thr Gln Leu Lys Gly

30

40

130 135 140
 Leu Ser His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Leu Leu Arg Ser Arg Ala Trp
 145 150 155 160
 Val Thr Phe Ala Ala Pro Asp Arg Glu Gly Leu Thr Phe Pro Arg
 165 170 175
 Gly Asp Asp Gly Ala Thr Glu Arg His Pro Asp Gly Arg Arg Asn Ala
 180 185 190
 Pro Pro Pro Gly Pro Pro Ala Gly Thr Pro Arg His Pro Thr Thr Asn
 195 200 205
 Leu Ser Ile Ala His Leu His Asn Ala Ser Val Thr Trp Leu Ala Ala
 210 215 220
 Arg Gly Leu Leu Arg Thr Pro Gly Arg Tyr Val Tyr Leu Ser Pro Ser
 225 230 235 240
 Ala Ser Thr Trp Pro Val Gly Val Trp Thr Thr Gly Gly Leu Ala Phe
 245 250 255
 Gly Cys Asp Ala Ala Leu Val Arg Ala Arg Tyr Gly Lys Gly Phe Met
 260 265 270
 Gly Leu Val Ile Ser Met Arg Asp Ser Pro Pro Ala
 275 280

<210> 42
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 42
 Ser Leu Pro Arg Ile Glu Asp Thr Leu Phe Ala Leu Phe Arg Val
 5 10 15

<210> 43
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 43
 Gly Ser Ile Ala Glu Ile Arg Asp Leu Ala Arg Thr Phe Ala Arg
 5 10 15

<210> 44
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 44
 Glu Ile Arg Asp Leu Ala Arg Thr Phe Ala Arg Glu Val Gly Gly Val
 5 10 15

<210> 45
 <211> 838
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 45
 Met Gly Pro Gly Leu Trp Val Val Met Gly Val Leu Val Gly Val Ala
 5 10 15
 Gly Gly His Asp Thr Tyr Trp Thr Glu Gln Ile Asp Pro Trp Phe Leu

10

20

30

40

40

```

      485      490      495
Ile Asp Ala Leu Tyr Ala Glu Phe Leu Gly Gly Arg Ala Leu Thr Ala
      500      505      510
Pro Met Val Arg Arg Ala Leu Phe Tyr Ala Thr Ala Val Leu Arg Ala
      515      520      525
Pro Phe Leu Ala Gly Ala Pro Ser Ala Glu Gln Arg Glu Arg Ala Arg
      530      535      540
Arg Gly Leu Leu Ile Thr Thr Ala Leu Cys Thr Ser Asp Val Ala Ala
545      550      555      560
Ala Thr His Ala Asp Leu Arg Ala Ala Leu Ala Arg Thr Asp His Gln
      565      570      575
Lys Asn Leu Phe Trp Leu Pro Asp His Phe Ser Pro Cys Ala Ala Ser
      580      585      590
Leu Arg Phe Asp Leu Ala Glu Gly Gly Phe Ile Leu Asp Ala Leu Ala
      595      600      605
Met Ala Thr Arg Ser Asp Ile Pro Ala Asp Val Met Ala Gln Gln Thr
      610      615      620
Arg Gly Val Ala Ser Val Leu Thr Arg Trp Ala His Tyr Asn Ala Leu
625      630      635      640
Ile Arg Ala Phe Val Pro Glu Ala Thr His Gln Cys Ser Gly Pro Ser
      645      650      655
His Asn Ala Glu Pro Arg Ile Leu Val Pro Ile Thr His Asn Ala Ser
      660      665      670
Tyr Val Val Thr His Thr Pro Leu Pro Arg Gly Ile Gly Tyr Lys Leu
      675      680      685
Thr Gly Val Asp Val Arg Arg Pro Leu Phe Ile Thr Tyr Leu Thr Ala
      690      695      700
Thr Cys Glu Gly His Ala Arg Glu Ile Glu Pro Lys Arg Leu Val Arg
705      710      715      720
Thr Glu Asn Arg Arg Asp Leu Gly Leu Val Gly Ala Val Phe Leu Arg
      725      730      735
Tyr Thr Pro Ala Gly Glu Val Met Ser Val Leu Leu Val Asp Thr Asp
      740      745      750
Ala Thr Gln Gln Gln Leu Ala Gln Gly Pro Val Ala Gly Thr Pro Asn
      755      760      765
Val Phe Ser Ser Asp Val Pro Ser Val Ala Leu Leu Leu Phe Pro Asn
      770      775      780
Gly Thr Val Ile His Leu Leu Ala Phe Asp Thr Leu Pro Ile Ala Thr
785      790      795      800
Ile Ala Pro Gly Phe Leu Ala Ala Ser Ala Leu Gly Val Val Met Ile
      805      810      815
Thr Ala Ala Leu Ala Gly Ile Leu Arg Val Val Arg Thr Cys Val Pro
      820      825      830
Phe Leu Trp Arg Arg Glu
      835

```

10

20

30

```

<210> 46
<211> 215
<212> PRT
<213> HSV-2

```

```

<400> 46
Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ala Ser Ser
      5      10      15
Ser Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ser Val Ala Ser Ala Ser Gly Ala Gly
      20      25      30
Glu Arg Arg Glu Thr Ser Leu Gly Pro Arg Ala Ala Ala Pro Arg Gly
      35      40      45

```

40

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

<210> 47
 <211> 826
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 47
 Met Glu Pro Arg Pro Gly Thr Ser Ser Arg Ala Asp Pro Gly Pro Glu
 5 10 15
 Arg Pro Pro Arg Gln Thr Pro Gly Thr Gln Pro Ala Ala Pro His Ala
 20 25 30
 Trp Gly Met Leu Asn Asp Met Gln Trp Leu Ala Ser Ser Asp Ser Glu
 35 40 45
 Glu Glu Thr Glu Val Gly Ile Ser Asp Asp Asp Leu His Arg Asp Ser
 50 55 60
 Thr Ser Glu Ala Gly Ser Thr Asp Thr Glu Met Phe Glu Ala Gly Leu
 65 70 75 80
 Met Asp Ala Ala Thr Pro Pro Ala Arg Pro Pro Ala Glu Arg Gln Gly
 85 90 95
 Ser Pro Thr Pro Ala Asp Ala Gln Gly Ser Cys Gly Gly Gly Pro Val
 100 105 110
 Gly Glu Glu Glu Ala Glu Ala Gly Gly Gly Asp Val Cys Ala Val
 115 120 125
 Cys Thr Asp Glu Ile Ala Pro Pro Leu Arg Cys Gln Ser Phe Pro Cys
 130 135 140
 Leu His Pro Phe Cys Ile Pro Cys Met Lys Thr Trp Ile Pro Leu Arg
 145 150 155 160
 Asn Thr Cys Pro Leu Cys Asn Thr Pro Val Ala Tyr Leu Ile Val Gly
 165 170 175
 Val Thr Ala Ser Gly Ser Phe Ser Thr Ile Pro Ile Val Asn Asp Pro
 180 185 190
 Arg Thr Arg Val Glu Ala Glu Ala Val Arg Ala Gly Thr Ala Val
 195 200 205
 Asp Phe Ile Trp Thr Gly Asn Pro Arg Thr Ala Pro Arg Ser Leu Ser
 210 215 220

10

20

30

40

Leu Gly Gly His Thr Val Arg Ala Leu Ser Pro Thr Pro Pro Trp Pro
 225 230 235 240
 Gly Thr Asp Asp Glu Asp Asp Asp Leu Ala Asp Gly Val Asp Tyr Val
 245 250 255
 Pro Pro Ala Pro Arg Arg Ala Pro Arg Arg Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 260 265 270
 Ala Thr Arg Gly Thr Ser Gln Pro Ala Ala Thr Arg Pro Ala Pro Pro
 275 280 285
 Gly Ala Pro Arg Ser Ser Ser Ser Gly Gly Ala Pro Leu Arg Ala Gly
 290 295 300
 Val Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ala Val Ala Ala Val Val Pro
 305 310 315 320
 Arg Val Ala Ser Leu Pro Pro Ala Ala Gly Gly Arg Ala Gln Ala
 325 330 335
 Arg Arg Val Gly Glu Asp Ala Ala Ala Ala Glu Gly Arg Thr Pro Pro
 340 345 350

 Ala Arg Gln Pro Arg Ala Ala Gln Glu Pro Pro Ile Val Ile Ser Asp
 355 360 365
 Ser Pro Pro Pro Ser Pro Arg Arg Pro Ala Gly Pro Gly Pro Leu Ser
 370 375 380
 Phe Val Ser Ser Ser Ser Ala Gln Val Ser Ser Gly Pro Gly Gly Gly
 385 390 395 400
 Gly Leu Pro Gln Ser Ser Gly Arg Ala Ala Arg Pro Arg Ala Ala Val
 405 410 415
 Ala Pro Arg Val Arg Ser Pro Pro Arg Ala Ala Ala Ala Pro Val Val
 420 425 430
 Ser Ala Ser Ala Asp Ala Ala Gly Pro Ala Pro Pro Ala Val Pro Val
 435 440 445
 Asp Ala His Arg Ala Pro Arg Ser Arg Met Thr Gln Ala Gln Thr Asp
 450 455 460
 Thr Gln Ala Gln Ser Leu Gly Arg Ala Gly Ala Thr Asp Ala Arg Gly
 465 470 475 480
 Ser Gly Gly Pro Gly Ala Glu Gly Gly Pro Gly Val Pro Arg Gly Thr
 485 490 495
 Asn Thr Pro Gly Ala Ala Pro His Ala Ala Glu Gly Ala Ala Ala Arg
 500 505 510
 Pro Arg Lys Arg Arg Gly Ser Asp Ser Gly Pro Ala Ala Ser Ser Ser
 515 520 525
 Ala Ser Ser Ser Ala Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Gln Gly Val
 530 535 540
 Gly Ala Lys Arg Ala Ala Pro Arg Arg Ala Pro Asp Ser Asp Ser Gly
 545 550 555 560
 Asp Arg Gly His Gly Pro Leu Ala Pro Ala Ser Ala Gly Ala Ala Pro
 565 570 575
 Pro Ser Ala Ser Pro Ser Ser Gln Ala Ala Val Ala Ala Ala Ser Ser
 580 585 590
 Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser
 595 600 605
 Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser
 610 615 620
 Ala Ser Ser Ser Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ser Val Ala Ser Ala Ser
 625 630 635 640
 Gly Ala Gly Glu Arg Glu Thr Ser Leu Gly Pro Arg Ala Ala Ala
 645 650 655
 Pro Arg Gly Pro Arg Lys Cys Ala Arg Lys Thr Arg His Ala Glu Gly
 660 665 670
 Gly Pro Glu Pro Gly Ala Arg Asp Pro Ala Pro Gly Leu Thr Arg Tyr

10

20

30

40

```

        675                680                685
Leu Pro Ile Ala Gly Val Ser Ser Val Val Ala Leu Ala Pro Tyr Val
 690                695                700
Asn Lys Thr Val Thr Gly Asp Cys Leu Pro Val Leu Asp Met Glu Thr
 705                710                715                720
Gly His Ile Gly Ala Tyr Val Val Leu Val Asp Gln Thr Gly Asn Val
        725                730                735
Ala Asp Leu Leu Arg Ala Ala Ala Pro Ala Trp Ser Arg Arg Thr Leu
        740                745                750
Leu Pro Glu His Ala Arg Asn Cys Val Arg Pro Pro Asp Tyr Pro Thr
        755                760                765
Pro Pro Ala Ser Glu Trp Asn Ser Leu Trp Met Thr Pro Val Gly Asn
        770                775                780
Met Leu Phe Asp Gln Gly Thr Leu Val Gly Ala Leu Asp Phe His Gly
 785                790                795                800
Leu Arg Ser Arg His Pro Trp Ser Arg Glu Gln Gly Ala Pro Ala Pro
        805                810                815
Ala Gly Asp Ala Pro Ala Gly His Gly Glu
        820                825

```

```

<210> 48
<211> 3350
<212> DNA
<213> HSV-2

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> 1027, 1034, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061,
1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071,
1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081,
1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090
<223> n = A,T,C or G

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100,
1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110,
1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120,
1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129
<223> n = A,T,C or G

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139,
1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149,
1150, 1151, 1152, 1327, 1364, 1390, 1392
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 48
ccgtcggtga cctgcaggag ctcgtttatt aatagccagt ccattgctcag cgtagcggcc 60
agcccttggg gagacaggtc cacggagtcc ggaaccaccc tgggtgacc caggggcccc 120
aggctgtagt cccccaggc cccaggtca tgacggttcg tgagcacgac gaggtctgcg 180
gccgggctgg ggggcgcgtc ctccggtcgcg tgggccatca cctcctgaat ggcctgcggtg 240
cgctgatcgg ccgagctggc gaaggcgccc acgaccagcg cgcgctccgt ctgcaggccc 300
ttccacgtgt cgtggagttc ctgaacgaac tcggccaccc gctcggggcc cgtggccgcg 360
cgcgcgccct gatagccggc cgagaggcgc cgcagcgcgc ccaggaactg actcatgtaa 420
cagaaccggg ggacctggtc ccccgacatc aactttgacg ccctggcgtg gatgcccgac 480
acgatggcca ggaaccgtg gatttccgc cgcacgacgg ccagcacgtt accctcgtgc 540

```

10

20

30

40

gagacctggg ccgcagctc gtgcataacc ccgaggtgag ccgtcgtctc ggtgacgacg 600
 gacgcagacc ccgcagggga ccgcaccagc ggcgccttgg ccgtcgtgata catgccgcag 660
 tactggctca ccgcgtcgcc catggcctcg gggcgccagg gccccaggcg ctcgtgggag 720
 tctgcgacca ccgcgtacag ggcgtgcccg tcgctctcga accggcactc aaagaaggcg 780
 gcgagcgtgc gcatgtgaag ccgcagcagc acgatcgctt cctccagctg gcggaccagg 840
 gggtcggcgc gctcggcgag ctcctgcagc acccccgggg ccgcaccaggc gtacatgctg 900
 atcagcagca ggcgtgctgc cactcggga ggcgtggggg gaggcagctg gacgcgggag 960
 ccgagctgct ccagcgcccc cctggcgatc acgtacagct ccgcagcagc ctgctcgatg 1020
 ttgtcgngcc atcctgcac gtgggcccga cgcnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1080
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1140
 nnnnnnnnnn nnagccagc accgcagggg caaactcgat ggggcggggc aggtaggcag 1200
 cgttgacagt ggcctcagc gcgtccccga ccaccagggc cagcacgtaa gggacgaacc 1260
 ccgggtcggc gaggacgttg ggggtgatgc cctccagggc ccgggaagcg atcttgggtg 1320
 ccgcggncag gtgaaccgag ggggcgtggc taggcggccc gacngggagc atcgcgga 1380
 gcggcgtggn cngggtggtg ggggtcaggc ccagtggtg ctggccgtac acgtcgagcc 1440
 agatgagcgc cgtctcgccg aggaggtggt gctggccggc gctgaagcg cgtcggcccg 1500
 tctcaaacct cccacagagc gtgcccga ggctcccgag gtgttcctgc ggacggccg 1560
 ggccatgat gcgcgccagc gtctggctga ggcgcggccc ccgacggccg accgcctcac 1620
 agagccggcc cgtcggtggt tgcctggccc cctggatccg ccggaacgtt ttcacgtagc 1680
 ccgcgtagtg ccgtactcc cgcgcgagcc cgaacacgtt cgcggccgca agggcaatgc 1740
 acccaaaagc ctgctggatc tcgtgagcc cgtggccggg gggcgtccgc gcgggacccc 1800
 ccgcaccaca aaacccctcc agggccgata tgtactgggt gcagtgcgag ggcgtgaacc 1860
 ccgcgtcggc aagcgtggt atcaaccagc agggcgagtt gctgttctgg accaaagccc 1920
 acgtctgctg cagcagcgcg aggagccgtt gctgggcccc ggcggagggc ggctcccta 1980
 gctgcagcag gccggtgac gccggacgga agatggccag ccgcagcga ctcagaaacg 2040
 gcaogtcggg gtcaagacg gccgcgtccg tcgcacgcgc ccgccatcagc gtcccccggg 2100
 gcgcgcacgc ccagccgggg ctgacgcggc ttagggcggt ccgacgcgc accctcctgc 2160
 gactgcgaac cattttgggt gcctcgagg gcgggatcat gtagccggg tcatctccc 2220
 gcaccgtgtg ctgaaactg gccagcagc gcggcgggac caccgcggcc ccatcgggg 2280
 tcgtcaggta ctgctccacc agcgcagcg taaacagggc ccgcgtgag ggggtcaggg 2340
 ccggtcgtc gatgcgctgt aggtgcgcgc agaacagcgt caccacaatt ctgaccaggg 2400
 ccaagaaccg gagaccctc tgcacgatc gggacgggaa gacaggtg tacgcccggg 2460
 tggtcagggt ggcgcgggt tgcaccagg gggccaggca gctctgggtg acggtccgccc 2520
 ccagggtgat ccaactccag gcacactggc ggacgcgcac ccggcccagg gccgcgtg 2580
 tgcgcagccc ggcgcctcc agcgcgtggg tcgtgtcgga gccggtgat gccaggaccg 2640
 tgtcctgat gacgtccatc tcccggagg ccgcctcggg ggtctcgggg agcgcaccg 2700
 ccattgcggt caccagcagc ccggggaggt tctcgcccaa gagcgcgtc tccggaaagc 2760
 cgtgggcccg gtgcaaggcg cacagtgtct ccaggagcgg gtgccagcac gcccgccgt 2820
 ccgcgcgggc gacgcgcgc cccgacaaca gaaacgcgc cgtggcgggc cgcagtttg 2880
 ccgcggagc aaacgcggc tcgtccgcgc tgcgcgcgg ccgtccgagt ggggagggcg 2940
 gccggcgagg gttggtcagg ctcaccaaca ggacctgcaa cggtcggtt gggggtggag 3000
 ccgacggggg ggtcatgccc gccggcgccc ggacctggag ccgcctgtcc gacatggcga 3060
 ccggcgtgag ccgtcgcgga ccggcgcgcc agaccgcgg cccaaaaggg aatgactgcc 3120
 gccgccttat acggaggggc taagtatgc ccggggaccc ttcgaaaccc cgggcgtgtc 3180
 gcaagtacgc ccggaaggcg ccgcgtgtta tacggcgcg tatgtcccg cattccgttc 3240
 gtgggttcgg gcccggtgct tgtcgggtg gagtgtgtgt gtgtggggg 3300

<210> 49
 <211> 3345
 <212> DNA
 <213> HSV-2

<400> 49
 atgtcggaca gcgcgtccca ggtcccggcg ccgcgcggca tgaccccccc gtccgctcca 60
 ccccaaacg gaccgttgca ggtcctgttg gggagcctga ccaacctccg ccggccggcc 120
 tccccctcga gcgagccggc gggcagcgcg gacgagccgg cgtttctgtc ccggccaaa 180
 ctgcacgcgc ccacggcggc gtttctgttg tcgggcgcgg cggtcggccc ggcggaggcg 240

10

20

30

40

```

cgggcggtgct ggcacccgct cctggagcaa otgtgcgcct tgcaccgggc ccacgggctt 300
ccggagacgg cgtctottggc cgagaacctc cccgggctgc tgggtgcaccg catggcggtg 360
gcgctccccg agacccccga ggcggccttc cgggagatgg acgtcatcaa ggacacggtc 420
ctggcgatca ccggctccga cacgaccac gcgctggagg ccgcccggct gcgcaccacg 480
gcggccctgg ggccggtgct cgtccgccag tgtgccgtgg agtggatoga ccgctggcgg 540
accgtcaccc agagctgcct ggccatgaac ccgcggaact ccctggaggc cctcggggag 600
atgtcgctta agatgtcccc ggttccccctg gggcaacccg gcgccaaact gaccaccccc 660
gcgtacagcc tgcctttccc gtccccgata gtgcaagagg gtctccggtt cttggccctg 720
gtcagcaatt gggtagcgt gttctcggcg cactacagc gcctcagcga cgcgcacctg 780
acccccctca cgcgggcct gttacgctg gcgctgggtg acgactaact gacgaccccc 840
gatcgggggc cgttggtccc gcgcgcgtg ctggcccagt ttcagcacac ggtgcgggag 900
atcgaccggc ctatcatgat ccgcgccctc gaggccacca aaatggttcg cagtgcgag 960
gaggtgcggc tgtcgaccgc cctaagccgc gtcagccgc ggtcggcggt cgcgcccccg 1020
gggacgctga tggcgcgct gcggacggac ggcgcgctc tcgacccccg cgtgcctttt 1080
ctgagtgctg cggcgctggc catcttccgt ccggcgtgca ccggcctgct gcagctaggg 1140
gagccgcccc ccgcgggggc ccagcaacg ctcttcggcg tgcgagca gacgtgggt 1200
ttggtccaga acagcaactc gccctccgtg gtgatcaaca cgtttaccga cgcggggttc 1260
acgcccgcgc actgcacca gtacatatcg gccctggagg ggtttttggt ggcgggggtg 1320
ccgcgcggga cgcccccgg ccacgggtc agcgagatcc agcagctctt tgggtgcatt 1380
gcccttgccg gggcgaaagt gttcgggtc gcgcgggagt acgggcaacta cgcgcgtac 1440
gtgaaaacgt tccggcggtt ccaggggccc agcgagcaca cgcacggggc gctctgtgag 1500
gcggctcgcc tgtcggggcg cgtccctcag cagacgctgg cgcgcacat cggcccggcc 1560
gtgcgcagcg aacacctggc gagcctgcgg cgcacgctcg tgggggagtt tgagacggcc 1620
gagcgccgct tcagcgccgg ccagcccagc ctctgcgcg agacggcgct catctggtc 1680
gacgtgtacg gccagaccca ctgggacctg acccccacca ccccgccac gccgtgttc 1740
gcgctgctcc ccgtcgggcc gctagccac gcccctcgg ttcacctggc cgcggccacc 1800
aagatccgct tcccggccct ggaggcact caccacaacg tcttcgcga cccggggttc 1860
gtcccttacg tgcctggcct ggtggtcggg gacgcgctga gggccaactg caacgctgcc 1920
tacctgcccc gccccatcga gtttgcctg ccgggtgctg cctgggcgcg cgaactcggc 1980
ctgggctatc tcccacagt cagggggcac cgcacaaaat tgggcgcgct gatcacctc 2040
ctcgaaacgg ccacccgggc cggcgtcggg ccacgatgc agatggccga caacatcgag 2100
cagctgctgc gcgagctgta cgtgatgcc agggggggcg tcgagcagct gcggcccgcg 2160
gtccagctgc ctcaccccca gcctccgag gtggcgagca gctgctgct gctcagcatg 2220
tacgcccctg cggcccgggg ggtgctgag gagctcgcc agcgcgccga cccctgggtc 2280
cgccagctgg aggacgcgat cgtgctgctg ccgctgcaca tgccacgct cgcgccttc 2340
tttgagtgcc ggttcgagag cgacgggcac cgcctgtacg ccgtggtgc agacgcccac 2400
gagcgccctg ggcctcggc ccccgaggcc atgggcgagc cgtgagcca gtactgcggc 2460
atgtatcacg acgccaagcg cgcgtggtc gcgtccctc cggggtgctg gtcctgtgc 2520
accgagacga cggcgacct cggggtatgc gacgagctg cggcccagg ctgcacagag 2580
ggtaacgtgc tggccgtcgt gcggcgggaa atccacgggt tctgggcat cgtgtcgggc 2640
atccacgcca gggcgtaaaa gttgatgtg ggggaccag tcccgggtt ctgttacatg 2700
agtacgttcc tggcgcgctg gcggcgccct tcggccggt atcaggccgc acgcgcggcc 2760
acgggccccg agcgggtggc caggttcgtt caggaaactc acgacacgtg gaagggctg 2820
cagacggagc gcgcgctggt cgtggcgcc ttcgccagt cggccgatca gcgcacccga 2880
gccattcagg aggtgatggc ccacgcgacc gaggacgcgc ccccagccc ggcgcagac 2940
ctcgtcgtgc tcacgaacg tcatgacctg ggggcctggg gggactacag cctggggccc 3000
ctgggtcagc cgaoggtggt tcgggactcc gtggacctgt ctcccaggg gctggcctg 3060
acgctgagca tggactggct attaataaac gagctcctgc agtcaccca cggcgtgtt 3120
cgcgcctcgg cgtttcggcc ttcgcgcgc ccggggggcc ccggggacct gggggccaa 3180
gatgcggcg gtagcaccac cgaacccacg acaccggcc cagggacac gcaggcccg 3240
gcgcgctcga cgcgcgggc gggccgcgag acggtccctt ggcccaacac cccgtggag 3300
gacgacgaga tgacgcgca ggagacacca ccggtacacc cgtag 3345

```

<210> 50
<211> 993
<212> PRT
<213> HSV-2

10

20

30

40

40

450 455 460
 Leu Ser Gln Thr Leu Ala Arg Ile Met Gly Pro Ala Val Pro Thr Glu
 465 470 475 480
 His Leu Ala Ser Leu Arg Arg Thr Leu Val Gly Glu Phe Glu Thr Ala
 485 490 495
 Glu Arg Arg Phe Ser Ala Gly Gln Pro Ser Leu Leu Arg Glu Thr Ala
 500 505 510
 Leu Ile Trp Leu Asp Val Tyr Gly Gln Thr His Trp Asp Leu Thr Pro
 515 520 525
 Thr Thr Pro Ala Thr Pro Leu Ser Ala Leu Leu Pro Val Gly Pro Pro
 530 535 540
 Ser His Ala Pro Ser Val His Leu Ala Ala Thr Lys Ile Arg Phe
 545 550 555 560
 Pro Ala Leu Glu Gly Ile His Pro Asn Val Leu Ala Asp Pro Gly Phe
 565 570 575
 Val Pro Tyr Val Leu Ala Leu Val Val Gly Asp Ala Leu Arg Ala Thr
 580 585 590
 Cys Asn Ala Ala Tyr Leu Pro Arg Pro Ile Glu Phe Ala Leu Arg Val
 595 600 605
 Leu Ala Trp Ala Arg Asp Phe Gly Leu Gly Tyr Leu Pro Thr Val Glu
 610 615 620
 Gly His Arg Thr Lys Leu Gly Ala Leu Ile Thr Leu Leu Glu Pro Ala
 625 630 635 640
 Thr Arg Ala Gly Val Gly Pro Thr Met Gln Met Ala Asp Asn Ile Glu
 645 650 655
 Gln Leu Leu Arg Glu Leu Tyr Val Ile Ala Arg Gly Ala Val Glu Gln
 660 665 670
 Leu Arg Pro Ala Val Gln Leu Pro Pro Pro Gln Pro Pro Glu Val Gly
 675 680 685
 Ser Ser Leu Leu Leu Ile Ser Met Tyr Ala Leu Ala Ala Arg Gly Val
 690 695 700
 Leu Gln Glu Leu Ala Glu Arg Ala Asp Pro Leu Val Arg Gln Leu Glu
 705 710 715 720
 Asp Ala Ile Val Leu Leu Arg Leu His Met Arg Thr Leu Ala Ala Phe
 725 730 735
 Phe Glu Cys Arg Phe Glu Ser Asp Gly His Arg Leu Tyr Ala Val Val
 740 745 750
 Ala Asp Ala His Glu Arg Leu Gly Pro Trp Arg Pro Glu Ala Met Gly
 755 760 765
 Asp Ala Val Ser Gln Tyr Cys Gly Met Tyr His Asp Ala Lys Arg Ala
 770 775 780
 Leu Val Ala Ser Leu Ala Gly Leu Arg Ser Val Val Thr Glu Thr Thr
 785 790 795 800
 Ala His Leu Gly Val Cys Asp Glu Leu Ala Ala Gln Val Ser His Glu
 805 810 815
 Gly Asn Val Leu Ala Val Val Arg Arg Glu Ile His Gly Phe Leu Ala
 820 825 830
 Ile Val Ser Gly Ile His Ala Arg Ala Ser Lys Leu Met Ser Gly Asp
 835 840 845
 Gln Val Pro Gly Phe Cys Tyr Met Ser Gln Phe Leu Ala Arg Trp Arg
 850 855 860
 Arg Leu Ser Ala Gly Tyr Gln Ala Ala Arg Ala Ala Thr Gly Pro Glu
 865 870 875 880
 Arg Val Ala Glu Phe Val Gln Glu Leu His Asp Thr Trp Lys Gly Leu
 885 890 895
 Gln Thr Glu Arg Ala Leu Val Val Ala Arg Phe Ala Ser Ser Ala Asp
 900 905 910
 Gln Arg Thr Ala Ala Ile Gln Glu Val Met Ala His Ala Thr Glu Asp

10

20

30

40

Asp

10

20

30

325 330 335
 Cys Ala Pro Pro Gly Thr Leu Met Ala Arg Val Arg Thr Asp Ala Ala
 340 345 350
 Val Phe Asp Pro Asp Val Pro Phe Leu Ser Ala Ser Ala Leu Ala Ile
 355 360 365
 Phe Arg Pro Ala Val Thr Gly Leu Leu Gln Leu Gly Glu Pro Pro Ser
 370 375 380
 Ala Gly Ala Gln Gln Arg Leu Leu Ala Leu Leu Gln Gln Thr Trp Ala
 385 390 395 400
 Leu Val Gln Asn Ser Asn Ser Pro Ser Val Val Ile Asn Thr Leu Thr
 405 410 415
 Asp Ala Gly Phe Thr Pro Ala His Cys Thr Gln Tyr Ile Ser Ala Leu
 420 425 430
 Glu Gly Phe Leu Val Ala Gly Val Pro Ala Arg Thr Pro Pro Gly His
 435 440 445
 Gly Leu Ser Glu Ile Gln Gln Leu Phe Gly Cys Ile Ala Leu Ala Gly
 450 455 460
 Ala Asn Val Phe Gly Leu Ala Arg Glu Tyr Gly His Tyr Ala Gly Tyr
 465 470 475 480
 Val Lys Thr Phe Arg Arg Ile Gln Gly Ala Ser Glu His Thr His Gly
 485 490 495
 Arg Leu Cys Glu Ala Val Gly Leu Ser Gly Gly Val Leu Ser Gln Thr
 500 505 510
 Leu Ala Arg Ile Met Gly Pro Ala Val Pro Thr Glu His Leu Ala Ser
 515 520 525
 Leu Arg Arg Thr Leu Val Gly Glu Phe Glu Thr Ala Glu Arg Arg Phe
 530 535 540
 Ser Ala Gly Gln Pro Ser Leu Leu Arg Glu Thr Ala Leu Ile Trp Leu
 545 550 555 560
 Asp Val Tyr Gly Gln Thr His Trp Asp Leu Thr Pro Thr Thr Pro Ala
 565 570 575
 Thr Pro Leu Ser Ala Leu Leu Pro Val Gly Pro Pro Ser His Ala Pro
 580 585 590
 Ser Val His Leu Ala Ala Ala Thr Lys Ile Arg Phe Pro Ala Leu Glu
 595 600 605
 Gly Ile His Pro Asn Val Leu Ala Asp Pro Gly Phe Val Pro Tyr Val
 610 615 620
 Leu Ala Leu Val Val Gly Asp Ala Leu Arg Ala Thr Cys Asn Ala Ala
 625 630 635 640
 Tyr Leu Pro Arg Pro Ile Glu Phe Ala Leu Arg Val Leu Ala Trp Ala
 645 650 655
 Arg Asp Phe Gly Leu Gly Tyr Leu Pro Thr Val Glu Gly His Arg Thr
 660 665 670
 Lys Leu Gly Ala Leu Ile Thr Leu Leu Glu Pro Ala Thr Arg Ala Gly
 675 680 685
 Val Gly Pro Thr Met Gln Met Ala Asp Asn Ile Glu Gln Leu Leu Arg
 690 695 700
 Glu Leu Tyr Val Ile Ala Arg Gly Ala Val Glu Gln Leu Arg Pro Ala
 705 710 715 720
 Val Gln Leu Pro Pro Gln Pro Pro Glu Val Gly Ser Ser Leu Leu
 725 730 735
 Leu Ile Ser Met Tyr Ala Leu Ala Ala Arg Gly Val Leu Gln Glu Leu
 740 745 750
 Ala Glu Arg Ala Asp Pro Leu Val Arg Gln Leu Glu Asp Ala Ile Val
 755 760 765
 Leu Leu Arg Leu His Met Arg Thr Leu Ala Ala Phe Phe Glu Cys Arg
 770 775 780
 Phe Glu Ser Asp Gly His Arg Leu Tyr Ala Val Val Ala Asp Ala His

10

20

30

40

785 790 795 800
 Glu Arg Leu Gly Pro Trp Arg Pro Glu Ala Met Gly Asp Ala Val Ser
 805 810 815
 Gln Tyr Cys Gly Met Tyr His Asp Ala Lys Arg Ala Leu Val Ala Ser
 820 825 830
 Leu Ala Gly Leu Arg Ser Val Val Thr Glu Thr Thr Ala His Leu Gly
 835 840 845
 Val Cys Asp Glu Leu Ala Ala Gln Val Ser His Glu Gly Asn Val Leu
 850 855 860
 Ala Val Val Arg Arg Glu Ile His Gly Phe Leu Ala Ile Val Ser Gly
 865 870 875 880
 Ile His Ala Arg Ala Ser Lys Leu Met Ser Gly Asp Gln Val Pro Gly
 885 890 895
 Phe Cys Tyr Met Ser Gln Phe Leu Ala Arg Trp Arg Arg Leu Ser Ala
 900 905 910
 Gly Tyr Gln Ala Ala Arg Ala Ala Thr Gly Pro Glu Arg Val Ala Glu
 915 920 925
 Phe Val Gln Glu Leu His Asp Thr Trp Lys Gly Leu Gln Thr Glu Arg
 930 935 940
 Ala Leu Val Val Ala Arg Phe Ala Ser Ser Ala Asp Gln Arg Thr Ala
 945 950 955 960
 Ala Ile Gln Glu Val Met Ala His Ala Thr Glu Asp Ala Pro Pro Ser
 965 970 975
 Pro Ala Ala Asp Leu Val Val Leu Thr Asn Arg His Asp Leu Gly Ala
 980 985 990
 Trp Gly Asp Tyr Ser Leu Gly Pro Leu Gly Gln Pro Thr Val Val Pro
 995 1000 1005
 Asp Ser Val Asp Leu Ser Pro Gln Gly Leu Ala Ala Thr Leu Ser Met
 1010 1015 1020
 Asp Trp Leu Leu Ile Asn Glu Leu Leu Gln Val Thr Asp Gly Val Phe
 1025 1030 1035 1040
 Arg Ala Ser Ala Phe Arg Pro Ser Ala Gly Pro Gly Ala Pro Gly Asp
 1045 1050 1055
 Leu Glu Ala Gln Asp Ala Gly Gly Ser Thr Pro Glu Pro Thr Thr Pro
 1060 1065 1070
 Gly Pro Gln Asp Thr Gln Ala Arg Ala Pro Ser Thr Pro Ala Gly Arg
 1075 1080 1085
 Glu Thr Val Pro Trp Pro Asn Thr Pro Val Glu Asp Asp Glu Met Thr
 1090 1095 1100
 Pro Gln Glu Thr Pro Pro Val His Pro
 1105 1110

10

20

<210> 52
 <211> 3113
 <212> DNA
 <213> HSV-2

30

<400> 52
 atgtcggaca ggcgctcca ggtccggcg cccgcggca tgaccccccc gtccgctcca 60
 ccccaaacg gaccgttga ggtcctgttg gggagcctga ccaacctccg ccggccgccc 120
 tccccctcga ggcagccggc gggcagcgcg gacgagccgg cgtttctgtc cgcggccaaa 180
 ctgcgcgcgg ccacggcggc gtttctgttg tcgggcgcgg cgttcggccc ggcggaggcg 240
 cgggcgtgct ggcacccgct cctggagcaa ctgtgcgcct tgcaaccggc ccacgggctt 300
 ccggagacgg cgctcttggc cgagaacctc cccgggctgc tgggtgcacc catggcgggtg 360
 gcgctccccg agacccccga ggcggccttc cgggagatgg acgtcatcaa ggacacgggtc 420
 ctggcgatca ccggctccga cacgaccac gcgctggagg ccgcccggct gcgcaccacg 480
 gcggccctgg ggcgggtgcg cgtccgccag tgtgcgctgg agtggatcga ccgctggcgg 540

40

```

acggtcaccac agagctgcctt ggccatgaac ccgcggacct ccctggaggc cctcggggag 600
atgtcgtctta agatgtccccc ggttcccttg gggcaaccgg gcgccaacct gaccaccccg 660
gogtacagcc tgcctcttccc gtcccccgat gtgcaagagg gtctccgggt cttggccctg 720
gtcagcaatt gggtgacgct gttctcggcg cacctacagc gcctcgacga cgcgcacctg 780
accccccctca cgcggggccct gtttacgctg gcgctgggtg acgagtaacct gacgaccccc 840
gatcggggcg cgttggtccc gcgcgcgctg ctggcccagt ttacgacacac ggtgaggggag 900
atcgaccocgg ctatcatgat ccgcgccctc gaggccacca aaatggttcg cagtgcgag 960
gaggtgcgcg tgtcgaccgc cctaagccgc gtcagccccc ggtcggcgctg cgcgcccccg 1020
gggacgctga tggcgcgctg gcggacggac gcggcgctct tcgacccoga cgtgcctgtt 1080
ctgagtgcgt cggcgctggt catcttccgt ccggcgctca ccggcctgct gcagctaggg 1140
gagccgcccc ccgcgggggg ccagcaacgg ctctcgcgcg tgcgcagca gacgtgggct 1200
ttggtccaga acagcaactc gccctccgtg gtgatcaaca cgttaacca cgcgggggtt 1260
acgcccggcg actgcaccca gtacatatcg gccctggagg ggttttttgt ggccgggggt 1320
cccgcggcga cgccccccg ccacgggctc agcgagatcc agcagctctt tgggtgcatt 1380
gcccttgagg gggcgaaagt gttcgggctc gcgcgggagt acgggcacta cgcgggctac 1440
gtgaaaacgt tcggcgagat ccagggcgcc agcgagcaca cgcacgggcg gctctgtgag 1500
gcggtcggcc tgtcggcgcg cgtctcagc cagacgctgg cgcgcacat gggcccgccc 1560
gtgcgcagcg aacacctggg gaggctgcgg cgcacgctcg tgggggagtt tgagacggcc 1620
gagcgccgct tcagcgccgg ccagcccgcc ctctgcgcg agacggcgct catctggctc 1680
gacgtgtacg gccagaccca ctgggacctg acccccacca ccccgccac gccgtgttc 1740
gcgctgctcc ccgtcggggc gcctagccac gcccccctcg ttacactggc cgcggccacc 1800
aagatccgct tcccggccct ggagggcac caccacaacg tcctcgcga cccgggggtt 1860
gtcccttacg tgcgtgacct ggtggtcggg gacgcgctga gggccacgt caacgctgcc 1920
tacctgcccc gccccatcga gtttgcctg cgggtgctgg cctggggcgc cgaactcggc 1980
ctgggctatc tccccacgct cagggggcac cgcacaaaat tggcgcgct gatcacctc 2040
ctcgaaacgg ccaccggggc cggcgctcgg ccacagatgc agatggcga caacatcgag 2100
cagctgctgc gcgagctgta cgtgatcgcc agggggggcg tcgagcagct gcggcccgcg 2160
gtccagctgc ctcccccca gccctcccgag gtgggcagca gccgtgctgt gatcagcatg 2220
tacgccccgg cggccccggg ggtgctgacg gagctcgcgc agcgcgcga cccctgggtc 2280
cgccagctgg aggacgcgat cgtgctgctg cggcttcaca tgcgcacgct cgcgccttc 2340
tttgagtgc ggttcgagag cagcgggac cgcctgtacg ccgtggctgc agacggccac 2400
gagcgccctg gcccttgggc ccccgaggcc atgggcgacg cggtagacca gtactcggc 2460
atgtatcacg acgccaagcg cgcgtggtc gcgtccctcg cgggctgctg gtcgctgctc 2520
accgagacga cggcgccact cgggggtatg gacgagctgg cggcccagg ctgcacagag 2580
ggtaacgtgc tggcgctcgt gcggcgggaa atccacgggt tcctggccat cgtgtcgggc 2640
atccacgcca gggcgctcaa gttgatgtcg ggggaccagg tccccgggtt ctgttacatg 2700
agtcaagtcc tggcgcgctg gcggcgccct tcggcgcgct atcaggccgc gcgcgcggcc 2760
acggggcccc agcgggtggc caggttcgtt caggaaactc acgacacgt gaagggctg 2820
cagacggagc gcgcgctggt cgtggcgccc ttgcgcagct cggccgatca gcgcacgca 2880
gccattcagg aggtgatggc ccacgcgacc gaggaacgac ccccgagcc ggcgcagac 2940
ctcgtcgtgc tcacgaacgg tcatgacctg ggggcctggg gggactacag cctggggccc 3000
ctgggtcagc cgaagggtgt tcgggactcc gtggacctgt ctcgccagg gctggcggct 3060
acgctgagca tggactggct attaataaac gagctcctgc aggtcaccca cgg 3113

```

<210> 53
 <211> 761
 <212> DNA
 <213> HSV-2

```

<400> 53
gcgcgcgctc gcggctcagc gcgaggccgc cgggggtttac gacgcggtgc ggacctgggg 60
gccagacgcg gaggccgaac cggaccgat ggaaaaacag tatctgctgc ccgacgatga 120
cgcgcgcatg cccgcggggc tcgggcttgg gcacaccccc gccgcgaca ccaccgcgc 180
cgcctggcgg gccgaaagcc acgccccccg cgcgccctcc gaggaacgag attccattta 240
cagctcgggt agcagagatg gggggcgctg ctacgaggag atcccytggg ttcgggtata 300
cgaaaacatc tgccttcgac ggcaagaacg cggcgggggc gcccgcggg gagaagcccc 360
ggactccccg tacatcgagg cggaaaatcc cctgtacgac tggggggggg ctgcctctct 420

```

10

20

30

40

```

ctccctccg ggggccacac gcgccccga cccgggacta agcctgtcgc ccatgccgc 480
ccgcccccg accaacgcgc tggccaacga cggcccgaca aacgtgcgc ccctcagcgc 540
cctgttgacg aagctcaaac gcggccgaca ccagagccat taaaaaatg cgaccgcgc 600
ccccaccgtc tgggtttccg gcccctttcc ccgtatgtct gttttcaata aaaagtaaca 660
aacagagaaa aaaaaacagc gagttccgca tggtttgcg tacgcaatta gctgtttatt 720
gttttttttt tggggggggg aagagaaaaa gaaaaaagga g 761

```

<210> 54
 <211> 1037
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 54

```

Met Ser Asp Ser Ala Leu Gln Val Pro Ala Pro Ala Gly Met Thr Pro
      5              10              15

Pro Ser Ala Pro Pro Pro Asn Gly Pro Leu Gln Val Leu Leu Gly Ser
      20              25              30

Leu Thr Asn Leu Arg Arg Pro Pro Ser Pro Ser Ser Glu Pro Ala Gly
      35              40              45

Ser Ala Asp Glu Pro Ala Phe Leu Ser Ala Ala Lys Leu Arg Ala Ala
      50              55              60

Thr Ala Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Val Gly Pro Ala Glu Ala
      65              70              75              80

Arg Ala Cys Trp His Pro Leu Leu Glu Gln Leu Cys Ala Leu His Arg
      85              90              95

Ala His Gly Leu Pro Glu Thr Ala Leu Leu Ala Glu Asn Leu Pro Gly
      100             105             110

Leu Leu Val His Arg Met Ala Val Ala Leu Pro Glu Thr Pro Glu Ala
      115             120             125

Ala Phe Arg Glu Met Asp Val Ile Lys Asp Thr Val Leu Ala Ile Thr
      130             135             140

Gly Ser Asp Thr Thr His Ala Leu Glu Ala Ala Gly Leu Arg Thr Thr
      145             150             155             160

Ala Ala Leu Gly Pro Val Arg Val Arg Gln Cys Ala Val Glu Trp Ile
      165             170             175

Asp Arg Trp Arg Thr Val Thr Gln Ser Cys Leu Ala Met Asn Pro Arg
      180             185             190

Thr Ser Leu Glu Ala Leu Gly Glu Met Ser Leu Lys Met Ser Pro Val
      195             200             205

Pro Leu Gly Gln Pro Gly Ala Asn Leu Thr Thr Pro Ala Tyr Ser Leu
      210             215             220

Leu Phe Pro Ser Pro Ile Val Gln Glu Gly Leu Arg Phe Leu Ala Leu
      225             230             235             240

```

10

20

30

40

Val Ser Asn Trp Val Thr Leu Phe Ser Ala His Leu Gln Arg Ile Asp
 245 250 255
 Asp Ala Ala Leu Thr Pro Leu Thr Arg Ala Leu Phe Thr Leu Ala Leu
 260 265 270
 Val Asp Glu Tyr Leu Thr Thr Pro Asp Arg Gly Ala Val Val Pro Pro
 275 280 285
 Pro Leu Leu Ala Gln Phe Gln His Thr Val Arg Glu Ile Asp Pro Ala
 290 295 300
 Ile Met Ile Pro Pro Leu Glu Ala Thr Lys Met Val Arg Ser Arg Glu
 305 310 315 320
 Glu Val Arg Val Ser Thr Ala Leu Ser Arg Val Ser Pro Arg Ser Ala
 325 330 335
 Cys Ala Pro Pro Gly Thr Leu Met Ala Arg Val Arg Thr Asp Ala Ala
 340 345 350
 Val Phe Asp Pro Asp Val Pro Phe Leu Ser Ala Ser Ala Leu Ala Ile
 355 360 365
 Phe Arg Pro Ala Val Thr Gly Leu Leu Gln Leu Gly Glu Pro Pro Ser
 370 375 380
 Ala Gly Ala Gln Gln Arg Leu Leu Ala Leu Leu Gln Gln Thr Trp Ala
 385 390 395 400
 Leu Val Gln Asn Ser Asn Ser Pro Ser Val Val Ile Asn Thr Leu Thr
 405 410 415
 Asp Ala Gly Phe Thr Pro Ala His Cys Thr Gln Tyr Ile Ser Ala Leu
 420 425 430
 Glu Gly Phe Leu Val Ala Gly Val Pro Ala Arg Thr Pro Pro Gly His
 435 440 445
 Gly Leu Ser Glu Ile Gln Gln Leu Phe Gly Cys Ile Ala Leu Ala Gly
 450 455 460
 Ala Asn Val Phe Gly Leu Ala Arg Glu Tyr Gly His Tyr Ala Gly Tyr
 465 470 475 480
 Val Lys Thr Phe Arg Arg Ile Gln Gly Ala Ser Glu His Thr His Gly
 485 490 495
 Arg Leu Cys Glu Ala Val Gly Leu Ser Gly Gly Val Leu Ser Gln Thr
 500 505 510
 Leu Ala Arg Ile Met Gly Pro Ala Val Pro Thr Glu His Leu Ala Ser
 515 520 525
 Leu Arg Arg Thr Leu Val Gly Glu Phe Glu Thr Ala Glu Arg Arg Phe
 530 535 540
 Ser Ala Gly Gln Pro Ser Leu Leu Arg Glu Thr Ala Leu Ile Trp Leu

10

20

30

40

545 550 555 560
 Asp Val Tyr Gly Gln Thr His Trp Asp Leu Thr Pro Thr Thr Pro Ala
 565 570 575
 Thr Pro Leu Ser Ala Leu Leu Pro Val Gly Pro Pro Ser His Ala Pro
 580 585 590
 Ser Val His Leu Ala Ala Ala Thr Lys Ile Arg Phe Pro Ala Leu Glu
 595 600 605
 Gly Ile His Pro Asn Val Leu Ala Asp Pro Gly Phe Val Pro Tyr Val
 610 615 620
 Leu Ala Leu Val Val Gly Asp Ala Leu Arg Ala Thr Cys Asn Ala Ala
 625 630 635 640
 Tyr Leu Pro Arg Pro Ile Glu Phe Ala Leu Arg Val Leu Ala Trp Ala
 645 650 655
 Arg Asp Phe Gly Leu Gly Tyr Leu Pro Thr Val Glu Gly His Arg Thr
 660 665 670
 Lys Leu Gly Ala Leu Ile Thr Leu Leu Glu Pro Ala Thr Arg Ala Gly
 675 680 685
 Val Gly Pro Thr Met Gln Met Ala Asp Asn Ile Glu Gln Leu Leu Arg
 690 695 700
 Glu Leu Tyr Val Ile Ala Arg Gly Ala Val Glu Gln Leu Arg Pro Ala
 705 710 715 720
 Val Gln Leu Pro Pro Pro Gln Pro Pro Glu Val Gly Ser Ser Leu Leu
 725 730 735
 Leu Ile Ser Met Tyr Ala Leu Ala Ala Arg Gly Val Leu Gln Glu Leu
 740 745 750
 Ala Glu Arg Ala Asp Pro Leu Val Arg Gln Leu Glu Asp Ala Ile Val
 755 760 765
 Leu Leu Arg Leu His Met Arg Thr Leu Ala Ala Phe Phe Glu Cys Arg
 770 775 780
 Phe Glu Ser Asp Gly His Arg Leu Tyr Ala Val Val Ala Asp Ala His
 785 790 795 800
 Glu Arg Leu Gly Pro Trp Arg Pro Glu Ala Met Gly Asp Ala Val Ser
 805 810 815
 Gln Tyr Cys Gly Met Tyr His Asp Ala Lys Arg Ala Leu Val Ala Ser
 820 825 830
 Leu Ala Gly Leu Arg Ser Val Val Thr Glu Thr Thr Ala His Leu Gly
 835 840 845
 Val Cys Asp Glu Leu Ala Ala Gln Val Ser His Glu Gly Asn Val Leu
 850 855 860

10

20

30

40

Ala Val Val Arg Arg Glu Ile His Gly Phe Leu Ala Ile Val Ser Gly
865 870 875 880

Ile His Ala Arg Ala Ser Lys Leu Met Ser Gly Asp Gln Val Pro Gly
885 890 895

Phe Cys Tyr Met Ser Gln Phe Leu Ala Arg Trp Arg Arg Leu Ser Ala
900 905 910

Gly Tyr Gln Ala Ala Arg Ala Ala Thr Gly Pro Glu Arg Val Ala Glu
915 920 925

Phe Val Gln Glu Leu His Asp Thr Trp Lys Gly Leu Gln Thr Glu Arg
930 935 940

Ala Leu Val Val Ala Pro Phe Ala Ser Ser Ala Asp Gln Arg Thr Ala
945 950 955 960

Ala Ile Gln Glu Val Met Ala His Ala Thr Glu Asp Ala Pro Pro Ser
965 970 975

Pro Ala Ala Asp Leu Val Val Leu Thr Asn Arg His Asp Leu Gly Ala
980 985 990

Trp Gly Asp Tyr Ser Leu Gly Pro Leu Gly Gln Pro Thr Val Val Pro
995 1000 1005

Asp Ser Val Asp Leu Ser Pro Gln Gly Leu Ala Ala Thr Leu Ser Met
1010 1015 1020

Asp Trp Leu Leu Ile Asn Glu Leu Leu Gln Val Thr Asp
1025 1030 1035

<210> 55
<211> 193
<212> PRT
<213> HSV-2

<400> 55
Arg Pro Leu Ala Ala Gln Arg Glu Ala Ala Gly Val Tyr Asp Ala Val
5 10 15

Arg Thr Trp Gly Pro Asp Ala Glu Ala Glu Pro Asp Gln Met Glu Asn
20 25 30

Thr Tyr Leu Leu Pro Asp Asp Asp Ala Ala Met Pro Ala Gly Val Gly
35 40 45

Leu Gly Ala Thr Pro Ala Ala Asp Thr Thr Ala Ala Ala Trp Pro Ala
50 55 60

Glu Ser His Ala Pro Arg Ala Pro Ser Glu Asp Ala Asp Ser Ile Tyr
65 70 75 80

Glu Ser Val Ser Glu Asp Gly Gly Arg Val Tyr Glu Glu Ile Pro Trp
85 90 95

10

20

30

40

Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile Cys Leu Arg Arg Gln Asp Ala Gly Gly
 100 105 110
 Ala Ala Pro Pro Gly Asp Ala Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala Glu
 115 120 125
 Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly Gly Ser Ala Leu Phe Ser Pro Pro Gly
 130 135 140
 Ala Thr Arg Ala Pro Asp Pro Gly Leu Ser Leu Ser Pro Met Pro Ala
 145 150 155 160
 Arg Pro Arg Thr Asn Ala Leu Ala Asn Asp Gly Pro Thr Asn Val Ala
 165 170 175
 Ala Leu Ser Ala Leu Leu Thr Lys Leu Lys Arg Gly Arg His Gln Ser
 180 185 190

His

<210> 56
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 56
 Ser Pro Asn Thr Asp Val Arg Met Tyr Ser Gly Lys Arg Asn Gly
 5 10 15

<210> 57
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 57
 Tyr Leu Ala Ala Pro Thr Gly Ile Pro Pro Ala Phe Phe Pro Ile
 5 10 15

<210> 58
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 58
 Gly Val Ala Ala Ala Thr Pro Arg Pro Asp Pro Glu Asp Gly Ala
 5 10 15

<210> 59
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 59

10

20

30

40

Glu Glu Ile Pro Trp Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile Cys Pro Arg
 5 10 15

<210> 60
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 60
 Pro Gly Asp Ala Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala Glu Asn Pro
 5 10 15

10

<210> 61
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 61
 Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp
 5 10 15

<210> 62
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

20

<400> 62
 Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly Gly Ser Ala Leu Phe Ser Pro
 5 10 15

<210> 63
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 63
 Ala Ile Asp Tyr Val His Cys Glu Gly Ile Ile His Arg Asp Ile
 5 10 15

<210> 64
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> HSV-2

30

<400> 64
 Ala Phe Pro Val Ala Leu His Ala Val Asp Ala Pro Ser Gln Phe
 5 10 15

<210> 65
 <211> 3429
 <212> DNA
 <213> HSV-2

40

<400> 65

```

atggcccaacc gccctgcgcg atccgcctcc gccggagcgc ggtctccgtc cgaacgacag 60
gaaccccggg agcccgaggt cgcgcgcctc ggccggcgacc acgtgttttg caggaaagt 120
agcggcggtga tgggtgctttc cagcgatccc ccgggccccg cggcctaccg cattagcgac 180
agcagctttg ttcaatgcgg ctccaactgc agtatgataa tcgacggaga cgtggcgcg 240
ggtcattttg gtgacctcga gggcgctacg tcacacggcg ccttcgtcgc gatctcaaac 300
gtcgcagccg gcggggatgg ccgaacggcc gtctgtggcg tcggcggaac ctccggcccg 360
tccgcgacta catccgtggg gaccagacg tccggggagt tccctccacg gaacccaagg 420
acctgacgag atcaagggacc ccaggctgtc ccccgcccc ctctccccc ctttccatgg 480
ggccacaggt gctgcgcccg tcgcgatgcc agggcgcgcg ccgagaagga cgtcggggcc 540
gcggagtcac ggtcagacgg cccgtcgtcc gactccgaaa ccgaggactc ggactcctcg 600
gacgaggata cgggttcgga gacgtgtctc cgatctctct cgatctgggc cgcaggggcg 660
actgacgagc atccagcgag ctccgactcg cggtcggacg actccgtgca gccgacgtt 720
gtcgttcgtc gcagatggag cgacggcccc gcccccggtg cctttcccaa gccccggcg 780
ccggcgact ccccggaaaa cccggcctg ggcccgcgca ccgggccccg ctccgcgacg 840
gaaccccgcg cgtcggccga ctccgattcc gcggccacg ccgcgcacc ccaggcgac 900
gtggcgccgg ttctggacag ccagcccact gtgggaacgg accccggcta cccagtccc 960
ctagaactca cgcgcgagaa cgcggaggtc gtggcgcggt ttctggggga cgcgctcgac 1020
cgcgagcccc cgtctatgct ggagtacttc tgtcgtgtcg ccgcgagga gagcaagcg 1080
gtgccccac gaaccttcgg cagcgcctcc cgcctcacgg aggacgactt tgggtctctg 1140
aactacgccc tctgtgagat ggcgcgcctg tgccctggac ttcccccggt ccccccaac 1200
gcataacgca cctatcatct gagggagtat gcgacgcggc tggttaacgg gttcaaaccc 1260
ctgggtgcgc ggtccgcccc cctgtatcgc atcctggggg ttctgggtca cctgcgcac 1320
cgtacccggg aggcctcctt tgaggatgg atgcgctcca aggaggtgga cctggacttc 1380
gggctgacgg aaaggcttcg ccacagcacc ccgaacagc tcgtcgagcg ggggtgcag 1440
aaccctacg actgtctgat cgtttacctc aagcgtctcg gcgggcaact catggagtcc 1500
gtcttccaga tgtacacccg catcgcgggg tttctggcgt gccggcgac ccgcggcatg 1560
cgccacatcg cctcggggcg acagggttcg tgggtggaaa tgttcaagt cttttccac 1620
cgctctacg accaccagat cgtgcgtcc acccccgcca tgcgaacct cggaaacccg 1680
aactactaca cctcagctg ctacctggtc aaacccagg ccaccactaa ccaggccacc 1740
ctccggggca tcaccggcaa cgtgagcgcc atcctcgccc gcaacggggg catcggtg 1800
tgcatgcagg cgttcaacga cgcagcccc ggcaccgcca gcatcatgcc ggcctgaag 1860
gtcctcgact cctcgtggg gcgcgacaa aaacagagca cgcgcgccac cggggcggtc 1920
gtgtacctgg aaccctggcg cagcgaggtt cgggcgtgc tcagaatgaa gggcgctcct 1980
gcggcgaggg aggcacagcg ctgcgacaa atcttcagcg cctctggat gccggacctg 2040
ttcttcaagg gctgatccg ccacctcgac ggcgagaaaa acgtcacctg gtccctgttc 2100
gacggggaca ccagcatgtc gctcgcgcac ttccacggcg aggagttcga gaagtgtac 2160
gagcacctcg aggcctggg gttcggcgaa acgatcccca tccaggacct ggcgtacgcc 2220
atcgtgcgca gcgcggccac caccggaagc cocttcacga tgtttaagga cgcggtaaac 2280
cgccactaca tctacgacac gcaaggggcg gccatcgccg gctccaacct ctgcaaccgag 2340
atcgtccacc cggcctccaa gcgatccagt ggggtctgca acctgggaag cgtgaatctg 2400
gcccgatcgc tctccaggca gacgtttgac ttggggcggc tccgcgacgc cgtgcaggcg 2460
tgcgtgctga tgggtgaacat catgatcgac agcacgttac aaccacgcc ccagtgcacc 2520
cgcggaacg acaacctgcg gtocatgggc attggcatgc agggcctgca cagggcggtc 2580
ctcaagatgg gcttgatctc ggagtccgac gagttccggg acctgaacac acacatcgcc 2640
gaggtgatgc tgcctcgggc catgaagacc agtaacgcgc tgtgcgttcg cggggcgctg 2700
cccttcagcc actttaagcg cagcatgtac cgggcgggcc gctttcactg ggagcgcttt 2760
tcgaacgcca gcccgggta cagggcgag tgggagatgc tacgccagag catgatgaaa 2820
cacggcctgc gcaacagcca gtteatcgcg ctcatgcca ccgcgcctc ggccagatc 2880
tcggacgtca gcgagggtt tgccccctg ttaccaaac tgttcagcaa ggtgaccagg 2940
gacggcgaga cgtcgcgcc caacacgctc ttgctgaagg aactcgagcg cacttcggc 3000
gggaagcggc tccctggacc gatggacgg ctcgaggcca agcagtgttc tgtggcccag 3060
gccctgcctt cctgggacc cgcaccaccc ctccggcggt tcaagacggc cttcgactac 3120
gaaccagAAC tgcgtatcga cctgtgtgca gaccgcgcc cctatgttga tcacagccaa 3180
tccatgactc tgtatgtcac agagaaggcg gacgggacgc tccccgcctc caccctggtc 3240
cgccttctcg tccacgcata taagcgcgcc ctgaagacgg ggatgtacta ctgcaagggt 3300
3360

```

10

20

30

40

cgcaaggcga ccaacagcgg ggtgttcgcc ggcgacgaca acatcgtctg cacaagctgc 3420
gcgctgtaa 3429

<210> 66
<211> 825
<212> DNA
<213> HSV-2

<400> 66
ggaaagtacg cggcgtgatg gtgttttcca gggatccccc cggccccggg gcctaccgca 60
ttagcgacag cagottttgt caatgcggct ccaactgcag tatgataatc gacggagacg 120
tggcgcgcgg tcaatttgct gacctcgagg gcgctacgtc caccggcgcc ttcgtcgcca 180
tctcaaacgt cgcagccggc ggggatggcc gaaccgcgct cgtggcgctc ggcggaacct 240
cgggcccgtc cgcgactaca tccgtgggga ccagacgtc cggggagtto ctccacggga 300
acccaaggac cccgaacccc caaggacccc aggtctgtcc cccgccccct cctccccct 360
ttccatgggg ccacgagtgc tgcgcccgtc gcgatgccag gggcgggccc gagaaggacg 420
tcggggccgc ggagtcattg tcagacggcc cgtcgtccga ctccgaaacg gaggactcgg 480
actcctcgga cgaggatacg ggctcgggtt cggagacgct gtctcgatcc tcttcgatct 540
gggcccgcag ggcgactgac gacgatgaca gcgactccga ctcgcggtcg gacgactccg 600
tgcagcccca cgttgtcgtt cgtcgcagat ggagcgacgg ccccgccccc gtggccttcc 660
ccaagcccgc gcgcccggc gactccccgc gaaaccccgc cctggggccc ggcacccggc 720
cgggctccgc gacggaccgc cgcgcgtcgg ccgactccga ttccgcggcc caccgcggcc 780
caccacaggc ggaagtgagg ccggttctgg acagccagcc cactg 825

<210> 67
<211> 678
<212> DNA
<213> HSV-2

<400> 67
atggccaacc gccctgcgcg atccgccttc gcgggagcgc ggtctccgtc cgaacgacag 60
gaaccccggg agcccgaggt cgcgccccc cggcgcgacc acgtgttttg caggaaagtc 120
agcggcggtg tgggtctttc cagcgatccc cccggcccc cggcctaccg cattagcgac 180
agcagctttg ttcaatgcgg ctccaactgc agtatgataa tcgacggaga cgtggcgcg 240
ggtcattttg gtgacctcga gggcgctacg tccacccggc cttcgtcgc gatctcaaac 300
gtcgcagccg gcggggatgg ccgaaccgoc gtogtgggcg tcggcggaac ctggggccc 360
tcgcgcacta catccgtggg gaccacagac tcgggggagt tcctccacgg gaacccaagg 420
accccogaac cccaaggacc ccaggtctgc ccccgcccc ctctccccc ctttccatgg 480
ggccaagagt gctcgccccc tcgcgatgcc agggcgcgcg ccgagaagga cgtcggggcc 540
gcggagtcac ggtcagacgg ccgctcgtcc gactccgaaa cggaggactc ggaactcctc 600
gacgaggata cgggctcggg ttccggagac cgtctctgat cctcttcgat ctggggccga 660
ggggcgactg acgacgat 678

<210> 68
<211> 313
<212> DNA
<213> HSV-2

<400> 68
gaagaggggt cgggaatccaa aggacgcaga ccaccttttg ttacggaccc ctttctcccc 60
cccttccgaa caaaaagcag cgggccccgg gccggggtga gggagggaca cgggggacac 120
ggcacggggg tcccgcctca cgcgcccgcc cctctaaatc ccccccgttt ctttgtcaag 180
cagcccgcgc ccccgacgc ctgggggatg ctcaacgaca tcgagtggct cgcacgacg 240
gactcggagg aggagaccga ggtgggaatc tctgacgacg accttcaccg cgaactccac 300
tccgagggcg gca 313

<210> 69
<211> 467

10

20

30

40

<212> DNA
<213> HSV-2

<220>
<221> misc_feature
<222> 39,322,332,368,369
<223> n = A,T,C or G

<400> 69
cagggcagcc ccacgcccgc cgaacgcgcag ggatcctgnt ggggggtgggc cagtgggtga 60
ggaggaagcg gaagcgggag gggggggcga cgtgtgcgcc gtgtgcacgg acgagatcgc 120
cccgcccctg cgtgccaga gttttccctg cctgcacccc ttctgcatcc cgtgcatgaa 180
gacctggatt ccgttgcgca acaagtgtcc cctgtgcaac accccgggtg cgtacctgat 240
agtgggcgtg accgccagcg ggtcgttcag caccatccc atagtgaacg acccccgga 300
ccgcgtggag gccgagggcg cngtgcgggt cnggcacggc cgtggacttt atctggacgg 360
gcaaccnng gacggccccg cgtccctgt cgtgggggg acacacggtc cgcgcctgt 420
cgcccccccc ccctggccc ggcacggacg acgaggacga tgacctc 467

10

<210> 70
<211> 204
<212> DNA
<213> HSV-2

<220>
<221> misc_feature
<222> 78,79,120,121,124,125
<223> n = A,T,C or G

<400> 70
gcccctattg gtcccctggg cttcctagta tgctaataaa tttctcccc gggggcggca 60
ccactcaggg ccgcgcgng ggcgcgggg gactcccatc tgcgtcgcg gggggcggcn 120
natnntaatg gggttcttgg agtacacccg gttggtcccc ggggaacggc cgtcccgaga 180
gggggattcc ctccctccgc cccc 204

20

<210> 71
<211> 474
<212> DNA
<213> HSV-2

<220>
<221> misc_feature
<222> 7,43,56,339,424,431,451,468,474
<223> n = A,T,C or G

<400> 71
ccccggnccg cttaagcggc cgggggaacc cagtgggcgg tngcccgccc cccgancctc 60
tgggggggcg agggaggcag ggaggagccc gagagcggg gacagggggg gagacgagg 120
gtcgggaatc aaaggacgca gaccaccttt ggttacggac ccctttctcc ccccttccg 180
aacaataaag agcggggggg gggccggggg gagggaggga caggggggac acggcaggg 240
ggtcccgcc cagccccgc gccctctaaa tccccccgt ttctttgtca agcagccgc 300
cgccccgcac gcctggggga tgctcaacga catgcagtng ctgcgcagca ggcactcga 360
ggaggagacc gaggtgggaa tctctgacga cgccttcac cgcgactcca cctccgaggc 420
gggncagcac nggacacgga gatgttcgag ncgggcctga tggacgcngc cacn 474

30

<210> 72
<211> 350
<212> DNA
<213> HSV-2

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> 107,148,185,187,305,312,313
 <223> n = A,T,C or G

<400> 72
 ggggtcggaa tccaaaggac gcagaccacc tttggttacg gaccccttcc tccccccctt 60
 ccgaacaaaa agcagcgggc ggggggcccgg ggtgaggag ggacacnngg ggacacggca 120
 cgggggtccc gcctcaccgc ccgcgcctc taaatcccc ccgtttcttt gtcaagcagc 180
 ccgcnngccc gcacgcctgg gggatgctca acgacatgca gtggctcgcc agcagcgact 240
 cggaggagga gaccgaggtg ggaatctctg acgacgacct tcaccgcgac tccacctccg 300
 aggcngggca gnnccggacac ggagatgttc gaggcgggct tgatggacgc 350

10

<210> 73
 <211> 312
 <212> DNA
 <213> HSV-2

<220>
 <221> misc_feature
 <222> 21,32,39,66,306
 <223> n = A,T,C or G

<400> 73
 gccccacgcc cgcgcagcgc naggatcct gngggggtng gcccggtggg gaggaggaag 60
 cggaancggg aggggggggc gacgtgtgcg ccgtgtgcac ggacgagatc gccccgcccc 120
 tgcgtgcca gacttttccc tgccctgcacc ccttctgcat ccgtgcatg aagacctgga 180
 ttccgttgcg caacacgtgt cccctgtgca acaccccggt gccgtacctg atagtgggag 240
 tgaccgccag cgggtcgttc agcaccatcc cgatagtgaac cgaccccgcg acccgcgagg 300
 aggccngagg cg 312

20

<210> 74
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 74
 Lys Val Ser Gly Val Met Val Leu Ser Ser Asp Pro Pro Gly Pro Ala
 5 10 15

Ala Tyr Arg Ile Ser Asp Ser Ser Phe Val Gln Cys Gly Ser Asn Cys
 20 25 30

30

Ser Met Ile Ile Asp Gly Asp Val Ala Arg Gly His Leu Arg Asp Leu
 35 40 45

Glu Gly Ala Thr Ser Thr Gly Ala Phe Val Ala Ile Ser Asn Val Ala
 50 55 60

Ala Gly Gly Asp Gly Arg Thr Ala Val Val Ala Leu Gly Gly Thr Ser
 65 70 75 80

Gly Pro Ser Ala Thr Thr Ser Val Gly Thr Gln Thr Ser Gly Glu Phe
 85 90 95

Leu His Gly Asn Pro Arg Thr Pro Glu Pro Gln Gly Pro Gln Ala Val

40

100 105 110
 Pro Pro Pro Pro Pro Pro Phe Pro Trp Gly His Glu Cys Cys Ala
 115 120 125
 Arg Arg Asp Ala Arg Gly Gly Ala Glu Lys Asp Val Gly Ala Ala Glu
 130 135 140
 Ser Trp Ser Asp Gly Pro Ser Ser Asp Ser Glu Thr Glu Asp Ser Asp
 145 150 155 160
 Ser Ser Asp Glu Asp Thr Gly Ser Gly Ser Glu Thr Leu Ser Arg Ser
 165 170 175
 Ser Ser Ile Trp Ala Ala Gly Ala Thr Asp Asp Asp Asp Ser Asp Ser
 180 185 190
 Asp Ser Arg Ser Asp Asp Ser Val Gln Pro Asp Val Val Val Arg Arg
 195 200 205
 Arg Trp Ser Asp Gly Pro Ala Pro Val Ala Phe Pro Lys Pro Arg Arg
 210 215 220
 Pro Gly Asp Ser Pro Gly Asn Pro Gly Leu Gly Ala Gly Thr Gly Pro
 225 230 235 240
 Gly Ser Ala Thr Asp Pro Arg Ala Ser Ala Asp Ser Asp Ser Ala Ala
 245 250 255
 His Ala Ala Ala Pro Gln Ala Asp Val Ala Pro Val Leu Asp Ser Gln
 260 265 270
 Pro Thr

<210> 75
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 75
 Met Ala Asn Arg Pro Ala Ala Ser Ala Leu Ala Gly Ala Arg Ser Pro
 5 10 15
 Ser Glu Arg Gln Glu Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Pro Pro Gly Gly
 20 25 30
 Asp His Val Phe Cys Arg Lys Val Ser Gly Val Met Val Leu Ser Ser
 35 40 45
 Asp Pro Pro Gly Pro Ala Ala Tyr Arg Ile Ser Asp Ser Ser Phe Val
 50 55 60
 Gln Cys Gly Ser Asn Cys Ser Met Ile Ile Asp Gly Asp Val Ala Arg
 65 70 75 80
 Gly His Leu Arg Asp Leu Glu Gly Ala Thr Ser Thr Gly Ala Phe Val

10

20

30

40

85 90 95

Ala Ile Ser Asn Val Ala Ala Gly Gly Asp Gly Arg Thr Ala Val Val
100 105 110

Ala Leu Gly Gly Thr Ser Gly Pro Ser Ala Thr Thr Ser Val Gly Thr
115 120 125

Gln Thr Ser Gly Glu Phe Leu His Gly Asn Pro Arg Thr Pro Glu Pro
130 135 140

Gln Gly Pro Gln Ala Val Pro Pro Pro Pro Pro Pro Phe Pro Trp
145 150 155 160

Gly His Glu Cys Cys Ala Arg Arg Asp Ala Arg Gly Gly Ala Glu Lys
165 170 175

Asp Val Gly Ala Ala Glu Ser Trp Ser Asp Gly Pro Ser Ser Asp Ser
180 185 190

Glu Thr Glu Asp Ser Asp Ser Ser Asp Glu Asp Thr Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Glu Thr Leu Ser Arg Ser Ser Ser Ile Trp Ala Ala Gly Ala Thr Asp
210 215 220

Asp Asp
225

<210> 76
<211> 4125
<212> DNA
<213> HSV-2

<400> 76

atggcgcgtc ctgccgcgca ccccccgggt taccggtacg ccgcgggccat cctgcccacc 60
ggctcccatcc tgagtacgat cgaggtggcg tcccaccgca gactctttga ttttttcgoc 120
gocgtgocgt ccgacgaaaa cagcctgtat gacgtagagt ttgacgcctt gctgggggtcc 180
tactgcaaca ccctgtcgtt cgtgcgtttt ctggagctcg gctgtccgt ggcgtgctg 240
tgcaccaagt tcccgagct ggcttacatg aacgaagggc gtgtgcagtt cgaggtccac 300
cagccctca tcgccgcgca cggcccgcac ccgctcgagc agcccggtca taattacatg 360
acgaagggtca tcgaccgccc ggccctgaac gccgccttca gcctggccac cgaggccatt 420
gccctgctca cgggggaggg cctggacggg acggggcatta gcctgcatcg ccagctgcgc 480
gccatccagc agctcgcgcg caacgtccag gccgtcctgg gggcggttga ggcgggcacg 540
gocgaccaga tgctgcacgt gctgttggag aaggcgctc cctggccct gctgttgccc 600
atgcaacgat atctcgacaa cgggcgcctg gcgaccaggg ttgcccgggc gacctggtc 660
gocgagctga agcggagctt ttgcgacacg agcttcttcc tgggcaaggc gggccatcgc 720
cgcgaggcca tcgaggcctg gctcgtggac ctgaccacgg cgaacgagcc gtccgtggcc 780
gtgccccgcc tgacgcacgc cgacacgcgc gggcgggcgg tcgacggggg gctggtcacc 840
accgccgcca tcaaacagcg cctcctgcag tcttctctga aggtggagga caccgaggcc 900
gacgtgcccg tgacctacgg cgagatggtc ttgaacgggg ccaacctcgt cacggcgctg 960
gtgatgggca aggcctgctg gagcctggac gacgtggggc gccacctgct ggatatgcag 1020
gaggagcaac tcgaggcgaa cggggagacg ctggatgaac tcgaaagcgc ccccagaca 1080
acgocgctgc gcgcgatct ggtggccata ggcgacaggg tggcttctct ggaggccctg 1140
gagagacgca tctacgcgc caccacgtg cctaccccc tggtgggcgc catggacctg 1200
acgttcgtcc tgccctggg gctgttcaac ccggccatgg agcgttctgc cgcgcacgcc 1260
ggggacctgg tgcccgcccc cggccacccg gagccccgcg cgttccctcc ccggcagctg 1320
tttttttggg gaaaggacca ccaggttctg cggctgtcca tggagaacgc ggtcgggacc 1380

10

20

30

40

```

gtgtgtcatc cttcgtcat gaacatcgac ggggocgtcg ggggogtgaa ccaagacccc 1440
gtcagggccg cgaatccgta cggggcgtao gtcgocggccc cggccggccc cggcgcgga 1500
atgcagcagc gttttctgaa cgcctggcgg cagcgocctcg cccacggccg ggtccgggtg 1560
gtcgcgaggt gccagatgac cgcggagcag ttcatgcagc cgcacaacgc caacctggct 1620
ctggagctgc accccggctt cgactttctt cggggcggtg cgcacgtoga gcttcccggc 1680
ggcgaagtcc ccccgcccg tccggggcg atccaggcca cctggcgctt ggtcaacggc 1740
aacctgcccc tggcgctgtg tccggtggcg tttcgtgacg cccggggcct ggagctcggc 1800
gttggccggc accccatggc gccggtatcc atagccgcgc tccgcggggc gttcagggac 1860
cgcagctacc cggcggtgtt ttacctgctg caagccgcga ttacggcaa cgagcagtg 1920
ttctgcgccc tggcgcgctt cgtgaactag tgcataacca gctactggaa caacacgga 1980
tgccggcgct tctgaacga ctactcgctg gtctcgtaaa tccgtaccta cctcgggggc 2040
gaacctcccc aggagtgcat ggccgtgtat cgggacctgg tggcccacgt cagggccctg 2100
gcccagctgg tggacgactt tacctgccc ggcccgaggc tggggcgga ggctcaggcc 2160
gagctgaatc acctgatgc cgaccggcg cgtctgcgc cctcgtgtg ggactgcgac 2220
ggccttatgc gacacggcg cctggaccgc caccgagact gccggattga cgcggggggg 2280
cacgagcccg tctacggcg gccgtgcaac gtggcgacgg ccgactttaa ccgcaacgac 2340
ggccggctgc tgcacaacac ccaggcccg gggcccgacg ccgcccagca cggcccgca 2400
cggccggccg actggaccgt ccaccacaaa atctactatt acgtgctggt gccggccttc 2460
tcgctgaggg cgtgctgcac cgcgggggtc cgtctcgacc cgtgtgacgc cagctgcag 2520
aacatggtgg tcccgagat cggcccggtt gaggagtgc ccgagcatcc cgtgaccgac 2580
cccgccccc cgtgcatcc cgcgaatctg gtggccaaca cggtaagcg catgttcac 2640
aacggggcgc tctgctgca cggcccgccc atgtcaacgc tgcaggtgtt ggcgcacaa 2700
atggccgagc gcagcagcc gctgctgtgc tcccgggcg ccgacgggg cgcgaacacc 2760
gcgtcgacgc ccaacatgc catcttcgac ggggocgtgc acccgcgct gctgctcatg 2820
gccccccagc acctggaca caccatccaa aatggcgaat acttctacgt cctgcccgtc 2880
cacgcgctgt ttgcggcgcc cgcacacgtg gccaacgcgc ccaacttccc cccggccctg 2940
cgcgacctgg cgcgcgactt cccctggtc ccccgggccc tggggggcaa ctacttctcc 3000
tccatccgac agcccggtt gcagcagccc cgcgagagcg cggcggggga gaacgcgctg 3060
acctacgcgc tcatggcggg gtacttcaag atgagcccg tggccctgta tcaccagctc 3120
aagacgggccc tccaccccg gttcgggttc accgtcgtgc ggcagagccg cttcgtgacc 3180
gagaacgtgc tgttttccga ggcgcgctcg gaggcgtact ttctgggcca gctccagtg 3240
gcccgcacgc aaacggcgcc gggggtcaac ttacgctca cccagccgc cggaaacgtg 3300
gacctgggtg tgggtacac cgcgctgcgc gccacgggca cgtccgcaa cccggttacg 3360
gacatgggca acctcccca aaacttttac ctgcgcgcgc gggcccccgc gctgctagac 3420
aacgcggccg ccgtgtacct gcgcaacgcg gtctgtggcg gaaacggctt ggggcggccc 3480
cagccctccc cgtcttttgg ctgcgcgcag gtgcgcggcg gcgcggcat ggaccacggg 3540
caggatgcgc tgtgtgagtt catcgccacc cccgtggcca cggacatcaa ctactttcgc 3600
cggccctgca acccgcgggg acgcgcggcc ggcggcggtt acgcggggga caaggagggg 3660
gacgtcatag cctcatgta cgaccacggc cagagcgacc cggcgcgccc cttcgcggcc 3720
acggccaaac cgtggcgctc gcagcggttc tcgtacgggg acctgctgta caacggggcc 3780
tatcacctca accgggcctc gccgctctc agccctgct tcaagtctt caccgcggcc 3840
gacatcacgg ccaaacatcg ctgcctggag cgtctcatcg tggaaacggg atcggcggt 3900
tccacggcca ccgtgccag cgactgcag tttaagcgcc cgcgggggtg ccgcgagctc 3960
gtggaagacc cgtgcggcct gtttcaggaa gcctacccga tcacctgcgc cagcgacccc 4020
gcctgctac gcagcgccc cgtatgggag gccacgcgc gagagaccca ctttacgcag 4080
tatctcatct accagccctc cccgctaaag ggcctgtctc tgtaa 4125

```

<210> 77
<211> 8108
<212> DNA
<213> HSV-2

```

<400> 77
ttcttgaaga cgaagggcc tctgtatag cctattttta taggttaatg tcatgataat 60
aatggttttc tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg 120
tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat 180
gottcaataa tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa catttcogtg tcgcccttat 240
tccctttttt ggggcatttt gccttctctt ttttgcctac ccagaaacgc tggtgaaagt 300

```

10

20

30

40

```

aaaagatgct gaagatcagt tgggtgocag agtgggttac atcgaaactgg atctcaacag 360
cggtaagatc cttgagagtt ttccgcccga agaactgttt ccaatgatga gcacttttaa 420
agttctgtca tgtggcgcggt tattatcccc tattgacgcc gggcaagagc aactcggctc 480
ccgcatacac tattctcaga atgacttgggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct 540
tacggatggc atgacagtaa gagaatttat cagtgtgcc ataaccatga gtgataaac 600
tgcggccaac ttacttctga caacgatcgg aggaacgaag gagctaaccg cttttttgca 660
caacatgggg gatcatgtaa ctccgcttga tctgtggaa ccggagctga atgaagccat 720
accaaagcag gagcgtgaca ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaaact tgcgcaaaact 780
agtttactca tatatacttt ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc 840
ggataaagtt gcaagaccac ttctgcgctc ggcccttcgg gctggctggt ttattgctga 900
taaactctga gcgggtgagc gtgggtctcg cgggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg 960
taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg 1020
aaatagacag atcgtgaga taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca 1080
agtttactca tatatacttt agattgattt aaaacttcatt ttttaattta aaaggatcta 1140
ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca 1200
ctgagcgtca gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt ttttctcg 1260
cgtaactctg tctgtgcaa caaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgcggga 1320
taagactgta ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa 1380
tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc 1440
tacatacttc gctctgctaa tctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg 1500
tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggtcgaac 1560
gggggggttc tgacacagc ccagcttgga gcgaacgac tacaccgaac tgagatacct 1620
acagcgtgag cattgagaaa gcgccacgct tcccgaaagg agaaaggcgg acaggatatc 1680
ggtaagcggc aggttcggaa caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg 1740
gtatctttat agtctgtcg ggttcgcca cctctgactt gacgctcgat tttgtgatg 1800
ctcgtcaggg gggcgagcc tatggaaaaa cgcagcaac gcggcctttt tacggttcct 1860
ggccttttgc tggccttttg ctacatgttt ctttctcggt ttatccctg attctgtgga 1920
taaccgtatt accgcctttg agtgagctga taccgtcgc ccagccgaa cgaccgagcg 1980
cagcagtgca gtgagcgagg aagcgaaga gcgcccaata cgcacccgc ctctccccc 2040
gcgttgcccg attcattaat gcagctggca cgacagggtt ccgactgga aagcgggag 2100
tgagcgaac gcaattaatg tgagttagct cactcattag gcacccagg ctttacactt 2160
tatgcttcgc gctcgtatgt tgtgtggaat tgtgagcggg taacaatttc acacaggaaa 2220
cagctatgac catgattacg ccaagctttt gcatcaata aatggatcac aaccagtatc 2280
tcttaacgat gttcttcgca gatgatgatt ctttttttaa gtatttggt atctagactt 2340
atgaaatctt cattatctga tataattgcaa atoactcaat atctagactt tctgttatta 2400
ttattgatcc aatcaaaaaa taaattagaa gccgtgggtc attgttatga atctotttc 2460
gaagaaatca gacaattgac aaaattcaca gactttcaag attttaaaaa actgtttaac 2520
aaggtcccta ttgttacaga ttgaagggtc aaacttaata aaggatattt gttcgacttt 2580
gtgattagtt tgatgcgatt caaaaaagaa tctctctag ctaccaccgc aatagatcct 2640
gttagataca tagatcctcg tcgcaatata gcattttcta acgtgatgga tatattaaag 2700
tcgaatpaa gtaacaataa ttaattcttt attgtcatca tgaacggcgg acatattcag 2760
ttgataatcg gcccatggtt ttccaggtaaa agtacagaat taattagacg agttagacgt 2820
tatcaaatag ctcaatataa atgcgtgact ataaaaatatt ctaacgataa tagatacgg 2880
acgggactat ggacgcagta taagaataat tttgaagcat ttgaagcaac taaactatgt 2940
gatctcttgg aatcaattac agattttctc gtgataggta tcatgaagg acagttcttt 3000
ccagacattg ttgaattccg agcttggctg caggtcgggg atccccctg ccgggttatt 3060
attatttttg acaccagacc aactggtaat ggtagcgacc ggcgctcagc ttgaattccg 3120
ccgatactga cgggctccag gactcgtcgc caaccaatccc catatggaaa ccgtcgatat 3180
tcagccatgt gccttcttcc gcgtgcagca gatggcgatg gctggtttcc atcagttgct 3240
gttgactgta gcggctgatg ttgaactgga agtcgcccgc ccactggtgt gggccataat 3300
tcaattcgcg cgtccgcag cgcagaccgt tttcgtcctg gaagacgtac ggggtatata 3360
tgtctgacaa tggcagatcc cagcggtaaa aacaggcggc agtaaggcgg tcgggatagt 3420
ttctctgcgg ccttaatecg agccagttta ccgctctgc taactgcgcc agctggcagt 3480
tcaggccaat ccgcgcggga tgcggtgtat cgotcgcac ttcaacatca acggtaatcg 3540
ccatttgacc actaccatca atccgtagg ttttccggct gataaataag gttttccct 3600
gatgctgcca cgcgtgagcg gtcgtaatca gcaccgcatc agcaagtgtat tctgcctgct 3660
actgcaacaa cgtcgtctcg gcctggtaat ggccgcgcgc cttccagcgt tcgacccagg 3720
cgttagggtc aatgcgggtc gcttcaacta cgccaatgct gttatccagc ggtgcaagg 3780

```

10

20

30

40

tgaactgata ggcagcgggc gtcagcaggt gttttttatc gccaatccac atctgtgaaa 3840
 gaaagcctga ctggcgggtta aattgccaac gcttattacc cagctcgatg caaaaatcca 3900
 tttcgctggt ggtcagatgc gggatggcgt gggacggcgc ggggagcgtc aactgaggt 3960
 tttccgccag acgccaactgc tgccaggcgc tgatgtgccc ggcttctgac catgcggtcg 4020
 cgttcgggtt ttttgcctcc gtcagcgtg agagttgccc ggctgctccc ggctgcggt 4080
 gttcaggcag ttcaatcaac tgtttacctt gtggagcgac atccagaggc acttcaccgc 4140
 ttgccagcgg cttaccatcc agogccaacca tccagtgacg gactcgttta tccgtatgac 4200
 ggaacaggta ttccgtggtc acttcgatgg tttgcccggg taaacgggaa tggaaaaact 4260
 gctgctgggt ttttgcctcc gtcagcgtg gatgcggcgt gcggtcggca aagaccagac 4320
 cgttcataca gaactggcga tccgttcggg tatcgccaaa atcacgcgcg taagccgacc 4380
 acgggttgcc gttttcatca tatttaatca gcgactgac caccagtc cagacgaagc 4440
 cgcctgttaa acggggatac tgacgaaacg cctgccagta tttagcgaaa ccgccaagac 4500
 tgttaccatc cgcgtggggc tattcgcaaa ggatcagcgg gcggtctctc ccaggtagcg 4560
 aaagccattt tttgatggac catttcggca cagccgggaa gggctggtct tcatccacgc 4620
 gcgcgtacat cgggcaataa atatcgggtg ccgtggtgtc ggctccgcg ccttcatact 4680
 gcacccggcg ggaaggatcg acagatttga tccagcgata cagcgcgtcg tgattagcgc 4740
 cgtggcctga ttcatccccc agcagaccaga tgatcacact cgggtgatta cgtccgcgt 4800
 gcaccattcg cgttaacgcgt tccgtcatcg ccggtagcca gcgcggatca tccgtcagac 4860
 gattcattgg caccatgcgg tgggtttcaa tattggcttc atccaccaca tacaggccgt 4920
 agcggctgca cagcgtgtac cagcgggat ggttcggata atgcgaacag ccgacggcgt 4980
 taaagtgtgt ctgcttcac agcaggatat cctgcacat cgtctgctca tccatgacct 5040
 gaccatgcag aggatgatgc tccgtgacgt taacgcctcg aatcagcaac ggcttgccgt 5100
 tcagcagcag cagaccattt tcaatccgca cctcgcgaa accgacatcg caggttctcg 5160
 cttcaatcag cgtgccgtcg gcggtgtgca gttcaaccac cgcacgatag agattcggga 5220
 tttcggcgct ccacagtttc ggggttttoga cgttgagacg tagtgtgacg cgtccggcat 5280
 aaccaccacg ctcatcgata atttcacccg cgaaaggcgc ggtgccgctg gcgacctgcg 5340
 tttaocctcg ccataaagaa actgttaccc gtaggtagtc accgaactcg ccgcacatct 5400
 gaacttcagc ctccagtaca gcgcggctga aatcatcatt aaagcgagtg gcaacatgga 5460
 aatcgctgat ttgtgtagtc ggtttatgca gcaacgagac gtcacggaaa atgcgcgtca 5520
 tccgccacat atcctgatct tccagataac tgccgtcact ccaacgcagc accatcacgc 5580
 cgaggcgggt ttctccggcg cgtaaaaatg cgtcaggtc aaattcagac ggcaaacgac 5640
 tgtcctggcc cagcgcgcgt tgcaccacag atgaaacgac gagttaacgc 5700
 catcaaaaat aattcggctc tggccttcct gtagccagct ttcatcaaca ttaaatgtga 5760
 gcgagtaaca acccgtcgga ttctccgtgg gaacaaacgc cggattgacc gtaatgggat 5820
 aggttacggt ggtgtagatg ggccatcgt aaocgtgcac ctgccagttt gaggggacga 5880
 cgacagatca ggccatcagga agatcgacat ccagccagct ttccggcacc gcttctggtg 5940
 ccggaaccca gcgaagcgc cattcggcat tcaggctcgc caactgttgg gaaggcgat 6000
 cggtcggggc ctcttcgcta ttacgccagc tggcgaaagg gggatgtgct gcaaggcgat 6060
 taagtgtggg aacgcaggg ttttcccagt cagcagcttg taaaacgacg ggatccctcg 6120
 aggaattcat ttatagcata gaaaaaaaca aaatgaaatt ctactatatt tttacataca 6180
 tatattctaa atatgaaagt ggtgattgtg actagcgtag catcgcttct agacatatac 6240
 tataatgtaa taccaatact caagactacg aaactgatac aatctcttat catgtgggta 6300
 atgttctcga tgcgaatag ccataatgcg gtatgttgcga tatacataaa ctgatcacta 6360
 attccaaacc caccgccttt ttatagtaag tttttcacc ataataata aatacaataa 6420
 ttaatttctc gtaaaagtag aaaatatatt ctaatttatt gcacggtaag gaagtagaat 6480
 cataaagaac agtgacggat ccgtaaaac gacggccagt gagcgcgcgt aatacgactc 6540
 actatagggc gaattgggtg ccgggcccc cctcgaggtc gacggtatcg ataagcttga 6600
 tatcgaattc ctgcagcccg ggggatccac tagttctaga gcggccgcca ccgcggtgga 6660
 gctccagctt ttgttccctt tagtgagggt taattgcgcg cttggcgtaa tcatggctcat 6720
 agctgttggg aattctgtga gcgtatggca aacgaaggaa aaattagtta tagtagccgc 6780
 actcgatggg acatttcaac gtaaacggtt taataatatt ttgaatctta ttccattatc 6840
 tgaaatgggt gtaaaactaa ctgctgtgtg tatgaaatgc ttttaaggag cttccttttc 6900
 taaacgattg ggtgaggaag ccgagataga aataatagga ggtaatgata tgtatcaatc 6960
 ggtgtgtaga aagtgttaca tcgactcata atatttatatt ttttatctaa aaaactaaaa 7020
 ataaacattg attaaatttt aatataatc ttaaaaatgg atgttgtgtc gttagataaa 7080
 ccgtttatgt attttgagga aattgataat gagttagatt acgaaccaga aagtgcacaa 7140
 gaggtcgcaa aaaaactgcc gtaacaagga cagttaaaac tattactagg agaattatct 7200
 tttcttagta agttacagcg acacggtata ttagatgggt ccaccgtagt gtatatagga 7260

10

20

30

40

```

tctgetcccg gtacacatat acgttatttg agagatcatt tctataatth aggagtgate 7320
atcaaatgga tgctaattga cggccgcoat catgatccta ttttaaatgg attgcgtgat 7380
gtgactctag tgactcgggtt cgttgatgag gaatatctac gatccatcaa aaaacaactg 7440
catccttcta agattattht aatttctgat gtgagatcca aacgaggagg aaatgaacct 7500
agtacggcgg atttactaag taattacgct ctacaaaatg tcatgattag tatthtaaac 7560
cccgtggcgt ctagtcttaa atggagatgc cgttttccag atcaatggat caaggactth 7620
tataatccac acggttaataa aatgttacaa ctttttgcct ctccatattc agggccgctg 7680
ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg cgtttaccca acttaatcgc cttgcagcac 7740
atccccctth cgcagctgg cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc cttcccaac 7800
agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgcc tgatggcgta ttttctctth acgcatctgt 7860
gcggtatttc acacgcata tgggtgcactc tcagtaccat ctgctctgat gcgcgatagt 7920
taagccagta cactccgcta tcgctacgtg actgggtcat ggcgcgcgc cgcacccgcg 7980
caacaccgcg tgacgcgcgc tgacgggctt gtctgctccc ggcacccgct tacagacaag 8040
ctgtgaccgt ctcggggagc tgcatgtgct agaggtthtc accgtcatca ccgaaacgcg 8100
cgaggcag 8108

```

10

<210> 78
<211> 2091
<212> DNA
<213> HSV-2

```

<400> 78
atgtccgtgc gcgggcatgc cgtacgcggg aggcgcgcct ccaccggctc ccatgcccgc 60
tccgcgcctc gcgcgcactc gcccggtggg gacgagcccg agggcggtgg agtcgggtta 120
atgggggtac tgcggcggtt gtttaacgtg gacgacgaca gcgaggtcga ggccgcgggg 180
gagatggcga gcgaagagcc gcccccgcgc cgtcgcgggg aggcgcgcgc tcaccccggg 240
tcccgacgcg cgtccgaggg ccgggcggcg gcgcgcgcgc gccgggcgct cttccgcgcg 300
cccaggtccg ttacggccag gaggcagtc gtctgcggac gccgggacag cgcctacacg 360
cgggccccgc ggggaggtta cctgggcccg atggaccac gcgaacttht ggggcgggtg 420
ggcggttcgc ggggtgtgct ctgcgcgcgt ttccgtgacg agctcaacta cgaggaggac 480
gactaccccg ccgcgcgcgc gcaagatgac ggccccgggg cgcggccttc cgcgacggtc 540
gagattctcg cgggcgcgcgt gtgggcgcgc gacgtgcagg cgcatttccc cctggaccgc 600
ctgacccccg gactgcgcgc gtgggacgag tccgtgcgcct cggccctggc cctgggacat 660
ccggccgggt tctacccgtg tccggatagc gcgttcgggc tgtcgcgcgt gggggtcatg 720
cactttgctt ccccgccgca cccaaaggtg tttttccgct agacgtgca gcagggcgag 780
gcgctggcct ggtacgtcac gggcgacgcg atcctcgacc tgacggatcg gcgggcaaaa 840
accagccctt cccgcgcgat gggttttctg gtggacgcca tcgtgcgggt ggcgatcaac 900
gggtgggtct gcgggacgcg cctgcacacg gaggggcgcg gctcggagct cgacgacagg 960
gcggccgagc tccgacggca gttcgcgagc ctacgcgcgt tgcggccctg gggggccgct 1020
gccgtgcgcg tgctcagcgc gggagggggc gcgcgcgcgc accccggccc cgacgcgcgc 1080
gtctttcgca gttcgcgtgg gtccctgctg tactggcccg ggtgcgcgc gctcctggg 1140
cgcgaactgt gcgtggcgc ccgctacgcg gggcgcatga cgtacatcgc caccggggct 1200
ctgctcgcgc gcttcaaccc cgggcgcgcgt aaatgcgtgc tccgcggga ggcgcggtt 1260
gcggggcgcg tctgggagct gctggcggtc ctggcgagc agacgtcca gtgctctcg 1320
gtggtcgtgg gggcgccct gcacccgcac tccgcgcacc ccgcgtttgc ggaagtgagg 1380
caggaggcgc tgtttcgcgc cctgcctctg ggcagccccg gggtcgtggc ggcgcgacac 1440
gaggcgctgg gcgacaccgc ggcgcgcgc ctgctcgcca ccagcgggt gaacgcgcgt 1500
ctggggcgcg ccgtgtacgc gctgcacacg gccctggcga ccgttacct gaaatacgcc 1560
ctggcctgcg gggacgcgc ccggcgacgg gacgacgcgg cggccgcgcg cgcctgctg 1620
gcgaaggggc tcatctgca gcgctgctg gccctggcgc acacggtgt cgcgtgctg 1680
gccctggcgc cgtttgacgg cgggtcgacg gcccccaggg tgggcacgta cccccctg 1740
cgtacgcgt gcgtcctccg cgcgacccag cccctgtacg cgggaccac cccgcgaaa 1800
ttttggcgcg acgtgcgcgc cgcgcgcgaa cactggacc ttgcgcgcgc gtcctcggcg 1860
ccccggcgcg ccgtgagcgg gacggcagac cccgccttcc tgcctgaaga cctggcgccc 1920
ttcccccccg cccccctgaa tagcgagtcc gtgctggggc cgcgggtccg cgtcgtggac 1980
atcatggcgc agtttcggaa actgctcatg ggcgacgagg agaccgcgc cctccggcg 2040

```

20

30

40

cacgtgtccg ggaggcgcgc gaccgggctg ggcggccgc cacgcccata g 2091

<210> 79
 <211> 1110
 <212> DNA
 <213> HSV-2

<400> 79
 atgagtcagt gggggcccag ggcgatcctt gtccagacgg acagcaccaa ccggaatgcc 60
 gatggggact ggcaagcggc cgtagctatt cgcgggggcg gagtcgttca actgaacatg 120
 gtcaacaaac gcgcggtgga ttttaccocg gcagaatgcg gggactccga atgggcccgtg 180
 ggccgcgtct ctctgggcct gcgaatggca atgcgcggg acttctgcgc gattattcac 240
 gccccgcgg tatcgggcc cgggcccac gtgatgctcg gtctcgtcga ctccgggtac 300
 cgcggaacg tcttggccgt ggtcgtagcc ccgaacggga cgcgcgggtt tgcccccg 360
 gccctccgg tgcagctgac gtttctggac atccgggcca ccccccgac cctcaccgag 420
 ccgagctccc tgcaccggtt tccgcagttg gcgcgctccc cgtggcagg gttacgagaa 480
 gatccttggt tggacggggc gctcgcgacc gccggggggg cgttgccct gccggccaga 540
 cggcgcggg gatcgtggt ctacgcgggc gagctaacc aggtgaccac cgagcacggc 600
 gactgcgtgc acgagggccc cgcctttctg ccaagcggc agggagacgc aggetttgac 660
 attctcatcc accgagccgt gaccgtccc gccaacggcg ccacggcat acagccgtcc 720
 ctccgcgtat tgcgcgggc cgaacgacca gaggcctgt atgtgctgg gcggtcgtc 780
 ctcaatgcca ggggcctcct ggtcatgcct acgcgctgg cctccggga cgcctgtgc 840
 tttgtgtat gtaacctgac cggagtcctg gtgacctac aagccgggtc caaggtcgc 900
 cagctgctc tgcgggggac ccacgcctc ccttgatcc ccccgacaa catccacgag 960
 gacggcgcat tccgggccta cccagaggg gttccggac cgaacgcac ccccgagac 1020
 ccgccattt tgggttttac gaacgagtt gaocgggac ccccccaag caagcgggg 1080
 gccgggggt ttggtccac tggcatctag 1110

10

20

<210> 80
 <211> 228
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens-ubiquitin UL49-HSV-2

<400> 80
 atgcagatct tcgtgaagac tctgactggt aagaccatca ccctcgaggt ggagcccagt 60
 gacaccatcg agaatgtcaa ggcaagatc caagataagg aaggcattcc tctgatcag 120
 cagaggttga tctttgcccg aaaacagctg gaagatggtc gtaccctgtc tgactacaac 180
 atccagaag agtccacctt gcacctggt ctccgtctca gaggtggg 228

<210> 81
 <211> 903
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens-ubiquitin UL49-HSV-2

30

<400> 81
 atgacctctc gccgctccgt caagtctgt cgcgggaag cgcgcgcgg gacccacgag 60
 gagctgtact atggccgggt ctccccggcg gacccagaga gtccgcgga cgaacttcgc 120
 cgcggcgtg gcccgatgcg cgcgcgcgg aggggcgagg ttcgctttct ccattatgac 180
 gaggtgggt atgccctcta cgggactcg tcttcggac acgacgagtc ccgggatacc 240
 gcgcgaccgc gtctgtcggc gtcgctcgc ggtctcacg gccccggccc cgcgcgcgt 300
 cctccacccc ccggggggcc cgtggggccc ggcgggcgt cgcacgccc tccgcgcgg 360
 acccccaaaa tgacgcggg ggccctaag gctccgcga cccggcgac cgaccccgcc 420
 cgcggcaggc gacccgccc ggcgactcc gccgtgctc tagacgccc cgtccacg 480
 gccctcggaa gaaccaagac acccgcccag ggaactggca agaagctga cttcagcacc 540
 gccccaccga gccccacggc gccgtggacc ccccggtgg cgggttcaa caagcgcgtc 600

40

```

ttctgcgcgcg cggtcggggcg cctggcgggc acgcacgccc ggctggcggc ggtacagctg 660
tgggacatgt cgcggccgca caccgacgaa gacctcaacg agctcctcga cctcaccacc 720
attcgcgtga cggctctgcga gggcaagaac ctctgcagc gcgcgaacga gttggtgaat 780
cccgacgcgg cgcaggacgt cgcgcgcacc gcggcgcgcc ggggcgcgcc cgcggggcgt 840
gcgcgcgcga ccgcacgggc cccgcgcgcg tcggcttccc gtcccgcgcg cccctcgcg 900
tag 903

```

```

<210> 82
<211> 1113
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 82
atgagtcagt gggggcccag ggcgatacct gtccagacgg acagcaccaa ccggaatgcc 60
gatggggact ggcaagcggc cgtagctatt cgcgggggcg gactcgttca actgaacatg 120
gtcaacaaac gcgcgctgga ttttaccocg gcagaatgcg gggactccga atgggcccgtg 180
ggccgcgtct ctctgggcct gcgaatggca atgcgcggcg acttctgcgc gattattcac 240
gccccgcggg tatccggccc cgggcccacc gtgatgctcg gtctcgtcga ctccgggtac 300
cgcggaaccc tcctggccgt ggtcgtagcc ccgaacggga cgcgcgggtt tgcccccggg 360
gcccctcggg tcgacgtgac gtttctggac atccgggcca ccccccgac cctcaccgag 420
ccgagctccc tgcacgggtt tccgcagttg gcgcgctccc cgtcggcagg gttacgagaa 480
gatccttggg tggacggggc gctcgcgacc gccggggggg cggtggtccc gccggccaga 540
cggcgcgggg gatcgcgtgt ctacgcgggc gagctaacgc aggtgaccac cgagcacggc 600
gactgcgtgc acgagggcgc ccctttctg ccaaagcgcg aggaggacgc aggccttgac 660
attctcatcc accgagccgt gaccgtcccg gccaacggcg ccacggtcat acagccgtcc 720
ctccgcgtat tgcgcgcggc cgcaggacca gaggcctgct atgtgctggg gcggtcgtcg 780
ctcaatgcca ggggcctcct ggtcatgcct acgcgctggc cctccgggca cgcctgtcgc 840
tttggtgtat gtaacctgac cggagtcccg gtgacctac aagccgggtc caaggtcgcc 900
cagctgctcg tcgcggggac ccacgcccct ccctggatcc cccccgacaa catccacgag 960
gacggcgcgt tccgggccta cccagagggg gttccggacg cgaccgccac cccccgagac 1020
ccgcgcgatt tgggtgtttac gaacgagttt gacgcgggac ccccccaag caagcggggg 1080
gcgggggggt ttggctccac tggcatctag tga 1113

```

```

<210> 83
<211> 927
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 83
atgcagcacc accaccatca ccaccacacc tctcgcgcgt ccgtcaagtc gtgtccgcgg 60
gaagcgcgcg gcgggaccca cgcaggagct tactatggcc cgggtctccc ggcggaccca 120
gagagtcocg gcgacgactt ccgcgcggcg gctggcccga tgcgcgcgcg ccgcaggggc 180
gaggttcgct ttctccatta tgacgaggct gggatgccc totaccggga ctcgtcttcg 240
gacgacgacg agtcccggga taccgcgcga ccgcgtggtt cggcgtccgt cgcgggctct 300
cacggccccc gccccgcgcg cgtcctccca cccccgggg gccccgtggg cgcgggcggg 360
cgtcgcacg cccctccgcg gcggaccccc aaaatgacgc gcggggcgcc taaggccccc 420
gcgaccccgg cgaccgaccc cgcgcgcggc aggcgaaccc ccagggccga ctccgcgtg 480
ctcctagacg ccccgcgtcc caccggcctcg ggaagaacca agacacccgc ccagggactg 540
gccaagaagc tgcacttcag caccgcccc cgcagcccca cggcgcgctg gacccccgg 600
gtggcgggt tcaacaagcg cgtctctcgc gccgcggtcg ggcgcctggc ggccacgcac 660
gcccggctgg cggcgggtaca gctgtgggac atgtcgcggc cgcacaccga cgaagacctc 720
aacgagctcc tcgacctcac caccattcgc gtgacggtct gcgagggcaa gaacctctg 780
cagcgcgcga acgagttggg gaatcccgcg gcggcgcagg acgtcgcgcg gaccgcggcc 840
gcccggggcc gccccgcggg gcgtgcgcgc gcgaccgcac gggccccgc cgcctcggct 900
tcccgctccc gccgccccct cgagtag 927

```

```

<210> 84

```

10

20

30

40

<211> 4149
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 84

```

atgcagcattc accaccatca ccacgcgcgt cctgcccgcg acccccggg ttaccggta 60
gccgcggcca tgggtgccac cggctccatc ctgagtagca tgcaggtggc gtcccaccgc 120
agactctttg atttttttgc ccgcgtgggc tccgacgaaa acagcctgta tgacgtagag 180
tttgacgccc tgcgggggtc ctactgcaac accctgtgcg tctgtgcgtt tctggagctc 240
ggcctgtccg tggcgtgcgt gtgcaccaag ttcccgagag tggcttacat gaaagaagg 300
cgtgtgcagt tgcaggtcca ccagccctc atcgcccgcg acggcccgca ccccgctgag 360
cagcccgctc ataattacat gacgaaggtc atcgaccgca gggccctgaa cgcgccttc 420
agcctggcca ccgagggcat tgcctgtctc acgggggagg ccctggacgg gacgggcatt 480
agcctgcata gccagctgcg ccccatccag cagctcgcgc gcaacgtcca ggccgtcctg 540
ggggcggttg agcgcggcac ggccgaccag atgctgcacg tctgtttgga gaaggcgct 600
cccttgcccc tctgtttgcc catgcaacga tatctcgaca acgggcgcct ggccgaccag 660
gtgcgccggg cgcacctggg cgcgcgagct aagcggagct ttgcgacac gagcttcttc 720
ctgggcaagg cggcgaggcc atcgaggcct ggctcgtgga cctgaccacg 780
gcgacgcagc cgtccgtggc cgtgcgccgc ctgacgcacg ccgacacgcg cggcgggcgc 840
gtcgacgggg tctgtgtcac caccgcgcgc atcaaacagc gcctcctgca gtccttctcg 900
aaggtggagg acaccgaggc cgcgtgccc gtgacctacg gcgagatggt cttgaacggg 960
gccaacctcg tcacggcgct ggtgatgggc aaggccgtgc ggagcctgga cgcgtgggc 1020
cgccacctgc tggagatgca ctcgaggcga accgggagac gctggatgaa 1080
ctgaaagcg ccccccagac aacgcgcgtg cgcgcggatc tgggtggcat aggcgacag 1140
ctggtcttcc tggaggccct ggagaagcgc atctacccg ccaccaactg gccctacccc 1200
ctggtggggc ccctggacct gaogttcgtc ctgcccctgg ggtgttcaa cccggccatg 1260
gagcgtctcg ccgcgcacgc cggggacgtc gtgcccgcgc ccggccaccg ggagccccgc 1320
gcgttctctc cccggcagct gtttttttgg ggaaaggacc accaggttct gcgctgttc 1380
atggagaagc cggtcgggac cgtgtgtcat ccttcgctca tgaacatcga cgcggcgtc 1440
ggggcgctga accacgcccc cgtcgaggcc gcgaaccctg acggggcgta cgtcgcggcc 1500
ccggccgggc ccggcgcgga catgcagcag cgttttctga acgcctggcg gcagcgcctc 1560
gccacacggc ggtcgcggag tgcagatga ccgcggagca gttcatgca 1620
cccgacaacg ccaacctggc tctggagctg caccocgcgt tgcacttctt cgcgggcgtg 1680
gccgacgtcg agcttcccgg cggcgaagtc ccccgcgccg gtccgggggc gatccaggcc 1740
acctggcgcg tggtaaacgg caacctgccc ctggcgctgt gtccgggtggc gtttctgtac 1800
gccccggggc tggagctcgg cgttggcgcg cagcccatgg cgcgggctac catagccgc 1860
gtccgcgggg cgttcgagga ccgcagctac ccggcggtgt tttaactgct gcaagccgcg 1920
attcacggca gcgagcacgt gttctgcgac ctggcggggc tctgtactca gtgcatcac 1980
agctactgga acaacacgcg atgcgcggcg ttctgtgaac actactcgt ggtctcgtac 2040
atcgtgacct acctcggggg cgaacctccc gagagtgca tggcctgta tccggacctg 2100
gtggccacag tgcaggccct ggcccagctg gtggacgact ttacctgccc gggcccgag 2160
ctggcggggc aggtcaggcc cgcgtgaat cacctgatgc gcgaccggc gctgctgccc 2220
ccctcgtgt gggactgcga cggccttatg cgcacgcgg ccctggaccg ccaccgagac 2280
tgccggattg acgcgggggg gcacgagccc gtctacgcgg cggcgtgcaa cgtggcgag 2340
gccgaattta accgcaacga cggccggtc ctgcacaaca ccagggccc cgcggtcgac 2400
gccgcgcagc accggccgca ccggccggcc gactggaccg tccaccacaa aatctactat 2460
taoctgttgg tgcggccctt ctgcgggggg cgtgctgca ccgcgggggt ccgcttcgac 2520
cgcgtgtacg ccacgctgca gaacatggtg gtcccgagga tgcccccgg tgaggagtgc 2580
ccgagcgatc ccgtgaccga ccccgcccac ccgctgcatc ccgccaatct ggtggccaac 2640
acggtcaacg ccattgtcca caacgggcgc gtctgtctcg acgggcccgc catgtcaccg 2700
ctgcaggtgc tggcgcaaaa catggccgag cgcacgacgg cgtgctgtg ctcccgggcg 2760
cccgacgcgg gcgccaacac cgcgtcgacg gccaacatgc gcattctcga cggggcgctg 2820
cacgcggcg tctgtctcat ggccccccag caacctggac acaccatcca aaatggcgaa 2880
taattctacg tctgtccgct ccacgcgctg tttgggggg ccgaccacgt ggccaacgg 2940
cccaacttcc cccggccct gcgcgacctg gcgcgccacg tccccctggt ccccccggcc 3000
ctggggggca actacttctc ctccatccgc cagcccggtg tgcagcacgc ccgcgagagc 3060
gcggcggggg agaacgcgct gacctacgcg ctcatggcgg ggtacttcaa gatgagcccc 3120
gtggccctgt atcaccagct caagaagggc ctccaccccg ggttcgggtt caccgtcgtg 3180

```

10

20

30

40


```

cggcaggacc gcttcgtgac cgagaacgtg ctgttttccg agcgcgcgtc ggaggcgtac 3240
ttttctgggc agctccaggt ggcccgcac gaaacgggcg ggggggtcag ctccacgctc 3300
accagccgcg gcggaacgt ggacctgggt gtgggtaca cgcgcgtcgc ggccacggcc 3360
accgtccgca acccgttac ggacatgggc aacctcccc aaaactttta cctcggccgc 3420
ggggccccc cgctgctaga caacgcggcc gccgtgtacc tgcgcaacgc ggtcgtggcg 3480
ggaaaccggc tggggccggc ccagccctc ccggtctttg gctgcgcca ggtgcgcg 3540
cgcgcgcgca tggaccacgg gcaggtatgc gtgtgtgagt tcctgcgca ccccggtg 3600
acggacatca actactttcg ccggccctgc aaccgcggg gacgcgcg cggcggcgtg 3660
tacgcggggg acaaggaggg ggacgtcata gccctcatgt acgaccacgg ccagagcgac 3720
ccggcgcggc ccttcgcggc cagcgccaac ccgtgggct cgcagcgggt ctgctacgg 3780
gacctgctgt acaacggggc ctatcacctc aacggggcct cgcgcgtcct cagccctgc 3840
ttcaagttct tcaccgcggc cgacatcacg gccaaacatc gctgcctgga gcgtcttct 3900
gtggaaacgg gatcggcggg atccacggcc accgctgcca gcgacgtgca gtttaagcg 3960
ccgcgcgggt gccgcgagct cgtggaagac ccgtgcggcc tgtttcagga agcctaccg 4020
atcacctgcg ccagcgaccc cgcctgcta cgcgcgcgcc gcgatgggga ggccacgcg 4080
cgagagaccc actttacgca gtatctcctc tacgacgct ccccgctaaa ggcctgtct 4140
ctgtaatga 4149

```

<210> 85
 <211> 1623
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

```

<400> 85
atgcagcatc accaccatca ccacgagctc agctatgcca ccacctgca ccaccgggac 60
gttgtgtttt acgtcacggc agacagaaac cgcgcctact ttgtgtgcgg ggggtccgtt 120
tattccgtag ggcgccctcg ggattctcag ccgggggaaa ttgccaagtt tggcctggtg 180
gtccggggga caggccccaa agaccgcatg gtcgccaact acgtacgaag cgacgtccgc 240
cagcgcggcc tgcgggacgt gcggcccggt ggggaggacg aggtgttctt ggacagcgtg 300
tgtctgctaa acccgaaact gagctccgag cgagacgtga ttaataccaa cgacgttgaa 360
gtgctggacg aatgcctggc cgaatactgc acctcgtctg gaaccagccc gggggtgctg 420
gtgaccgggg tgcgcgtgcg ccgcgcgagc agggctcatg agctatttga gcaccgcgg 480
atcgtcaaca ttccctcgcg ccttcgctac acccctccc cctaogtatt cgccttgcc 540
caggcgcaac tccccgggt cccgagctcg ctggagcccc tggtagcgg cctgtttgac 600
ggcattcccg ccccgcgcca gccctgggac gcccgcgacc ggcgcacgga tgcctgtagc 660
acgggcaccc gcgccccag accgatggcc gggaccgggg ccggggcgcc gggggccaag 720
cgggccaccg tcagcgagtt cgtgcaagtg aagcacatcg accgtgttgt gtcccgcg 780
gtctcttccg ccccccgcgc gagcgcctcc gacgcgagtc tgcgcctccc ggggtccag 840
gaggccggcc cgcggggccc ccgctcagg gagctgttgt ggggtgttct cgcggcgac 900
cgggcgctgg aggagcccca cgcgagtggt ggattgacgc gcgaggaggt ccgcgcctg 960
catgggttcc gggagcaggc gtggaagctg tttgggtogg tgggggtccc gcgggcggtt 1020
ctcggggcgg cgtgcccct gagcccgacc caaaagctcg ccgtctacta ctatctcctc 1080
cacccgggagc ggcgcctgtc ccccttcccc gcgctcgtgc ggctcgtcgg tcggtacatc 1140
cagcgcacac gccgtgtacgt tcccgcgccc gacgaaccca cgttgccgga tgcctgaac 1200
gggctgttcc gcgacgcgtt ggcggccggg accgtggcgg agcagctcct catgttcgac 1260
ctcctccgcg ccaaggacgt gccgtgggg agcgacgcgc gggccgacag cgcgcctg 1320
ctgcgctttg tggactcgca acgctgacc ccgggggggt ccgtctcgcc cgagcacgtc 1380
atgtacctcg gcgcgttctt gggcgtgttg taoccgggc acggacgcct ggcgcggcc 1440
acgcataccg cgcgcctgac gggcgtgacg tccctggtcc tgacgcgtgg ggacgtgac 1500
cggatgtccg cgtttgaccg cgggcggcg ggggcggctg gccgcacgcg aaccgcggg 1560
tacctggacg cgtgtcttac cgtttgcctg gctcgcgcc agcacggcca gtctgtgtga 1620
tga 1623

```

<210> 86
 <211> 2211
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

20

30

40

<400> 86

```

atgcagcatc accaccatca ccacgtgtct atcgaaggtc gtgctagctc tggtagcagc 60
ggtctggttc cgcgtggtag ctctggttcg ggggacgacg acgacaaatc tagtaggcac 120
tccgtgcgcg ggcattgccgt acgcccggag cgcgcctcca cccggtccca tgcctcgtcc 180
gcgcattcgc ccgactcgcg cgtggaggac gagcccgagg cgggtggagt cgggttaatg 240
gggtacctgc gggcgggtgtt taacgtggac gacgacagcg aggtcgaggg cgcgggggag 300
atggcgagcg aagagccgcc cccgcgcgct cgcggggagg cccgcggtca ccccggtcc 360
cgacgcgcgt ccgagggccc ggcggggcgc ccccccgcc gggcgtcctt tccgcgccc 420
aggctccgtta cggccaggag ccagtcgctt cgcggacgcc gggacagcgc catcacgcgg 480
gccccgcggg gaggtacctt gggcccgatg gacccaagcg acgttttggg gcgggtgggc 540
ggttcgcggg tgggtgccct cccgctgttc ctggacgagc tcagctacga ggaggacgac 600
taccgcccg ccgtcgcgca cgtgacgagc gccggggcgc ggcctccgcg gacggtcgag 660
attctcgcgg gccgcgtgtc gggcccgag ctgcaggcgg cattccccct ggaccgcctg 720
accccccgag tcgcgcgctg ggaagagtc gtgcgctcgg cctggccctt gggacatccg 780
gccgggttct acccgtgtcc ggtatgcgcg ttccggctgt cgcgcgtggg ggtcatgcac 840
tttgccctcc cggccgacct aaagtggtt ttccgccaga cgtgcagca gggcgaggcg 900
ctggcctggt acgtcacggg cgacgcgctc ctgcacctga cggatcggcg ggcaaaaacc 960
agccccctcc gcgcgatggg tttctggtg gacccatcg tcgggtggc gatcaacggg 1020
tgggtctgcg ggacgcgctt gcacacggag gggcgggct cggagctcga cgacaggcg 1080
gccgagctcc gacggcagtt cgcgagcctc acggcggttc ggcccggtgg ggccgcgcgc 1140
gtgcgcgtgc tcagcgcggg aggggcgcgc cccccccacc cggcccccga cgcgcggtc 1200
tttcgcagtt cgtcgggtc cctgctgtac tggccggggg tgcgcgcgt cctggggcgc 1260
gactgtcgcg tggccgcctc ctacgcgggg cgcctgacgt acatcgccac cggggctctg 1320
ctgcgcgctt tcaaccccg cgcctcaaaa tgcgtgtctc cgcgggaggg cgcgtttcgc 1380
gggcgcgctc tggacgtgct ggcggtcctg ggggagcaga cgggtccagt gctctcgtg 1440
gtcgtggggg cgcgcctgca cccgcactcc gccaccccg cgtttcgga cgtggagcag 1500
gaggcgctgt ttgcgcctt gccctgggc agccccggg tcgtggcggc cgagcacgag 1560
gcgctgggcg acacgcgcgc ggcgcgcctc ctgcaccca gggggtgaa cgcggtgctg 1620
ggcgcggcgc tgtacgcgct gcacacggcc ctggcgaccg ttaccctgaa atacgcccgt 1680
gcctgcgggg acgcgcgcgc ggcaggggac gacgcggcgc ccgcgcgcgc cgtgctggcg 1740
acggggctca tctgcagcg gctgctgggc ctggccgaca cgggtggtgc gtgogtggc 1800
ctggccgcgt ttgaogggcg gtcgacggcc cccgaggtgg gcaogtaaac cccctgcgc 1860
taogcgtcgc tctccgcgc gacccagccc ctgtacgcgc ggaccacccc cgcctttt 1920
tggcgagcgc tgcgcgcgc cgcggaacac gtggaccttc gccccgcgtc ctgcgcgcgc 1980
cgggcgcgcg tgagcgggac ggcagacccc gcttctctgc tcgaagacct ggcggccttc 2040
ccccccccc cctgaatat cgcgtcgtg ctggggcggc ggttcgcgt cgtggacatc 2100
atggcgagct ttcggaact gctcatgggc gacgaggaga ccgcgcctt ccgggcgcac 2160
gtgtccggga ggcgcgcgac cgggctgggc ggcgcgcac gccatagtg a 2211

```

<210> 87

<211> 2118

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

```

atgcagcatc accaccatca ccaccactcc gtgcgcgggc atgcgtagc ccggaggcgc 60
gcctcacccc ggtcccatgc cccgtccgcg catcgcgcgc actcgcgcgt ggaggacgag 120
cccgaggcgc gtagagtcgc gttaatggg tactgcgcgc cgggtgttaa cgtggacgac 180
gacagcgagg tcgagggcgc gggggagatg gcgagcgaag agccgcccc gcgcgctgc 240
cgggagggcc gcgttcaccc cgggtcccga cgcgcgtccg aggcccggg ggcggcgccc 300
ccccgcggg cgtcctttcc ggcgccag gtcgttacgg ccaggagcca gtcggttcgc 360
ggacgcggg acagcgccat caccgcggcc cgcgggggag gctacctggg ccgatggac 420
ccacgcgacg ttttggggcg ggtgggggtt tcgcgggtgg tgccctcgcc cgtgttctg 480
gaogagctca gctacgagga ggaagactac cccgcgcgc tcgcgcacga tgacggcgc 540
ggggcgcggc ctccgcgac ctcgcggg ccgtgtcggg ccggagctg 600
caggcgcat tccccctgga ccgctgacc ccccgagtcg ccggtgggga cgagtcctg 660
cgctcgcgcc tggccctggg acatccggcc ggtttctacc cgtgtccgga tagcgcgtc 720
gggctgtcgc gcgtgggggt catgcacttt gcctccccg ccgacccaaa ggtgtttt 780

```

10

20

30

40

```

cgccagacgc tgcagcaggg cgagggcgctg gcoctggtagc tcacggggcga cgcgatccctc 840
gacctgacgg atcggcggggc aaaaaccagc cctcccgcg cgatggggttt tctgggtggac 900
gccatcgtgc gggtagcgat caacgggtgg gtctgcggga cgcgcctgca caggagggg 960
cggggtcctg agctcgacga caggcgggcc gagctccgac ggcagttcgc ggcctcacc 1020
gcgttgccgc ccgtgggggc cgcgcgcgtg ccgtgctca gcggggagg ggcgcgcgc 1080
ccccaccccg gcccagacgc cgcggtcttt cgcagttcgc tgggggtccct gctgtactgg 1140
ccgggggtgc gcgcgtcct gggcgcgac tctcgcggtg cgcgcgccta cgcggggcg 1200
atgacgtaca tcgccaccgg ggtctctgctc gcccgcctca accccggcgc cgtcaaattgc 1260
gtgctcccg gcggagccgc gtttgcggg cgcgtcctgg acgtgctggc ggtcctggcg 1320
gagcagacgg tccagtggct ctcggtggtc gtggggggcg gcctgcaccc gcactccgc 1380
caccocggt ttgcggacgt ggagcaggag gcgctgtttc gcgcctgoc cctgggcagc 1440
ccgggggtcg tggcgccga gcacgaggcg ctggcgaca ccgcggcgcg cgcctgctc 1500
gccaccagcg ggtgaacgc cgtgctgggc gcggcgtgt acgcgtgca caggccctg 1560
gcgaccgtta cctgaaata cgcctggcc tgcggggag cgcgcggcg caggagacg 1620
gcggggcgcg cgcgcgcgt gctggcgac ggtctcatcc tgcagcggt gctgggctg 1680
gcgacacgg tggtcgctg cgtggcctg gcgcgcttg acggcggtc gacggcccc 1740
gaggtgggca cgtacacccc cctgcgtac gctgctgc tccgcgcgac ccagccccg 1800
tacgcggga cccccccgc caaattttg gcgacgtgc gcgcgcgcg ggaacacgt 1860
gaccttcgc ccgctcctc ggcgcgcgc gcgcctgga gcgggacgg agacccgcg 1920
ttcctgctc aagacctgg gccttcccc ccgcgcgcg tgaatagga gtccgtgct 1980
gggcgcggg tccgcgtct ggacatcat gcgcagttc ggaactgct catgggcgac 2040
gaggagacc cgcctcctc ggcgcacgt tccgggagg gcgcgacgg gctgggcgg 2100
cgcacacgc catagtga 2118

```

```

<210> 88
<211> 939
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 88
atgcagcatc accaccatca ccaccactcc gtgcgcgggc atgcgtagc ccggaggcgc 60
gcctccaccc ggtcccactgc ccgctccgc catcgcccg actcgccgt ggaggacgag 120
cccgaggggc gtggagtcgg gttaatgggg tacctgcggg cgggtgtttaa cgtggacgac 180
gacagttagg tcgaggccgc gggggagatg gcgagcgaag agccgcccc gcgcgctgc 240
cgggaggccc ggcgtcacc ccgggtccga cgcgcgtcgc agcccgggc ggcgcgcgc 300
ccccgcggg cgtcctttcc gcgcgccagg tccgttacgg ccaggagcca gtccgttcg 360
ggacgcggg acagcgcctc cgcgcgggc ccgcggggag gctacctgg ccgatggac 420
ccacgcgacg ttttggggcg ggtggcggt tcgcgggtg tgcctcgcg gctgttcct 480
gacgagctca gctacgagga ggacgactac ccgcgcgcg tcgcgcacga tagcgcgcc 540
ggggcgcggc ctccgcgac ggtcgagatt ctcgcgggc gcgtgtcgg ccgggagctg 600
caggcgccat tccccctgga ccgcctgacc ccccgagtc ccgcgtggga cagtcctgt 660
cgtcggccc tggccctgg acatccgggc gggttctacc cgtgtccga tagcgcttc 720
gggtgttcgc gcgtgggggt catgcacttt gcctcccg gcgacccaaa ggtgttttc 780
cgccagacgc tgcagcagg cgagggcgt gcctggtag tcacgggga cgcgatcctc 840
gacctgacg atcggcgggc aaaaaccagc cctcccgcg cgatgggctt tctgggtggac 900
gccatcgtgc gggtagcgat caacgggtgg gtctgatga 939

```

```

<210> 89
<211> 843
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 89
atgcagcatc accaccatca ccaccacgac gccgcacccc aggcggacgt ggcgcgggt 60
ctggacagcc agcccaactgt gggaacggac ccggctacc cagtcacct agaactcac 120
cccgagaacg cggaggcggg ggcgcgggtt ctgggggacg ccgtcgacc cagacccgc 180
ctcatgctgg agtacttctg tcggtgcgc cgcgaggaga gcaagcgcgt gccccacga 240
accttcggca gcgcccccg cctcacggag gacgactttg ggctcctgaa ctacggctc 300

```

10

20

30

40

```

gctgagatgc gacgcctgtg cctggacctt ccccgggtcc cccccaacgc atacacgccc 360
tatcatctga gggagtatgc gacggggctg gttaacgggt tcaaaccctt ggtgcggcgg 420
tcggcccgcc tgtatcgcat cctggggatt ctgggtcacc tgcgcacccg taccggggag 480
gcctcctttg aggaatggat gcgctccaag gaggtggacc tggacttcgg gctgacggaa 540
aggcttcgcg aacacgaggc ccagctaata atcctggccc aggcctgaa cccctacgac 600
tgtctgatcc acagcaccgc gaacacgctc gtcgagcggg ggctgcagtc ggcgctgaag 660
tacgaagagt ttacacctaa gcgcttcggc gggcactaca tggagtcctg ctccagatg 720
tacaccgca tcgcccgggt cctggcgtgc cgggcgaccc ggggcacgag ccacatcgcc 780
ctggggcgac aggggtcgtg gtgggaaatg ttcaagttct ttttcacccg cctctactaa 840
tga

```

<210> 90

<211> 279

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 90

```

Met Gln His His His His His His His Ala Ala Ala Pro Gln Ala Asp
      5                      10                      15

Val Ala Pro Val Leu Asp Ser Gln Pro Thr Val Gly Thr Asp Pro Gly
      20                      25                      30

Tyr Pro Val Pro Leu Glu Leu Thr Pro Glu Asn Ala Glu Ala Val Ala
      35                      40                      45

Arg Phe Leu Gly Asp Ala Val Asp Arg Glu Pro Ala Leu Met Leu Glu
      50                      55                      60

Tyr Phe Cys Arg Cys Ala Arg Glu Glu Ser Lys Arg Val Pro Pro Arg
      65                      70                      75                      80

Thr Phe Gly Ser Ala Pro Arg Leu Thr Glu Asp Asp Phe Gly Leu Leu
      85                      90                      95

Asn Tyr Ala Leu Ala Glu Met Arg Arg Leu Cys Leu Asp Leu Pro Pro
     100                      105                      110

Val Pro Pro Asn Ala Tyr Thr Pro Tyr His Leu Arg Glu Tyr Ala Thr
     115                      120                      125

Arg Leu Val Asn Gly Phe Lys Pro Leu Val Arg Arg Ser Ala Arg Leu
     130                      135                      140

Tyr Arg Ile Leu Gly Ile Leu Val His Leu Arg Ile Arg Thr Arg Glu
     145                      150                      155                      160

Ala Ser Phe Glu Glu Trp Met Arg Ser Lys Glu Val Asp Leu Asp Phe
     165                      170                      175

Gly Leu Thr Glu Arg Leu Arg Glu His Glu Ala Gln Leu Met Ile Leu
     180                      185                      190

Ala Gln Ala Leu Asn Pro Tyr Asp Cys Leu Ile His Ser Thr Pro Asn
     195                      200                      205

Thr Leu Val Glu Arg Gly Leu Gln Ser Ala Leu Lys Tyr Glu Glu Phe
     210                      215                      220

```

20

30

40

Tyr Leu Lys Arg Phe Gly Gly His Tyr Met Glu Ser Val Phe Gln Met
 225 230 235 240
 Tyr Thr Arg Ile Ala Gly Phe Leu Ala Cys Arg Ala Thr Arg Gly Met
 245 250 255
 Arg His Ile Ala Leu Gly Arg Gln Gly Ser Trp Trp Glu Met Phe Lys
 260 265 270
 Phe Phe Phe His Arg Leu Tyr
 275

<210> 91
 <211> 539
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 91
 Met Gln His His His His His His Glu Leu Ser Tyr Ala Thr Thr Leu
 5 10 15
 His His Arg Asp Val Val Phe Tyr Val Thr Ala Asp Arg Asn Arg Ala
 20 25 30
 Tyr Phe Val Cys Gly Gly Ser Val Tyr Ser Val Gly Arg Pro Arg Asp
 35 40 45
 Ser Gln Pro Gly Glu Ile Ala Lys Phe Gly Leu Val Val Arg Gly Thr
 50 55 60
 Gly Pro Lys Asp Arg Met Val Ala Asn Tyr Val Arg Ser Glu Leu Arg
 65 70 75 80
 Gln Arg Gly Leu Arg Asp Val Arg Pro Val Gly Glu Asp Glu Val Phe
 85 90 95
 Leu Asp Ser Val Cys Leu Leu Asn Pro Asn Val Ser Ser Glu Arg Asp
 100 105 110
 Val Ile Asn Thr Asn Asp Val Glu Val Leu Asp Glu Cys Leu Ala Glu
 115 120 125
 Tyr Cys Thr Ser Leu Arg Thr Ser Pro Gly Val Leu Val Thr Gly Val
 130 135 140
 Arg Val Arg Ala Arg Asp Arg Val Ile Glu Leu Phe Glu His Pro Ala
 145 150 155 160
 Ile Val Asn Ile Ser Ser Arg Phe Ala Tyr Thr Pro Ser Pro Tyr Val
 165 170 175
 Phe Ala Leu Ala Gln Ala His Leu Pro Arg Leu Pro Ser Ser Leu Glu
 180 185 190
 Pro Leu Val Ser Gly Leu Phe Asp Gly Ile Pro Ala Pro Arg Gln Pro
 195 200 205

10

20

30

40

Leu Asp Ala Arg Asp Arg Arg Thr Asp Val Val Ile Thr Gly Thr Arg
 210 215 220
 Ala Pro Arg Pro Met Ala Gly Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Lys
 225 230 235 240
 Arg Ala Thr Val Ser Glu Phe Val Gln Val Lys His Ile Asp Arg Val
 245 250 255
 Val Ser Pro Ser Val Ser Ser Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Asp Ala
 260 265 270
 Ser Leu Pro Pro Pro Gly Leu Gln Glu Ala Ala Pro Pro Gly Pro Pro
 275 280 285
 Leu Arg Glu Leu Trp Trp Val Phe Tyr Ala Gly Asp Arg Ala Leu Glu
 290 295 300
 Glu Pro His Ala Glu Ser Gly Leu Thr Arg Glu Glu Val Arg Ala Val
 305 310 315 320
 His Gly Phe Arg Glu Gln Ala Trp Lys Leu Phe Gly Ser Val Gly Ala
 325 330 335
 Pro Arg Ala Phe Leu Gly Ala Ala Leu Ala Leu Ser Pro Thr Gln Lys
 340 345 350
 Leu Ala Val Tyr Tyr Tyr Leu Ile His Arg Glu Arg Arg Met Ser Pro
 355 360 365
 Phe Pro Ala Leu Val Arg Leu Val Gly Arg Tyr Ile Gln Arg His Gly
 370 375 380
 Leu Tyr Val Pro Ala Pro Asp Glu Pro Thr Leu Ala Asp Ala Met Asn
 385 390 395 400
 Gly Leu Phe Arg Asp Ala Leu Ala Ala Gly Thr Val Ala Glu Gln Leu
 405 410 415
 Leu Met Phe Asp Leu Leu Pro Pro Lys Asp Val Pro Val Gly Ser Asp
 420 425 430
 Ala Arg Ala Asp Ser Ala Ala Leu Leu Arg Phe Val Asp Ser Gln Arg
 435 440 445
 Leu Thr Pro Gly Gly Ser Val Ser Pro Glu His Val Met Tyr Leu Gly
 450 455 460
 Ala Phe Leu Gly Val Leu Tyr Ala Gly His Gly Arg Leu Ala Ala Ala
 465 470 475 480
 Thr His Thr Ala Arg Leu Thr Gly Val Thr Ser Leu Val Leu Thr Val
 485 490 495
 Gly Asp Val Asp Arg Met Ser Ala Phe Asp Arg Gly Pro Ala Gly Ala
 500 505 510

10

20

30

40

Ala Gly Arg Thr Arg Thr Ala Gly Tyr Leu Asp Ala Leu Leu Thr Val
515 520 525

Cys Leu Ala Arg Ala Gln His Gly Gln Ser Val
530 535

<210> 92
<211> 858
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92
Met Gln His His His His His His Met Ser Asp Lys Ile Ile His Leu
5 10 15
Thr Asp Asp Ser Phe Asp Thr Asp Val Leu Lys Ala Asp Gly Ala Ile
20 25 30
Leu Val Asp Phe Trp Ala Glu Trp Cys Gly Pro Cys Lys Met Ile Ala
35 40 45
Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp Glu Tyr Gln Gly Lys Leu Thr Val
50 55 60
Ala Lys Leu Asn Ile Asp Gln Asn Pro Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Gly
65 70 75 80
Ile Arg Gly Ile Pro Thr Leu Leu Leu Phe Lys Asn Gly Glu Val Ala
85 90 95
Ala Thr Lys Val Gly Ala Leu Ser Lys Gly Gln Leu Lys Glu Phe Leu
100 105 110
Asp Ala Asn Leu Ala Gly Ser Gly Ser Gly His Met Gln His His His
115 120 125
His His His Val Ser Ile Glu Gly Arg Ala Ser Ser Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Leu Val Pro Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gly Asp Asp Asp Asp Lys Ser
145 150 155 160
Ser Arg His Ser Val Arg Gly His Ala Val Arg Arg Arg Arg Ala Ser
165 170 175
Thr Arg Ser His Ala Pro Ser Ala His Arg Ala Asp Ser Pro Val Glu
180 185 190
Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Val Gly Leu Met Gly Tyr Leu Arg Ala
195 200 205
Val Phe Asn Val Asp Asp Asp Ser Glu Val Glu Ala Ala Gly Glu Met
210 215 220
Ala Ser Glu Glu Pro Pro Pro Arg Arg Arg Arg Glu Ala Arg Gly His
225 230 235 240

10

20

30

40

Pro Gly Ser Arg Arg Ala Ser Glu Ala Arg Ala Ala Ala Pro Pro Arg
 245 250 255
 Arg Ala Ser Phe Pro Arg Pro Arg Ser Val Thr Ala Arg Ser Gln Ser
 260 265 270
 Val Arg Gly Arg Arg Asp Ser Ala Ile Thr Arg Ala Pro Arg Gly Gly
 275 280 285
 Tyr Leu Gly Pro Met Asp Pro Arg Asp Val Leu Gly Arg Val Gly Gly
 290 295 300
 Ser Arg Val Val Pro Ser Pro Leu Phe Leu Asp Glu Leu Ser Tyr Glu
 305 310 315 320
 Glu Asp Asp Tyr Pro Ala Ala Val Ala His Asp Asp Gly Ala Gly Ala
 325 330 335
 Arg Pro Pro Ala Thr Val Glu Ile Leu Ala Gly Arg Val Ser Gly Pro
 340 345 350
 Glu Leu Gln Ala Ala Phe Pro Leu Asp Arg Leu Thr Pro Arg Val Ala
 355 360 365
 Ala Trp Asp Glu Ser Val Arg Ser Ala Leu Ala Leu Gly His Pro Ala
 370 375 380
 Gly Phe Tyr Pro Cys Pro Asp Ser Ala Phe Gly Leu Ser Arg Val Gly
 385 390 395 400
 Val Met His Phe Ala Ser Pro Ala Asp Pro Lys Val Phe Phe Arg Gln
 405 410 415
 Thr Leu Gln Gln Gly Glu Ala Leu Ala Trp Tyr Val Thr Gly Asp Ala
 420 425 430
 Ile Leu Asp Leu Thr Asp Arg Arg Ala Lys Thr Ser Pro Ser Arg Ala
 435 440 445
 Met Gly Phe Leu Val Asp Ala Ile Val Arg Val Ala Ile Asn Gly Trp
 450 455 460
 Val Cys Gly Thr Arg Leu His Thr Glu Gly Arg Gly Ser Glu Leu Asp
 465 470 475 480
 Asp Arg Ala Ala Glu Leu Arg Arg Gln Phe Ala Ser Leu Thr Ala Leu
 485 490 495
 Arg Pro Val Gly Ala Ala Ala Val Pro Leu Leu Ser Ala Gly Gly Ala
 500 505 510
 Ala Pro Pro His Pro Gly Pro Asp Ala Ala Val Phe Arg Ser Ser Leu
 515 520 525
 Gly Ser Leu Leu Tyr Trp Pro Gly Val Arg Ala Leu Leu Gly Arg Asp
 530 535 540
 Cys Arg Val Ala Ala Arg Tyr Ala Gly Arg Met Thr Tyr Ile Ala Thr

10

20

30

40

40

<400> 93																	
Met	Gln	His	His	His	His	His	His	His	His	Ser	Val	Arg	Gly	His	Ala	Val	
										10	15						
Arg	Arg	Arg	Arg	Ala	Ser	Thr	Arg	Ser	His	Ala	Pro	Ser	Ala	His	Arg		
										25	30						
Ala	Asp	Ser	Pro	Val	Glu	Asp	Glu	Pro	Glu	Gly	Gly	Gly	Val	Gly	Leu		
										40	45						
Met	Gly	Tyr	Leu	Arg	Ala	Val	Phe	Asn	Val	Asp	Asp	Asp	Ser	Glu	Val		
										55	60						
Glu	Ala	Ala	Gly	Glu	Met	Ala	Ser	Glu	Glu	Pro	Pro	Pro	Arg	Arg	Arg		
										70	75						
Arg	Glu	Ala	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Arg	Arg	Ala	Ser	Glu	Ala	Arg		
										85	90						
Ala	Ala	Ala	Pro	Pro	Arg	Arg	Ala	Ser	Phe	Pro	Arg	Pro	Arg	Ser	Val		
										105	110						
Thr	Ala	Arg	Ser	Gln	Ser	Val	Arg	Gly	Arg	Arg	Asp	Ser	Ala	Ile	Thr		
										120	125						
Arg	Ala	Pro	Arg	Gly	Gly	Tyr	Leu	Gly	Pro	Met	Asp	Pro	Arg	Asp	Val		
										135	140						
Leu	Gly	Arg	Val	Gly	Gly	Ser	Arg	Val	Val	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Leu		
										150	155						
Asp	Glu	Leu	Ser	Tyr	Glu	Glu	Asp	Asp	Tyr	Pro	Ala	Ala	Val	Ala	His		
										165	170						
Asp	Asp	Gly	Ala	Gly	Ala	Arg	Pro	Pro	Ala	Thr	Val	Glu	Ile	Leu	Ala		
										180	185						
Gly	Arg	Val	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Gln	Ala	Ala	Phe	Pro	Leu	Asp	Arg		
										195	200						
Leu	Thr	Pro	Arg	Val	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Ser	Val	Arg	Ser	Ala	Leu		
										210	215						
Ala	Leu	Gly	His	Pro	Ala	Gly	Phe	Tyr	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Ala	Phe		
										225	230						
Gly	Leu	Ser	Arg	Val	Gly	Val	Met	His	Phe	Ala	Ser	Pro	Ala	Asp	Pro		
										245	250						
Lys	Val	Phe	Phe	Arg	Gln	Thr	Leu	Gln	Gln	Gly	Glu	Ala	Leu	Ala	Trp		
										260	265						
										270							

40

Tyr Val Thr Gly Asp Ala Ile Leu Asp Leu Thr Asp Arg Arg Ala Lys
275 280 285

Thr Ser Pro Ser Arg Ala Met Gly Phe Leu Val Asp Ala Ile Val Arg
290 295 300

Val Ala Ile Asn Gly Trp Val
305 310

<210> 94

<211> 704

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 94

Met Gln His His His His His His Ser Val Arg Gly His Ala Val
5 10 15

Arg Arg Arg Arg Ala Ser Thr Arg Ser His Ala Pro Ser Ala His Arg
20 25 30

Ala Asp Ser Pro Val Glu Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Val Gly Leu
35 40 45

Met Gly Tyr Leu Arg Ala Val Phe Asn Val Asp Asp Asp Ser Glu Val
50 55 60

Glu Ala Ala Gly Glu Met Ala Ser Glu Glu Pro Pro Pro Arg Arg Arg
65 70 75 80

Arg Glu Ala Arg Gly His Pro Gly Ser Arg Arg Ala Ser Glu Ala Arg
85 90 95

Ala Ala Ala Pro Pro Arg Arg Ala Ser Phe Pro Arg Pro Arg Ser Val
100 105 110

Thr Ala Arg Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg Arg Asp Ser Ala Ile Thr
115 120 125

Arg Ala Pro Arg Gly Gly Tyr Leu Gly Pro Met Asp Pro Arg Asp Val
130 135 140

Leu Gly Arg Val Gly Gly Ser Arg Val Val Pro Ser Pro Leu Phe Leu
145 150 155 160

Asp Glu Leu Ser Tyr Glu Glu Asp Asp Tyr Pro Ala Ala Val Ala His
165 170 175

Asp Asp Gly Ala Gly Ala Arg Pro Pro Ala Thr Val Glu Ile Leu Ala
180 185 190

Gly Arg Val Ser Gly Pro Glu Leu Gln Ala Ala Phe Pro Leu Asp Arg
195 200 205

Leu Thr Pro Arg Val Ala Ala Trp Asp Glu Ser Val Arg Ser Ala Leu
210 215 220

20

30

40

Ala Leu Gly His Pro Ala Gly Phe Tyr Pro Cys Pro Asp Ser Ala Phe
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Arg Val Gly Val Met His Phe Ala Ser Pro Ala Asp Pro
 245 250 255
 Lys Val Phe Phe Arg Gln Thr Leu Gln Gln Gly Glu Ala Leu Ala Trp
 260 265 270
 Tyr Val Thr Gly Asp Ala Ile Leu Asp Leu Thr Asp Arg Arg Ala Lys
 275 280 285
 Thr Ser Pro Ser Arg Ala Met Gly Phe Leu Val Asp Ala Ile Val Arg
 290 295 300
 Val Ala Ile Asn Gly Trp Val Cys Gly Thr Arg Leu His Thr Glu Gly
 305 310 315 320
 Arg Gly Ser Glu Leu Asp Asp Arg Ala Ala Glu Leu Arg Arg Gln Phe
 325 330 335
 Ala Ser Leu Thr Ala Leu Arg Pro Val Gly Ala Ala Ala Val Pro Leu
 340 345 350
 Leu Ser Ala Gly Gly Ala Ala Pro Pro His Pro Gly Pro Asp Ala Ala
 355 360 365
 Val Phe Arg Ser Ser Leu Gly Ser Leu Leu Tyr Trp Pro Gly Val Arg
 370 375 380
 Ala Leu Leu Gly Arg Asp Cys Arg Val Ala Ala Arg Tyr Ala Gly Arg
 385 390 395 400
 Met Thr Tyr Ile Ala Thr Gly Ala Leu Leu Ala Arg Phe Asn Pro Gly
 405 410 415
 Ala Val Lys Cys Val Leu Pro Arg Glu Ala Ala Phe Ala Gly Arg Val
 420 425 430
 Leu Asp Val Leu Ala Val Leu Ala Glu Gln Thr Val Gln Trp Leu Ser
 435 440 445
 Val Val Val Gly Ala Arg Leu His Pro His Ser Ala His Pro Ala Phe
 450 455 460
 Ala Asp Val Glu Gln Glu Ala Leu Phe Arg Ala Leu Pro Leu Gly Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Val Val Ala Ala Glu His Glu Ala Leu Gly Asp Thr Ala Ala
 485 490 495
 Arg Arg Leu Leu Ala Thr Ser Gly Leu Asn Ala Val Leu Gly Ala Ala
 500 505 510
 Val Tyr Ala Leu His Thr Ala Leu Ala Thr Val Thr Leu Lys Tyr Ala
 515 520 525

10

20

30

40

Leu Ala Cys Gly Asp Ala Arg Arg Arg Arg Asp Asp Ala Ala Ala Ala
530 535 540

Arg Ala Val Leu Ala Thr Gly Leu Ile Leu Gln Arg Leu Leu Gly Leu
545 550 555 560

Ala Asp Thr Val Val Ala Cys Val Ala Leu Ala Ala Phe Asp Gly Gly
565 570 575

Ser Thr Ala Pro Glu Val Gly Thr Tyr Thr Pro Leu Arg Tyr Ala Cys
580 585 590

Val Leu Arg Ala Thr Gln Pro Leu Tyr Ala Arg Thr Thr Pro Ala Lys
595 600 605

Phe Trp Ala Asp Val Arg Ala Ala Ala Glu His Val Asp Leu Arg Pro
610 615 620

Ala Ser Ser Ala Pro Arg Ala Pro Val Ser Gly Thr Ala Asp Pro Ala
625 630 635 640

Phe Leu Leu Glu Asp Leu Ala Ala Phe Pro Pro Ala Pro Leu Asn Ser
645 650 655

Glu Ser Val Leu Gly Pro Arg Val Arg Val Val Asp Ile Met Ala Gln
660 665 670

Phe Arg Lys Leu Leu Met Gly Asp Glu Glu Thr Ala Ala Leu Arg Ala
675 680 685

His Val Ser Gly Arg Arg Ala Thr Gly Leu Gly Gly Pro Pro Arg Pro
690 695 700

<210> 95

<211> 1381

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Met Gln His His His His His His Ala Ala Pro Ala Arg Asp Pro Pro
5 10 15

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

Thr Ile Glu Val Ala Ser His Arg Arg Leu Phe Asp Phe Phe Ala Arg
35 40 45

Val Arg Ser Asp Glu Asn Ser Leu Tyr Asp Val Glu Phe Asp Ala Leu
50 55 60

Leu Gly Ser Tyr Cys Asn Thr Leu Ser Leu Val Arg Phe Leu Glu Leu
65 70 75 80

Gly Leu Ser Val Ala Cys Val Cys Thr Lys Phe Pro Glu Leu Ala Tyr
85 90 95

10

20

30

40

Met Asn Glu Gly Arg Val Gln Phe Glu Val His Gln Pro Leu Ile Ala
100 105 110

Arg Asp Gly Pro His Pro Val Glu Gln Pro Val His Asn Tyr Met Thr
115 120 125

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

Glu Ala Ile Ala Leu Leu Thr Gly Glu Ala Leu Asp Gly Thr Gly Ile
145 150 155 160

Ser Leu His Arg Gln Leu Arg Ala Ile Gln Gln Leu Ala Arg Asn Val
165 170 175

Gln Ala Val Leu Gly Ala Phe Glu Arg Gly Thr Ala Asp Gln Met Leu
180 185 190

His Val Leu Leu Glu Lys Ala Pro Pro Leu Ala Leu Leu Leu Pro Met
195 200 205

Gln Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Arg Leu Ala Thr Arg Val Ala Arg Ala
210 215 220

Thr Leu Val Ala Glu Leu Lys Arg Ser Phe Cys Asp Thr Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Gly Lys Ala Gly His Arg Arg Glu Ala Ile Glu Ala Trp Leu Val
245 250 255

Asp Leu Thr Thr Ala Thr Gln Pro Ser Val Ala Val Pro Arg Leu Thr
260 265 270

His Ala Asp Thr Arg Gly Arg Pro Val Asp Gly Val Leu Val Thr Thr
275 280 285

Ala Ala Ile Lys Gln Arg Leu Leu Gln Ser Phe Leu Lys Val Glu Asp
290 295 300

Thr Glu Ala Asp Val Pro Val Thr Tyr Gly Glu Met Val Leu Asn Gly
305 310 315 320

Ala Asn Leu Val Thr Ala Leu Val Met Gly Lys Ala Val Arg Ser Leu
325 330 335

Asp Asp Val Gly Arg His Leu Leu Glu Met Gln Glu Glu Gln Leu Glu
340 345 350

Ala Asn Arg Glu Thr Leu Asp Glu Leu Glu Ser Ala Pro Gln Thr Thr
355 360 365

Arg Val Arg Ala Asp Leu Val Ala Ile Gly Asp Arg Leu Val Phe Leu
370 375 380

Glu Ala Leu Glu Lys Arg Ile Tyr Ala Ala Thr Asn Val Pro Tyr Pro
385 390 395 400

Leu Val Gly Ala Met Asp Leu Thr Phe Val Leu Pro Leu Gly Leu Phe

10

20

30

40

	405		410		415
Asn Pro Ala Met Glu Arg Phe Ala Ala His Ala Gly Asp Leu Val Pro	420		425		430
Ala Pro Gly His Pro Glu Pro Arg Ala Phe Pro Pro Arg Gln Leu Phe	435		440		445
Phe Trp Gly Lys Asp His Gln Val Leu Arg Leu Ser Met Glu Asn Ala	450		455		460
Val Gly Thr Val Cys His Pro Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Ala Val	465		470		475
Gly Gly Val Asn His Ala Pro Val Glu Ala Ala Asn Pro Tyr Gly Ala	485		490		495
Tyr Val Ala Ala Pro Ala Gly Pro Gly Ala Asp Met Gln Gln Arg Phe	500		505		510
Leu Asn Ala Trp Arg Gln Arg Leu Ala His Gly Arg Val Arg Trp Val	515		520		525
Ala Glu Cys Gln Met Thr Ala Glu Gln Phe Met Gln Pro Asp Asn Ala	530		535		540
Asn Leu Ala Leu Glu Leu His Pro Ala Phe Asp Phe Phe Ala Gly Val	545		550		555
Ala Asp Val Glu Leu Pro Gly Gly Glu Val Pro Pro Ala Gly Pro Gly	565		570		575
Ala Ile Gln Ala Thr Trp Arg Val Val Asn Gly Asn Leu Pro Leu Ala	580		585		590
Leu Cys Pro Val Ala Phe Arg Asp Ala Arg Gly Leu Glu Leu Gly Val	595		600		605
Gly Arg His Ala Met Ala Pro Ala Thr Ile Ala Ala Val Arg Gly Ala	610		615		620
Phe Glu Asp Arg Ser Tyr Pro Ala Val Phe Tyr Leu Leu Gln Ala Ala	625		630		635
Ile His Gly Ser Glu His Val Phe Cys Ala Leu Ala Arg Leu Val Thr	645		650		655
Gln Cys Ile Thr Ser Tyr Trp Asn Asn Thr Arg Cys Ala Ala Phe Val	660		665		670
Asn Asp Tyr Ser Leu Val Ser Tyr Ile Val Thr Tyr Leu Gly Gly Asp	675		680		685
Leu Pro Glu Glu Cys Met Ala Val Tyr Arg Asp Leu Val Ala His Val	690		695		700
Glu Ala Leu Ala Gln Leu Val Asp Asp Phe Thr Leu Pro Gly Pro Glu	705		710		715
					720

10

20

30

40

Leu Gly Gly Gln Ala Gln Ala Glu Leu Asn His Leu Met Arg Asp Pro
 725 730 735
 Ala Leu Leu Pro Pro Leu Val Trp Asp Cys Asp Gly Leu Met Arg His
 740 745 750
 Ala Ala Leu Asp Arg His Arg Asp Cys Arg Ile Asp Ala Gly Gly His
 755 760 765
 Glu Pro Val Tyr Ala Ala Ala Cys Asn Val Ala Thr Ala Asp Phe Asn
 770 775 780
 Arg Asn Asp Gly Arg Leu Leu His Asn Thr Gln Ala Arg Ala Val Asp
 785 790 795 800
 Ala Ala Asp Asp Arg Pro His Arg Pro Ala Asp Trp Thr Val His His
 805 810 815
 Lys Ile Tyr Tyr Tyr Val Leu Val Pro Ala Phe Ser Arg Gly Arg Cys
 820 825 830
 Cys Thr Ala Gly Val Arg Phe Asp Arg Val Tyr Ala Thr Leu Gln Asn
 835 840 845
 Met Val Val Pro Glu Ile Ala Pro Gly Glu Glu Cys Pro Ser Asp Pro
 850 855 860
 Val Thr Asp Pro Ala His Pro Leu His Pro Ala Asn Leu Val Ala Asn
 865 870 875 880
 Thr Val Asn Ala Met Phe His Asn Gly Arg Val Val Val Asp Gly Pro
 885 890 895
 Ala Met Leu Thr Leu Gln Val Leu Ala His Asn Met Ala Glu Arg Thr
 900 905 910
 Thr Ala Leu Leu Cys Ser Ala Ala Pro Asp Ala Gly Ala Asn Thr Ala
 915 920 925
 Ser Thr Ala Asn Met Arg Ile Phe Asp Gly Ala Leu His Ala Gly Val
 930 935 940
 Leu Leu Met Ala Pro Gln His Leu Asp His Thr Ile Gln Asn Gly Glu
 945 950 955 960
 Tyr Phe Tyr Val Leu Pro Val His Ala Leu Phe Ala Gly Ala Asp His
 965 970 975
 Val Ala Asn Ala Pro Asn Phe Pro Pro Ala Leu Arg Asp Leu Ala Arg
 980 985 990
 His Val Pro Leu Val Pro Pro Ala Leu Gly Ala Asn Tyr Phe Ser Ser
 995 1000 1005
 Ile Arg Gln Pro Val Val Gln His Ala Arg Glu Ser Ala Ala Gly Glu
 1010 1015 1020

10

20

30

40

Asn Ala Leu Thr Tyr Ala Leu Met Ala Gly Tyr Phe Lys Met Ser Pro
 1025 1030 1035 1040
 Val Ala Leu Tyr His Gln Leu Lys Thr Gly Leu His Pro Gly Phe Gly
 1045 1050 1055
 Phe Thr Val Val Arg Gln Asp Arg Phe Val Thr Glu Asn Val Leu Phe
 1060 1065 1070
 Ser Glu Arg Ala Ser Glu Ala Tyr Phe Leu Gly Gln Leu Gln Val Ala
 1075 1080 1085
 Arg His Glu Thr Gly Gly Gly Val Ser Phe Thr Leu Thr Gln Pro Arg
 1090 1095 1100
 Gly Asn Val Asp Leu Gly Val Gly Tyr Thr Ala Val Ala Ala Thr Ala
 1105 1110 1115 1120
 Thr Val Arg Asn Pro Val Thr Asp Met Gly Asn Leu Pro Gln Asn Phe
 1125 1130 1135
 Tyr Leu Gly Arg Gly Ala Pro Pro Leu Leu Asp Asn Ala Ala Ala Val
 1140 1145 1150
 Tyr Leu Arg Asn Ala Val Val Ala Gly Asn Arg Leu Gly Pro Ala Gln
 1155 1160 1165
 Pro Leu Pro Val Phe Gly Cys Ala Gln Val Pro Arg Arg Ala Gly Met
 1170 1175 1180
 Asp His Gly Gln Asp Ala Val Cys Glu Phe Ile Ala Thr Pro Val Ala
 1185 1190 1195 1200
 Thr Asp Ile Asn Tyr Phe Arg Arg Pro Cys Asn Pro Arg Gly Arg Ala
 1205 1210 1215
 Ala Gly Gly Val Tyr Ala Gly Asp Lys Glu Gly Asp Val Ile Ala Leu
 1220 1225 1230
 Met Tyr Asp His Gly Gln Ser Asp Pro Ala Arg Pro Phe Ala Ala Thr
 1235 1240 1245
 Ala Asn Pro Trp Ala Ser Gln Arg Phe Ser Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr
 1250 1255 1260
 Asn Gly Ala Tyr His Leu Asn Gly Ala Ser Pro Val Leu Ser Pro Cys
 1265 1270 1275 1280
 Phe Lys Phe Phe Thr Ala Ala Asp Ile Thr Ala Lys His Arg Cys Leu
 1285 1290 1295
 Glu Arg Leu Ile Val Glu Thr Gly Ser Ala Val Ser Thr Ala Thr Ala
 1300 1305 1310
 Ala Ser Asp Val Gln Phe Lys Arg Pro Pro Gly Cys Arg Glu Leu Val
 1315 1320 1325
 Glu Asp Pro Cys Gly Leu Phe Gln Glu Ala Tyr Pro Ile Thr Cys Ala

10

20

30

40

1330 1335 1340
 Ser Asp Pro Ala Leu Leu Arg Ser Ala Arg Asp Gly Glu Ala His Ala
 1345 1350 1355 1360
 Arg Glu Thr His Phe Thr Gln Tyr Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Pro Leu
 1365 1370 1375
 Lys Gly Leu Ser Leu
 1380

 <210> 96
 <211> 377
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 96
 Met Gln His His His His His His Ser Gln Trp Gly Pro Arg Ala
 5 10 15
 Ile Leu Val Gln Thr Asp Ser Thr Asn Arg Asn Ala Asp Gly Asp Trp
 20 25 30
 Gln Ala Ala Val Ala Ile Arg Gly Gly Gly Val Val Gln Leu Asn Met
 35 40 45
 Val Asn Lys Arg Ala Val Asp Phe Thr Pro Ala Glu Cys Gly Asp Ser
 50 55 60
 Glu Trp Ala Val Gly Arg Val Ser Leu Gly Leu Arg Met Ala Met Pro
 65 70 75 80
 Arg Asp Phe Cys Ala Ile Ile His Ala Pro Ala Val Ser Gly Pro Gly
 85 90 95
 Pro His Val Met Leu Gly Leu Val Asp Ser Gly Tyr Arg Gly Thr Val
 100 105 110
 Leu Ala Val Val Val Ala Pro Asn Gly Thr Arg Gly Phe Ala Pro Gly
 115 120 125
 Ala Leu Arg Val Asp Val Thr Phe Leu Asp Ile Arg Ala Thr Pro Pro
 130 135 140
 Thr Leu Thr Glu Pro Ser Ser Leu His Arg Phe Pro Gln Leu Ala Pro
 145 150 155 160
 Ser Pro Leu Ala Gly Leu Arg Glu Asp Pro Trp Leu Asp Gly Ala Leu
 165 170 175
 Ala Thr Ala Gly Gly Ala Val Ala Leu Pro Ala Arg Arg Arg Gly Gly
 180 185 190
 Ser Leu Val Tyr Ala Gly Glu Leu Thr Gln Val Thr Thr Glu His Gly
 195 200 205
 Asp Cys Val His Glu Ala Pro Ala Phe Leu Pro Lys Arg Glu Glu Asp

10

20

30

40

210 215 220
 Ala Gly Phe Asp Ile Leu Ile His Arg Ala Val Thr Val Pro Ala Asn
 225 230 235 240
 Gly Ala Thr Val Ile Gln Pro Ser Leu Arg Val Leu Arg Ala Ala Asp
 245 250 255
 Gly Pro Glu Ala Cys Tyr Val Leu Gly Arg Ser Ser Leu Asn Ala Arg
 260 265 270
 Gly Leu Leu Val Met Pro Thr Arg Trp Pro Ser Gly His Ala Cys Ala
 275 280 285
 Phe Val Val Cys Asn Leu Thr Gly Val Pro Val Thr Leu Gln Ala Gly
 290 295 300
 Ser Lys Val Ala Gln Leu Leu Val Ala Gly Thr His Ala Leu Pro Trp
 305 310 315 320
 Ile Pro Pro Asp Asn Ile His Glu Asp Gly Ala Phe Arg Ala Tyr Pro
 325 330 335
 Arg Gly Val Pro Asp Ala Thr Ala Thr Pro Arg Asp Pro Pro Ile Leu
 340 345 350
 Val Phe Thr Asn Glu Phe Asp Ala Asp Ala Pro Pro Ser Lys Arg Gly
 355 360 365
 Ala Gly Gly Phe Gly Ser Thr Gly Ile
 370 375

<210> 97
 <211> 308
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 97
 Met Gln His His His His His His Thr Ser Arg Arg Ser Val Lys
 5 10 15
 Ser Cys Pro Arg Glu Ala Pro Arg Gly Thr His Glu Glu Leu Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Pro Val Ser Pro Ala Asp Pro Glu Ser Pro Arg Asp Asp Phe Arg
 35 40 45
 Arg Gly Ala Gly Pro Met Arg Ala Arg Pro Arg Gly Glu Val Arg Phe
 50 55 60
 Leu His Tyr Asp Glu Ala Gly Tyr Ala Leu Tyr Arg Asp Ser Ser Ser
 65 70 75 80
 Asp Asp Asp Glu Ser Arg Asp Thr Ala Arg Pro Arg Arg Ser Ala Ser
 85 90 95
 Val Ala Gly Ser His Gly Pro Gly Pro Ala Arg Ala Pro Pro Pro Pro

10

20

30

40

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

10

20

<210> 98
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

30

<220>
 <223> PCR primer

<400> 98
 gagctcagct atgccaccac c

21

<210> 99
 <211> 33
 <212> DNA

40

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 99

cggcgaattc attagtagag gcggtggaaa aag

33

<210> 100

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 100

cacgccgccg caccaccaggc ggac

24

<210> 101

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 101

cggcgaattc attagtagag gcggtggaaa aag

33

<210> 102

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 102

cacacctctc gccgctccgt caagtc

26

<210> 103

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 103

cataagaatt cactactcga gggggcggcg gggacg

36

<210> 104

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

10

20

30

40

<223> PCR primer

<400> 104

cacagtcagt gggggcccag ggcgatcc

28

<210> 105

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 105

cctagaattc actagatgcc agtggagcca aaccc

35

<210> 106

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 106

gccgctcctg ccgcgaccc ccc

23

<210> 107

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 107

ccagaattca ttacagagac aggcccttta gc

32

<210> 108

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 108

cactccgtgg cgcgggcatg ccg

23

<210> 109

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 109

10

20

30

40

ccgttagaat tcactatggg cgtggcgggc c

31

<210> 110

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 110

cactccgtgc gcgggcatgc cg

22

<210> 111

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 111

catagaattc atcacgcgcg ggaggggctg gtttttgc

38

<210> 112

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 112

gacacggtagg tcgcgtgcgt ggc

23

<210> 113

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 113

ccgttagaat tcactatggg cgtggcgggc c

31

<210> 114

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 114

cactccgtgc gcgggcatgc cg

22

<210> 115

10

20

30

40

<211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PCR primer

<400> 115
 cgtatgaatt catcagaccc acccgttg 28

<210> 116
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

10

<220>
 <223> PCR primer

<400> 116
 gtgctggcga cggggctcat cc 22

<210> 117
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PCR primer

20

<400> 117
 ccgttagaat tcactatggg cgtggcgggc c 31

<210> 118
 <211> 783
 <212> DNA
 <213> HSV-2

<400> 118
 atggctcgcg gggccgggtt ggtgtttttt gttggagttt gggtcgtatc gtgcctggcg 60
 gcagcaccga gaacgtcctg gaaacgggta acctcgggcg aggaogtggt gttgcttccg 120
 gcgcccgcgg aacgcacccg ggcccacaaa ctactatggg ccgcggaacc cctggatgcc 180
 tgcggtcccc tgcgcccgtc gtgggtggcg ctgtggcccc ccgacgggt gctcgagacg 240
 gtcgtggatg cggcgtgcat gcgcgccccg gaaccgctcg ccatagcata cagtcccccg 300
 ttccccgcgg gcgacgaggg actgtattcg gagttggcgt ggcgcgatcg cgtagccgtg 360
 gtcaacgaga gtctggteat ctacggggcc ctggagacgg acagcgggtc gtacaccctg 420
 tccgtggtcg gcctaagcga cgaggcgcgc caagtggcgt cgggtggtct ggtcgtggag 480
 cccgcccctg tgccgacccc gaaccccgac gactacgacg aagaagacga cgcgggcgtg 540
 agcgaacgca cgcggtcag cgttcccccc ccaaccccc ccccgctcgc ccccgctcgc 600
 cccccgacg caccctcgtg ttatccccga ggtgtccac gtgcgcgggg taacgggtcca 660
 tatggagacc ccggaggcca ttctgtttgc ccccggggag acgtttggga cgaacgtctc 720
 catccacgcc attgcccacg acgacggtcc gtaacccatg gacgtcgtct ggatgcgggt 780
 tga 783

30

<210> 119
 <211> 1638
 <212> DNA
 <213> HSV-2

40

<400> 119

```

atggctcgcg gggccgggtt ggtgtttttt gttggagttt gggctgtatc gtgcctggcg 60
gcagcaccga gaacgtcctg gaaacgggta acctcgggcg aggaagtggg gttgtttccg 120
gcgcccgcgg aacgcacccg gggccacaaa ctactgtggg ccgcggaacc cctggatgcc 180
tgccgtcccc tgcgcccgtc gtgggtggcg ctgtggcccc ccgacgggt gctcgagacg 240
gtcgtggatg cggcgtgcat gcgcgccccg gaacgcctcg ccatagcata cagtcccccg 300
ttccccggcg gcgacgaggg actgtattcg gagttggcgt ggcgcgatcg cgtagccgtg 360
gtcaacgaga gtctggtcat ctacggggcc ctggagacgg acagcgggtc gtacaccccg 420
tccgtggtcg gccaaagcga cgaaggcgcc caagtggcgt cgggtggttc ggtcgtggag 480
ccgcgccctg tgcgaccccc gaccccgac gactacgacg aagaagacga cgcgggcgtg 540
acgaacgcac gccggtcagc gttccccccc caaccccccc cccgtcgtcc ccccgtcgcc 600
ccccgcagcg accctcgtgt tatccccgag gtgtcccacg tgcgggggtt aacgggtccat 660
atggagaccc tggaggccat tctgtttgcc ccgggggaga cgtttgggac gaacgtctcc 720
atccacgcca ttgccacga cgaagggtcc taagccatgg acgtcgtctg gatgcggttt 780
gaagtgcctt cctcgtgcgc cgatatgcgg atctacgaag cttgtctgta tcaccgcgag 840
cttccagagt gtctatctcc ggcgcgacgg ccgtgcgcgg taagtctctg ggcgtaccgc 900
ctggcgggtc gcagctacgc cggctgttcc aggaactacg ccccgccgag atgttttgcc 960
gaggtcgcga tggaaacggg ccgggggttg cgtgggtgg cctccacgtt caatctggaa 1020
ttccagcagc cctcccccca gcacgcgggc ctctacctgt gcgtggtgta cgtggacgat 1080
cataccacag cctggggcca catgaccatc agcaccgcgg cgcagtaccg gaacgcgggt 1140
gtggaacagc acctccccca ggcgcagccc gagcccgctc agcccaccg cccgcacgtg 1200
agagccccc atcccgccc ctccgcgcgc ggcgcgctgc gcctcggggc ggtcgtgggg 1260
gcggccctgt tgcgtgcgc cctcgggctg tccgcgtggg cgtgcattgac ctgctggcgc 1320
aggcgcctct ggcgggcggg taaaagccgg gcctcggcga cgggccccac ttacattcgc 1380
gtggcggaca gcgagctgta cgcggactgg agttcggaca gcgaggggga gcgcgacggg 1440
tccctgtggc aggaacctcc ggagagaccc gaetctccct ccacaaatgg atccggcttt 1500
gagatcttat caccacgggc tccgtctgta tacccccata gcgaggggag taaatctcgc 1560
cgcccgctca ccaccttggg ttccgggaagc ccgggcgctc gtcactccca ggctcctat 1620
ccgtccgtcc tctggtaa 1638

```

10

20

<210> 120

<211> 260

<212> PRT

<213> HSV-2

<400> 120

```

Met Ala Arg Gly Ala Gly Leu Val Phe Phe Val Gly Val Trp Val Val
      5              10              15

Ser Cys Leu Ala Ala Ala Pro Arg Thr Ser Trp Lys Arg Val Thr Ser
      20              25              30

Gly Glu Asp Val Val Leu Leu Pro Ala Pro Ala Glu Arg Thr Arg Ala
      35              40              45

His Lys Leu Leu Trp Ala Ala Glu Pro Leu Asp Ala Cys Gly Pro Leu
      50              55              60

Arg Pro Ser Trp Val Ala Leu Trp Pro Pro Arg Arg Val Leu Glu Thr
      65              70              75              80

Val Val Asp Ala Ala Cys Met Arg Ala Pro Glu Pro Leu Ala Ile Ala
      85              90              95

Tyr Ser Pro Pro Phe Pro Ala Gly Asp Glu Gly Leu Tyr Ser Glu Leu
      100             105             110

```

30

40

Ala Trp Arg Asp Arg Val Ala Val Val Asn Glu Ser Leu Val Ile Tyr
115 120 125

Gly Ala Leu Glu Thr Asp Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Val Val Gly
130 135 140

Leu Ser Asp Glu Ala Arg Gln Val Ala Ser Val Val Leu Val Val Glu
145 150 155 160

Pro Ala Pro Val Pro Thr Pro Thr Pro Asp Asp Tyr Asp Glu Glu Asp
165 170 175

Asp Ala Gly Val Ser Glu Arg Thr Pro Val Ser Val Pro Pro Pro Thr
180 185 190

Pro Pro Pro Ser Ser Pro Arg Arg Pro Pro Asp Ala Pro Ser Cys Tyr
195 200 205

Pro Arg Gly Val Pro Arg Ala Arg Gly Asn Gly Pro Tyr Gly Asp Pro
210 215 220

Gly Gly His Ser Val Cys Pro Arg Gly Asp Val Trp Asp Glu Arg Leu
225 230 235 240

His Pro Arg His Cys Pro Arg Arg Arg Ser Val Arg His Gly Arg Arg
245 250 255

Leu Asp Ala Val
260

<210> 121
<211> 545
<212> PRT
<213> HSV-2

<400> 121

Met Ala Arg Gly Ala Gly Leu Val Phe Phe Val Gly Val Trp Val Val
5 10 15

Ser Cys Leu Ala Ala Ala Pro Arg Thr Ser Trp Lys Arg Val Thr Ser
20 25 30

Gly Glu Asp Val Val Leu Leu Pro Ala Pro Ala Glu Arg Thr Arg Ala
35 40 45

His Lys Leu Leu Trp Ala Ala Glu Pro Leu Asp Ala Cys Gly Pro Leu
50 55 60

Arg Pro Ser Trp Val Ala Leu Trp Pro Pro Arg Arg Val Leu Glu Thr
65 70 75 80

Val Val Asp Ala Ala Cys Met Arg Ala Pro Glu Pro Leu Ala Ile Ala
85 90 95

Tyr Ser Pro Pro Phe Pro Ala Gly Asp Glu Gly Leu Tyr Ser Glu Leu
100 105 110

10

20

30

40

Ala Trp Arg Asp Arg Val Ala Val Val Asn Glu Ser Leu Val Ile Tyr
 115 120 125
 Gly Ala Leu Glu Thr Asp Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Val Val Gly
 130 135 140
 Leu Ser Asp Glu Ala Arg Gln Val Ala Ser Val Val Leu Val Val Glu
 145 150 155 160
 Pro Ala Pro Val Pro Thr Pro Thr Pro Asp Asp Tyr Asp Glu Glu Asp
 165 170 175
 Asp Ala Gly Val Thr Asn Ala Arg Arg Ser Ala Phe Pro Pro Gln Pro
 180 185 190
 Pro Pro Arg Arg Pro Pro Val Ala Pro Pro Thr His Pro Arg Val Ile
 195 200 205
 Pro Glu Val Ser His Val Arg Gly Val Thr Val His Met Glu Thr Leu
 210 215 220
 Glu Ala Ile Leu Phe Ala Pro Gly Glu Thr Phe Gly Thr Asn Val Ser
 225 230 235 240
 Ile His Ala Ile Ala His Asp Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp Val Val
 245 250 255
 Trp Met Arg Phe Asp Val Pro Ser Ser Cys Ala Asp Met Arg Ile Tyr
 260 265 270
 Glu Ala Cys Leu Tyr His Pro Gln Leu Pro Glu Cys Leu Ser Pro Ala
 275 280 285
 Asp Ala Pro Cys Ala Val Ser Ser Trp Ala Tyr Arg Leu Ala Val Arg
 290 295 300
 Ser Tyr Ala Gly Cys Ser Arg Thr Thr Pro Pro Pro Arg Cys Phe Ala
 305 310 315 320
 Glu Ala Arg Met Glu Pro Val Pro Gly Leu Ala Trp Leu Ala Ser Thr
 325 330 335
 Val Asn Leu Glu Phe Gln His Ala Ser Pro Gln His Ala Gly Leu Tyr
 340 345 350
 Leu Cys Val Val Tyr Val Asp Asp His Ile His Ala Trp Gly His Met
 355 360 365
 Thr Ile Ser Thr Ala Ala Gln Tyr Arg Asn Ala Val Val Glu Gln His
 370 375 380
 Leu Pro Gln Arg Gln Pro Glu Pro Val Glu Pro Thr Arg Pro His Val
 385 390 395 400
 Arg Ala Pro His Pro Ala Pro Ser Ala Arg Gly Pro Leu Arg Leu Gly
 405 410 415
 Ala Val Leu Gly Ala Ala Leu Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu Ser Ala

10

20

30

40

420					425					430					
Trp	Ala	Cys	Met	Thr	Cys	Trp	Arg	Arg	Arg	Ser	Trp	Arg	Ala	Val	Lys
435					440					445					
Ser	Arg	Ala	Ser	Ala	Thr	Gly	Pro	Thr	Tyr	Ile	Arg	Val	Ala	Asp	Ser
450					455					460					
Glu	Leu	Tyr	Ala	Asp	Trp	Ser	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	Glu	Arg	Asp	Gly
465					470					475					480
Ser	Leu	Trp	Gln	Asp	Pro	Pro	Glu	Arg	Pro	Asp	Ser	Pro	Ser	Thr	Asn
485					490					495					
Gly	Ser	Gly	Phe	Glu	Ile	Leu	Ser	Pro	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro
500					505					510					
His	Ser	Glu	Gly	Arg	Lys	Ser	Arg	Arg	Pro	Leu	Thr	Thr	Phe	Gly	Ser
515					520					525					
Gly	Ser	Pro	Gly	Arg	Arg	His	Ser	Gln	Ala	Ser	Tyr	Pro	Ser	Val	Leu
530					535					540					
Trp															
545															

```
<210> 122
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

<220>
<223> Synthetic peptide

```
<400> 122
Val Gly Ala Ala Val Pro Leu Leu Ser Ala Gly Gly Ala Ala
 1             5             10            15
```

```
<210> 123
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 123
Pro His Pro Gly Pro Asp Ala Ala Val Phe Arg Ser Ser Leu Gly
1 5 10 15

```
<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 124

Met Thr Tyr Ile Ala Thr Gly Ala Leu Leu Ala
1 5 10

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 125

Glu Ala Ala Phe Ala Gly Arg Val Leu Asp Val Leu Ala Val Leu
1 5 10 15

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 126

Ala Arg Leu His Pro His Ser Ala His Pro Ala Phe Ala Asp Val
1 5 10 15

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 127

Ser Pro Asn Thr Asp Val Arg Met Tyr Ser Gly Lys Arg Asn Gly
5 10 15

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 128

Tyr Leu Ala Ala Pro Thr Gly Ile Pro Pro Ala Phe Phe Pro Ile
5 10 15

10

20

30

40

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 129
Gly Val Ala Ala Ala Thr Pro Arg Pro Asp Pro Glu Asp Gly Ala
 5 10 15

10

<210> 130
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 130
Glu Glu Ile Pro Trp Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile Cys Pro Arg
 5 10 15

<210> 131
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

20

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 131
Pro Gly Asp Ala Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala Glu Asn Pro
 5 10 15

<210> 132
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 132
Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp
 5 10 15

<210> 133
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 133

Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly Gly Ser Ala Leu Phe Ser Pro
 5 10 15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 134

Ala Val Pro Leu Leu Ser Ala Gly Gly Ala Ala Pro Pro His Pro
 5 10 15

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

20

<400> 135

Glu Leu Tyr Tyr Gly Pro Val Ser Pro Ala Asp Pro Glu Ser Pro
 5 10 15

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 136

Pro Met Arg Ala Arg Pro Arg Gly Glu Val Arg Phe Leu His Tyr
 5 10 15

30

<210> 137

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 137

Arg Pro Arg Gly Glu Val Arg Phe Leu His Tyr Asp Glu Ala Gly

40

5

10

15

<210> 138
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 138
 Val Ala Gly Phe Asn Lys Arg Val Phe Cys Ala Ala Val Gly Arg
 5 10 15

10

<210> 139
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 139
 Ala Ile Asp Tyr Val His Cys Glu Gly Ile Ile His Arg Asp Ile
 5 10 15

20

<210> 140
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 140
 Ala Phe Pro Val Ala Leu His Ala Val Asp Ala Pro Ser Gln Phe
 5 10 15

<210> 141
 <211> 1808
 <212> DNA
 <213> HSV-2

30

<400> 141
 atggaccggg aggcacttcg ggccatcagc cgcgggtgca agcccccttc gaccctggca 60
 aaactggtga ccgggctggg attcgcgac caccgagcgc tcatcccggt gtcggagggg 120
 tgtgtctttg atagcagcca ccggaactac cctcatcggg taatcgtcaa ggcggggtgg 180
 tacgccagca cgaaccacga ggcgcggctg ctgagacgcc tgaaccaccc cgcgatccta 240
 cccctcctgg acotgcaagt cgtttctggg gtcacgtgtc tggtcctccc caagtatcac 300
 tgcgacctgt atacctatct gagcaagcgc ccgtctccgt tgggccacct acagataacc 360
 gccgtctccc ggcagctctt gagcgccatc gactacgtcc actgcgaagg catcatccac 420
 cgcgatatta agaccgagaa catcctcatc aacacccccc agaacatctg tctgggggac 480
 tttggggcgg cgtgctttgt gcgcgggtgt cgatcgagcc ccttcatta cgggatcgca 540

40


```

ggcaccatcg atacaaacgc ccccgaggtc ctggccgggg atccgtacac ccaggtaate 600
gacatctgga ggcgcggcct ggtgatcttt gagaccgcgc tccacaccgc gtccctgttc 660
tcggcccccgc ggcgacccga aaggcgggcg tgcgacaacc agatcgcgcg catcatccga 720
caggccccagg tacacgtcga cgagtttcca acgcacgcgg aatcgcgctt caccgcgcac 780
taccgctcgc gggcgggcgg gaacaatcgt ccggcggtga ccgacccgc atggaccgcg 840
tactacaaga tccacacaga cgtcgaatat ctcatctgca aagcccttac ctttgacgcg 900
gcgcctccgc caagcgccgc ggagttgctg cgcctgccgc tatttcaccc taagtgaccc 960
cgctcccccgc gggggggcgtg gagggggggc tggttggatg tttttgcaca aaaagacgcg 1020
gccctcgggc tttggtgttt ttggcacctt gcgcgcgcgc gtcattgcacg ccatogetcc 1080
caggttgctt cttctttttg ttctttctgg tcttcgggg acacgcggcg ggtcggtgt 1140
ccccggacca attaatcccc ccaacaacga tgttggtttt cggggaggtt ccccggtggc 1200
tcaatattgt tatgcctatc ccggttgga cgatcccgcg ccttggtgtt ccgcgacgc 1260
cgggcggcaa gacctgcccc ggcgcgctgt ccgtcacgag cccttgggc gctogttcct 1320
cacggggggg ctggttttgc tggcgccgcg ggtacgcgga ttggcgcac ccaacgcaac 1380
gtatgcggcc cgtgtgacgt actaccggt caccgcgcgc tgcgctcagc ccattcctct 1440
tcggcagtat ggaggtgtgc gcggcgcgca gccgcgctcc ccaaagacgt gcgggtcgta 1500
cacgtacacg taccagggcg gcgggcctcc gaccgggtac gctctcgtaa atgcttccct 1560
gctggtgccg atctgggacc gcgcgcgga gacattcgag taccagatcg aactcggcg 1620
cgagctgcac gtgggtctgt tgtgggtaga ggtggggcg gagggccccg gcccacccgc 1680
ccccccacag gcggcgcggt cgagggcgcg ccggtgcgtc ccccggtcc ccgcgggcg 1740
cccggtggcg tcggtgcccc cgggtatgga ttccgcccc aacccgggt ttcgtggcct 1800
gcgtttcc 1808

```

<210> 142
<211> 248
<212> PRT
<213> HSV-2

<400> 142

Met His Ala Ile Ala Pro Arg Leu Leu Leu Leu Phe Val Leu Ser Gly

5

10

15

Leu Pro Gly Thr Arg Gly Gly Ser Gly Val Pro Gly Pro Ile Asn Pro

20

25

30

Pro Asn Asn Asp Val Val Phe Pro Gly Gly Ser Pro Val Ala Gln Tyr

35

40

45

Cys Tyr Ala Tyr Pro Arg Leu Asp Asp Pro Gly Pro Leu Gly Ser Ala

50

55

60

Asp Ala Gly Arg Gln Asp Leu Pro Arg Arg Val Val Arg His Glu Pro

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Tyr Tyr Arg Leu Thr Arg Ala Cys Arg Gln Pro Ile Leu Leu Arg Gln

115

120

125

Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Gly Glu Pro Pro Ser Pro Lys Thr Cys Gly

130

135

140

Ser Tyr Thr Tyr Thr Tyr Gln Gly Gly Gly Pro Pro Thr Arg Tyr Ala

145

150

155

160

10

20

30

40

Leu Val Asn Ala Ser Leu Leu Val Pro Ile Trp Asp Arg Ala Ala Glu
 165 170 175
 Thr Phe Glu Tyr Gln Ile Glu Leu Gly Gly Glu Leu His Val Gly Leu
 180 185 190
 Leu Trp Val Glu Val Gly Gly Glu Gly Pro Gly Pro Thr Ala Pro Pro
 195 200 205
 Gln Ala Ala Arg Ala Glu Gly Gly Pro Cys Val Pro Pro Val Pro Ala
 210 215 220
 Gly Arg Pro Trp Arg Ser Val Pro Pro Val Trp Tyr Ser Ala Pro Asn
 225 230 235 240
 Pro Gly Phe Arg Gly Leu Arg Phe
 245

10

<210> 143
 <211> 699
 <212> PRT
 <213> HSV-2

<400> 143

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

20

30

40

Thr Phe Glu Tyr Gln Ile Glu Leu Gly Gly Glu Leu His Val Gly Leu
 180 185 190
 Leu Trp Val Glu Val Gly Gly Glu Gly Pro Gly Pro Thr Ala Pro Pro
 195 200 205
 Gln Ala Ala Arg Ala Glu Gly Gly Pro Cys Val Pro Pro Val Pro Ala
 210 215 220
 Gly Arg Pro Trp Arg Ser Val Pro Pro Val Trp Tyr Ser Ala Pro Asn
 225 230 235 240
 Pro Gly Phe Arg Gly Leu Arg Phe Arg Glu Arg Cys Leu Pro Pro Gln
 245 250 255
 Thr Pro Ala Ala Pro Ser Asp Leu Pro Arg Val Ala Phe Ala Pro Gln
 260 265 270
 Ser Leu Leu Val Gly Ile Thr Gly Arg Thr Phe Ile Arg Met Ala Arg
 275 280 285
 Pro Thr Glu Asp Val Gly Val Leu Pro Pro His Trp Ala Pro Gly Ala
 290 295 300
 Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Ala Pro Phe Pro Pro Arg Pro Arg Phe Arg
 305 310 315 320
 Arg Ala Leu Arg Thr Asp Pro Glu Gly Val Asp Pro Asp Val Arg Ala
 325 330 335
 Pro Arg Thr Gly Arg Arg Leu Met Ala Leu Thr Glu Asp Thr Ser Ser
 340 345 350
 Asp Ser Pro Thr Ser Ala Pro Glu Lys Thr Pro Leu Pro Val Ser Ala
 355 360 365
 Thr Ala Met Ala Pro Ser Val Asp Pro Ser Ala Glu Pro Thr Ala Pro
 370 375 380
 Ala Thr Thr Thr Pro Pro Asp Glu Met Ala Thr Gln Ala Ala Thr Val
 385 390 395 400
 Ala Val Thr Pro Glu Glu Thr Ala Val Ala Ser Pro Pro Ala Thr Ala
 405 410 415
 Ser Val Glu Ser Ser Pro Leu Pro Ala Ala Ala Ala Thr Pro Gly
 420 425 430
 Ala Gly His Thr Asn Thr Ser Ser Ala Ser Ala Ala Lys Thr Pro Pro
 435 440 445
 Thr Thr Pro Ala Pro Thr Thr Pro Pro Pro Thr Ser Thr His Ala Thr
 450 455 460
 Pro Arg Pro Thr Thr Pro Gly Pro Gln Thr Thr Pro Pro Gly Pro Ala
 465 470 475 480

10

20

30

40

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

10

20

<210> 144
 <211> 1599
 <212> DNA
 <213> HSV2

30

<400> 144
 atggagctca gctatgccac caccotgcac caccgggaag ttgtgtttta cgtcacggca 60
 gacagaaacc gcgcctactt tgtgtgcggg gggtccgttt attccgtagg gcggcctcgg 120
 gattctcagc cgggggaaat tgccaagt tt ggcttggtgg tccgggggac agggcccaaa 180
 gaccgcatgg tcgccaaacta cgtacgaagc gagctccgcc agcgcggcct gcgggacgtg 240
 cggcccgtgg gggaggacga ggtgttcctg gacagcgtgt gtctgctaaa ccggaacgtg 300
 agctccgagc gagacgtgat taataccaac gacgttgaag tgctggacga atgcctggcc 360
 gaatactgca cctcgctgcg aaccagcccg ggggtgctgg tgaccggggt gcgcgtgcgc 420

40

```

gcgcgagaca gggtcacoga gctatttgag cccccggcga tcgtcaacat ttccctcgcg 480
ttcgcgtaca cccctccccc ctacgtattc gccctggccc aggcgcacct ccccgggctc 540
ccgagctcgc tggagccccc ggtgagcggc ctgtttgacg gcattccccc ccccgccag 600
cccctggacg cccgcgaccc gcgcacggat gtctgtatca cgggcacccc cgcctccaga 660
ccgatggccc ggaccggggc cggggggcgcg ggggccaagg gggccacctt cagcgagttc 720
gtgcaagtga agcacatoga ccgtgttgtg tccccgagcg tctcttccgc ccccccgccc 780
agcgcctccc acgcgagttc gccgcctccc gggctccagg aggcgcctcc gccgggcccc 840
ccgctcaggg agctgtggtg ggtgtttctc gccggcgacc gggcgctgga ggagccccac 900
ggcgagtcgg gattgacggc cgaggaggtc cgcgcctgtc atgggttccg ggagcaggcg 960
tggaaagctgt ttgggtcggc gggggctccg cgggcttttc tggggccgcg gctggccctg 1020
agcccgaccc aaaagctcgc cgtctactac tatctcatcc accgggagcg gcgcagtgtc 1080
cccttccccc cgtctcgtcg gctcgtcggc cgttacatcc agcgcacagg cctgtacgtt 1140
cccgcgcccc acgaaccgac gttggccgat gccatgaacg ggctgttccg cgcgcgctg 1200
ggcgccggga ccgtggccga gcagctcctc atgttcgacc tctcccgccc caaggacgtg 1260
ccggtgggga ggcgacgcgc ggcgcacagc gccgcctgct tgcgctttgt ggactcgcaa 1320
cgctcgaccc cggggggggtc cgtctcgcgc gaggacgtca tgtacctcgg cgcgttccgt 1380
ggcgtgttgt acgcgcggca cggacgcctg gccgcggcca cgcataccgc gcgcctgacg 1440
ggcgtgacgt ccctggctcc gaccgtggcg gacgtcgacc gcatgtccgc gtttgaccgc 1500
gggcgcggcg gggcggtctg ccgcacgcga accgcgggtt acctggacgc gctgcttacc 1560
gtttgcctgg ctgcgcacca gcacggccag tctgtgtga 1599

```

<210> 145
 <211> 1110
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 145
atgagtcagt gggggccccc ggcgatcctt gtccagacgg acagcaccaa ccggaatgcc 60
gatggggact ggcaagcggc cgtagctatt cgcgggggcg gactcgttca actgaacatg 120
gtcaacaaac gcgcctggtg ttttaccccc gcagaatcgc ggaactccga atgggcccgtg 180
ggcgcgctct ctctgggccc gcgaatggca atgcgcggcg acttctgcgc gattattcac 240
gcccgcgcgc tatccggccc cgggccccac gtgatgctcg gtctcgtcga ctcgggctac 300
cgcggaaccc tccctggccgt ggtcgtagcc ccgaacggga cgcgcgggtt tgcccccggg 360
gccctccggg tcgacgtgac gtttctggac atccgggcca ccccccgac cctcacccag 420
ccgagctccc tgcaccgggt tccgcagttg gcgcctccc cgtcggcagg gttacagaaa 480
gatccttggc tggacggggc ctcgcgcacc gccggggggg cgggtggcct gccggccaga 540
cggcgccggg gatcgtggt ctacgcgggc gactaaacgc aggtgaccac cgagcacggc 600
gactcgtgac acgagggccc cgcctttctg ccaaagcgcg aggaggacgc aggccttgac 660
attctcatcc accgagcgtg gaccgtcccg gccaacggcg ccacggtcac acagccgtcc 720
ctcccgctat tgcgcgcggc cgcacggaca gaggcctgct atgtgctggg gcggctcgtc 780
ctcaatgcca ggggcctcct ggtcatgcct acgcctggc cctccgggca cgcctgtgcg 840
tttgttctat gtaacctgac cggagtcctc gtgacctac aagccgggtc caaggtcgcc 900
cagctgctcg tcgcggggac ccacgcctc cctcggatcc ccccgacaa catccacgag 960
gacggcgcat tccgggccta cccagagggt gttccggacg cgcacggcac ccccgagac 1020
ccgcgcattt ttggtgtttac gaacgagttt gacgcggacg ccccccaag caagcggggg 1080
gccggggggt ttggctccac tggcatctag 1110

```

<210> 146
 <211> 1446
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 146
atggcctgtc gtaagtctct tggggtctac cgtagaccgc acaagagaca ggaggcgtcc 60
gtcccgccgg agacaaacac ggccccggcc ttccggcgga gcacctttta taccocggcg 120
gaggatgcgt acctggcccc cgggcccccg gaaaccatcc accttcccg cccaccgtcc 180
cccgcgaggt ctgcgcgcct gtgtcagctg caggagatct tggcccagat gcacagcgac 240
gaggactacc ccatcgtgga cgcgcggggt gcggaggagg aagacgagggc cgcagatgac 300

```

10

20

30

40

```

gccccggatg acgtggccta cccggaggac tacgcggagg ggcgttttct gtccatgggt 360
tcggccgccc ccctgcccgg agccagcggc catcctcctg ttcggggcgg cgcagcccc 420
cccgacgtcc ggacctgcga caccggtaag gtggggggcca cgggggttca cccggaagag 480
ctcgacacca tggaccggga ggcacttcgg gccatcagcc gcgggtgcaa gcccccttcg 540
accctggcaa aactgggtgac cgggctggga ttcgcgatcc accgagcgct catcccgggg 600
tcggagggggt gtgtctttga tagcagccac ccgaactacc ctcatcggtt aatcgtcaag 660
gcgggggtgt acgccagcac gagccacgag gcgcggctgc tgagacgcct gaaccacccc 720
gogatccctac cctcctgga cctgcacgtc gtttctgggg tcacgtgtct ggtcctcccc 780
aagtatcact gcgacctgta taactatctg agcaagcgcc cgtctccgtt ggccaccta 840
cagataaccg cgtctcccg gcagctcttg agcgccatcg actacgtcca ctgcaaaggc 900
atcatccacc gcgatattaa gaccgagaac atcttcatca aacccccga gaacatctgt 960
ctgggggact ttggggcgcc gtgctttgtg cgcgggtgtc gatcgagccc cttccattac 1020
gggatcgag gcacatcga taaaaagcc cccgaggtcc tggccgggga tccgtacacc 1080
caggtaactg acatctggag cgcggcctg gtgatctttg agaccgcgt ccacaccgag 1140
tccttgtttc cggccccgag cgaacccgaa aggcggccgt gcgacaacca gatcgcgcg 1200
atcatccgac aggcacaggt acacgtcgac gagtttccga cgcacgcgga atcgcgctc 1260
accgcgcact accgctcgcg ggcggccggg aacaatcgtc cggcgtggac ccgacccggc 1320
tggaccgct actacaagat ccacacagac gtogaatat : tcatatgcaa agcccttacc 1380
tttgacgagg cgtccgccc aagcgccgg gagttgctgc gcctgcgct atttcacct 1440
aagtga 1446

```

<210> 147
 <211> 1539
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 147
atggctaccg acattgatat gctaatacgac ctaggattgg acctgtccga cagcgagctc 60
gaggaggacg ctctggagcg ggacgaggag ggccgcccgg acgacccccg gtccgacagc 120
agcggggagt gttcctcgtc ggacgaggac atggaagacc cctcgggaga cggagggggc 180
gagggcatcg acgcggcgat tcccaaaagt ccccgggccc gcccagagga cgcgggcacc 240
cccgaagcct cgacgcctcg cccggcagcg cggcggggag ccgacgatcc gccacccgag 300
accacccgag tgtggtcgcg cctcgggacc aggcggctcg cttccccccg ggaaccgcac 360
ggggggaagg tggcccgcat ccaacccccg tcgaccaagg caccgcctcc ccgagggcgg 420
cggcgaggtc gccgcccggg cgggggtcga tacggccccg gcggcgccga ctcacacca 480
aaaacccgcc ggcgcgctct cagaaaagcc cacaaccaag ggggtcgcca ccccgcgctc 540
gcgcggacgg acggccccgg cgccacccac ggcgaggcgc ggcgcgagg ggagcagctc 600
gacgtctccg ggggcccgcg gccacgaggc acgcgcagag cccccctcc gctgatggcg 660
ctgtccctga ccccccgca cgcggacggc cgcgcgccgg tcccgagag aaaggcgccc 720
tetgcgcaca ccacagacc cgcggttcgg gcggttctgc gatccatctc cgagcgcgcg 780
gcggtcgagc gcacagcga aagctttgga cgcagtccc tggtcatgca agacccctt 840
ggcgggatgc cgtttccgcg cgcgaacagc cctgggctc ccgtgctggc caccacagcg 900
gggggggttt acgcgcgagc cgtcggtt tctgggaaa cctggtcgc tcacggcccc 960
agcctctacc gcacattcgc agccaacccg cgggcccgtg cagacagcaa ggccatgccc 1020
gactgcgtgc tgcgcagga aaatctcctc gaggccctgg cgtccgcgga tgagacgctg 1080
gcgtggtgca agatgtgcat tcaccacaat ctgcccgtcc gcccccagga cctatctc 1140
ggaacggcgg ccgcctgtct ggaaaacctc gccacgcgoc tgcgcccctt tctgcagtgc 1200
tacctgaagg cccgaggcct gtgcggctg gacgacctgt gctcgcggcg acgctgtcg 1260
gacattaagg atattgcctc ctttgtgttg gtcctcctgg ccgcctcgc caaccgcgtc 1320
gagcgcggcg tgtcgagat cgactacacg accgtggggg ttggggccgg cgagacgatg 1380
cacttttaca tcccgggggc ctgcatggcg ggtctcattg aaatactgga cagcaaccgc 1440
caggagtgtt ccagtcgct gtgcgagctg acggccagtc acactatcgc ccccttatat 1500
gtgcacggca aatacttcta ctgcaactcc ctatttttag 1539

```

<210> 148
 <211> 1638
 <212> DNA
 <213> HSV2

10

20

30

40

<400> 148

```

atggctcgcg gggccgggtt ggtgtttttt gttggagttt gggctgtatc gtgectggcg 60
gcagcaccac gaacgtcctg gaaacgggta acctcgggag aggcgtgggt gttgcttccg 120
gcgcccgcgg aacgcacccg gggccacaaa ctactgtggg ccgcgggaacc cctggatgcc 180
tgccgtcccc tgccgccgtc gtgggtggcg ctgtggcccc ccgacgggtt gctcgagacg 240
gtcgtggatg cggcgtgcat gcgcgccccg gaaccgctcg ccatagcata cagtcccccg 300
ttcccccggg gcgacgaggg actgtattcg gaggttgggt ggcgcgatcg cgtagccgtg 360
gtcaacgaga gtctgtgcat ctacggggcc ctggagacgg acagcgggtc gtacaccccg 420
tcctgtggcg gccaaagcga cgaggcgcg ccaagtggcg cgggtggttc ggtcgtggag 480
ccccccccct tgccgacccc gacccccgac gactacgacg aagaagacga cgcgggogtg 540
acgaacgcac gccggtcagc gtcccccccc caaccccccc ccctcgtccc ccccgctgcc 600
cccccgacgc accctcgtgt tatccccgag gtgtcccacg tgcgcggggg aacggtccat 660
atggagaccc tggaggccat tctgttttgc ccgggggaga cgtttgggac gaacgtctcc 720
atccacgcca ttgcccacga cgacggtcgg tacgccatgg acgtcgtctg gatgcggttt 780
gacgtgccgt cctcgtgccc cgatatgcgg atctacgaag cttgtctgta tcaccgcgag 840
cttcacagat gtctatctcc ggcgcacgcg ccgtgcgcgg taagtccctg ggcgtaccgc 900
ctggcggttc gcagctacgc cggctgttcc aggaactacg ccccgcccg cgtttttgac 960
gaggctcgca tggaaacggg ccgggggttg gcgtgggtcg cctccaccgt caatctggaa 1020
ttccagcagc cctcccccca gcaacgcggc ctctacctgt gcgtgggtga cgtggacgat 1080
catatccacg cctggggcca catgaccatc agcaccgcgg cgcagtaccg gaacgcgggt 1140
gtggaacagc acctccccca gcgcacgccc gagcccgctg agcccacccg cccgcacgtg 1200
agagcccccc atccccgcgc ctccgcgcgc ggcccgctgc gctcgggggc ggtgctgggg 1260
gcggccctgt tgcctggccc cctcgggctg tccgcgtggg cgtgcacgac ctgctggcgc 1320
aggcgctcct ggcggggggt taaaagccgg gctcggcgga cgggccccac ttacattcgc 1380
gtggcgagca gcgagctgta cgcggactgg agttcggaca gcgaggggga gcgcgacggg 1440
tcctctgtggc aggaacctcc ggagagaccc gactctccct ccacaaatgg atccggtttt 1500
gagatcttat caccacgggc tccgtctgta tcccccata gcgaggggag taaatctcgc 1560
cgcccgctca ccacctttgg ttccgggaagc ccgggcgctc gtcactccca ggccctctat 1620
ccgtccgtcc tctggtaa 1638

```

10

20

<210> 149

<211> 4125

<212> DNA

<213> HSV2

<400> 149

```

atggccgctc ctgcccgga cccccgggt tacgggtacg ccgcggccat cctgcccacc 60
ggctccatcc tgagtacgat cgaggtggcg tccacccgca gactctttga ttttttcgcc 120
gccgtgcgct ccgacgaaaa cagcctgtat gacgtagagt ttgacgccct gctgggggtc 180
tactgcaaca cctgtcgct cgtgcgcttt ctggagctcg gctgtccgt ggctgctgtg 240
tgacccaagt tcccgagct ggcttacatg aacgaagggc gtgtgcagtt cgaggtccac 300
cagccctca tcgcccgcga cggccgcac ccctcgagc agcccggtga taattacatg 360
acgaaggta tcgaccgcgg gccctgaac gccgccttca gcttgccac cgaggccatt 420
gccctgctca cgggggaggg cctggacggg acgggcatta gctgcacatg ccagctgccc 480
gccatccagc agctcgcgcg caacgtccag gccgtcctgg gggcgtttga gcgcggcacg 540
gcgacaccga tgcgtcacgt gctgttgag aaggcgctc ccctggccct gctgttgccc 600
atgcaacgat atctcgacaa cgggcgcctg gcgaccaggg ttgcccgggc gacccctggc 660
gccgagctga agcggagctt ttgcgacacg agcttcttcc tgggcaaggc gggccatcgc 720
cgcgaggcca tcgaggcctg gctcgtggac ctgaccaagg cgacgcagcc gtccgtggcc 780
gtgccccgcc tgacgcacgc cgacacgcgc gggcgccggg tcgacggggt gctggtcacc 840
accgcgcgca tcaaacagcg cctcctgcag tccctcctga aggtggagga caccgaggcc 900
gacgtgccgg tgacctacgg cgagatggtc ttgaacgggg ccaacctcgt caccggcgtg 960
gtgatgggca aggcgtgccc gagcctggac gacgtgggac gccacctgct ggatatgcag 1020
gaggagcaac tcgaggcgaa ccgggagacg ctggatgaac tcgaaagcgc cccccagaca 1080
acgcgcgtgc gcgcggatct ggtggccata ggcgacaggg tggcttctct ggaggccctg 1140
gagagacgca tctacgcgcg caccaacgtg ccctaccccc tgggtgggag catggacctg 1200
acgttcgtcc tgccctggg gctgttcaac ccggccatgg agcgttctgc cgcgcacgcc 1260

```

30

40

```

ggggaaactgg tggccggcccc cggccaccccg gagcccccg cgttccctcc cccgcagctg 1320
tttttttggg gaaaggacca ccaggttctg cggctgtcca tggagaacgc ggtcgggacc 1380
gtgtgtcatc cttcgtcatc gaacatcgac gggcccgctg ggggctgaa ccacgacccc 1440
gtcagggccg cgaatccgta cggggcgtag gtcccgcccc cggccgggac 1500
atgcagcagc gttttctgaa cgcctggcgg cagcgccctg cccacggccg ggtccgggtg 1560
gtcgcagagt gccagatgac cgcggagcag ttcatgcagc ccgacaacgc caacctggct 1620
ctggagctgc accccgcgtt cgacttcttc gggggcgtag ccgacgtcga gcttcccgcc 1680
ggcgaagtcc ccccggccgg tccggggggc atccaggcca cctggcgctg ggtcaacggc 1740
aacctgcccc tggcgctgtg tccggtggcg tttcgtgacg cccggggcct ggagctcggc 1800
gttggccggc acgcatggc gccggctacc atagccggcg tccggggggc gttcgaggac 1860
cgcagctacc cggcggtgtt ttacctgtgt caagccggcg ttacggcaa cagcacctg 1920
ttctgcgccc tggcgcggtc cgtgactcag tgcataccca gctactggaa caacacggcg 1980
tgcggggcgt tcgtgaacga ctactcgtgt gtctcgtaca tctgacctc cctcgggggc 2040
gaactccccg aggagtgcac ggccgtgtat cgggacctgg tggccacagt cagagccctg 2100
gcccagctgg tggacgactt taccctgccg ggcccggagc tgggggggca ggctcaggcc 2160
gagctgaatc acctgatgcg cgaacccggc cctgctgccg cctcgtgtg ggactgcgac 2220
ggccttatgc gacacggggc cctggacgc caccgagact gccggattga cgcggggggg 2280
cacgagcccc tctacggggc ggccgtgcaac gtggcgacgg ccgactttaa ccgcaacgac 2340
ggccggctgc tgcacaacac ccaggccccc gggccgacg ccgccgacga ccggccgcac 2400
cggccggccc actggaocgt ccaccacaaa atctactatt acgtgctggt gccggccttc 2460
tcgggggggc gctgctgcac cgggggggtc cgtctcgacc gcgtgtacgc cactgtcgac 2520
aacatggtgg tcccggagat cggccccggc gaggagtgcc cagagcatcc cgtgaccgac 2580
ccgcccacc cgtgcacacc cgcacaatct gtggccaaca cgttcaagcg catgttccac 2640
aacggggcgc tcgtcgtcga cgggcccgcg atgtctcagc tgcagggtgt ggccgacaa 2700
atggccgagc gcacgacggc gctgctgtgc tccggcgccg ccgacggggg cgcacaacac 2760
gcgtcgacgg ccaacatgcg catcttcgac gggggcgctg acgcccggct gctgctcatg 2820
gccccccagc acctggacca caccatccaa aatggcgaat acttctacgt cctgcocgtc 2880
cacgcgctgt ttgcggggcg cgaaccagtg gccaaacggc ccaacttccc cccggccctg 2940
cgcgacctgg cgcgcgacgt cccctgtgtc ccccccggcc tggggggcaa ctacttctcc 3000
tccatccgcc agcccgtggt gcagcacgcc cgcgagagcg cggcggggga gaacgcgctg 3060
acctacggcg tcatggcggg gtacttcaag atgagccccc tggccctgta tcaccagctc 3120
aagacggggc tccaccccgg gttcgggttc accgtcgtgc ggcaggaccg cttcgtgacc 3180
gagaacgtgc tgttttccga gcgcggtcg gaggcgtact ttctgggcca gctccagggt 3240
gcccgccacg aaacggggcg gggggtcaac ttacgcctca cccagccgcg cggaaacgtg 3300
gacctgggtg tgggctacac cgcctgcggt gccacgggca cgtccggcaa ccccgttacg 3360
gacatgggga acctccccc aaacttttac ctggccggcg gggccccccc gctgctagac 3420
aacgcggccg ccgtgtacct gcgcaacggc gtctgtggcg gaaacccggt ggggcccggc 3480
cagccctccc cgggtcttgg ctgcgccag gtgcgcggc gcgcggcat ggacacggg 3540
caggatgcgg tgtgtgagtt catcgccacc cccgtggcca cggacatcaa ctactttcgc 3600
cggccctgca acccgcgggg acgcgcggcc ggcggcggt acgcggggga caaggagggg 3660
gacgtcatag cctcatgta cgaaccggc cagagcgacc cgcgcggcc cttcgcggcc 3720
acggccaacc cgtggcggtc gcagcggttc tcgtacgggg acctgctgta caacggggcc 3780
tatcaactca acggggcctc gccgctcttc agccctgct tcaagttctt caccgcggcc 3840
gacatcacgg ccaaacatcg ctgectggag cgtctcatcg tggaaacggg atcggcggt 3900
tccacggcca ccgtgcacag cgaagtgcag tttaagcgcc cgcgggggt cgcgagctc 3960
gtggaagacc cgtgcggcct gtttcaggaa gctacccga tcacctgcgc cagcgacccc 4020
gccctgctac gcagcgcccg cgtatgggag gccacggcg gagagacca ctttaacgag 4080
tatctcatct acgacgcctc cccgctaaag ggctgtctc tgtaa 4125

```

<210> 150
<211> 2169
<212> DNA
<213> HSV2

```

<400> 150
atgcaacgcc gggcgcgcg cgcgagctcc ctgcggctgg cgcgggtgct gacgcgggcc 60
aacctcatcc gggcgcccaa cgcgggcgtc cccgagcggc gcatcttcgc cgggtgtctg 120
ctccccaccc cggagggggt cctcagcgcg gccgtgggag tctgcgggca gcgcggcgac 180

```

10

20

30

40


```

gaactgcagc oggcggtttct gacggggcgcc gatcgccagcg tccgggtggc ggccggggcac 240
cataacacog tccccgagag cctgatcgta gacgggctcg ccagcgaccc gcaactacgac 300
tacatccggc actacgcgtc ggccggccaag caggcgctcg gcgaggtgga gctgtcgggc 360
ggccagctga gccgcgccat cctagcgagc tactggaagt acctccagac ggtcgtgccc 420
agcgccctgg acatccccga cgacccggcg ggcgactgcg accccagcct gcacgtgctg 480
ctgcgcccca cctgctccc gaagctgctg gtgcgcgcc cgttcaagag cggggccggc 540
gcggccaagt acgcgcgcgc ggtggcgggg ttgcgcgacg cggccacacg gctccagcag 600
tacatgttct ttatgcgcc cgcagacccg agcgggcoga gcaggacac cgcactgcgg 660
ctgagcgagc tcctggccta cgtctccgtg ttgtaccatt gggcctcgtg gatgctgtgg 720
acggcggaac agtacgtgtg tcgccgcctg gggcccgccg atcgccggtt cgtggcgctc 780
agcgggagtc tggagcgccc cggcgagacg tttgcgcgcc acctggaccg cggggccagc 840
ggcaccacgg gctcgatgca gtgcattggc ctgcggggcg cggtcagcga cgtcctgggc 900
cacctgacgc gcctggccca cctgtgggag accggcaagc gcagcgcgcg caagtacggg 960
atcgtggacg ccattcgttc gacgtcgag gttctatcca tagtccacca ccacgccag 1020
tatataatta acgcgacgct tacgggttat gtgctctggg cctccgacag cctgaacaac 1080
gagtacctta cggcgcggtt ggacagccag gagcgcttct gcaggaccgc cgcgccctg 1140
ttccccacga tgaccgcccc gagctgggac cggatggaac tcagcatcaa gtccgtggtc 1200
ggggcccgcc tggccccgga cctgcttcgg agcggaaccc cgtcgcccca ctacgagtc 1260
atcctgcgcc tcgcggcgct cggccacccg gggggcgccg gcgcggtcgg cgggagctgc 1320
cgggacaaga tacaacggac ccggcgcgac aacgcacccc cgcogctccc cggggtcgc 1380
ccccactcga ccccgcgggc cctcggagg tgcaggcgcc acccgaggga cctccccgag 1440
cccccgacg tcgacgcggc cgacggggt cccgagccct gcgcgggccc gccggccacg 1500
tattacacgc atatggccgg ggccgccccg cgcctccgc cccgcaaccc cgcgcccccc 1560
gagcagcgcc cggcagccgc ggcgcgcccg ctgcgggctc agcgcgaggc cgcgggggtc 1620
tacgacgcgg tgcggaactg ggggcccggc gcggaggccg aaccggacca gatggaaaac 1680
acgtatctgc tgcccagcga tgacgcgcgc atgcccgcgg gctcgggct tggcgccacc 1740
ccgcgcgcgc acaccaocgc cgcgcgcgc tgccggcgcc aaagccacgc ccccgcgcgc 1800
cctcgcgagg acgcagattc catttacgag tcgggtggcg aggatggggg gcgcgtctac 1860
gaggagatcc cctgggttcg ggtatacgaa aacatctgcc ctgcgcggcg tcttgcggc 1920
ggggccgccc tgccgggaga cgcgccggac tccccgtaca tcgaggcgga aaatccctg 1980
tacgactggg ggggtctgc cctcttctcc cctcggcggg ccacacgcgc cccggaccgc 2040
ggactaagcc gtgcgcccat gccgcgcgc cccggacca acgcgctggc caacgacggc 2100
ccgacgaacg tcgcgcgcct cagcgccctg ttgacgaagc tcaaacgcgg ccgacaccag 2160
agccattaa 2169

```

<210> 151
 <211> 957
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 151
atgatcaagg attgttttga agcagacatc gcgatccctt cgggtatctc gcgccccgat 60
gccgcggcgc tgcagcggtg caggggtcga gtggtctttc tgccgaacct ccgcccacag 120
ctggcgctcg cggacgtggc gcacgaatcg ttctgtctcg gaggagttag tcccgacacg 180
ttgggggttg tgcgtggcga ccgcaggcgc ttccccgcgg taatcacgcg ggtgctgccc 240
acgcgaatcg tcgcctgccc cgtggacctg gggctcacgc acgcccggac cgtcaatctc 300
cgcaaacact ccccgctcga cctctgcaac ggggatcccg tcagcctcgt cccgcgcgct 360
ttcgaggggc aggcgacgga cgtgcgcctg gactcgctgg acctcacgct gcggtttcgg 420
gtcccgcctc caacgcacct cggcgcgcag atagtcgcgc ggttggtcgc cgggggcac 480
cgggacctca accccgaccc cgggagctcc cgcacctcaa cgtgctgtat 540
tacaacgggg ccggtctctc gctcgtggcc gacgtccagc aactcgctc cgtaaacacc 600
gagctcggtt cgtcgtctct caacatggtc tactccataa ccgaaggaa caccctcctc 660
ctcacgctca tcccccggtt gctcgcgctg agcggccagg acggatacgt gaacgcgctc 720
ctgcagatgc agagcgtcac gcgagaagcc gccagctca tccaccgga agcccccctg 780
ctgatgcagg accggcaacg caggctgcg ctttacgagg cgtggtcgc ctgggtggcg 840
cacgcggggc aactcgggga catcctggcc ctggccccgg cgggttcgggt gtgtacgttc 900
gacggcgccg ccgttgtgca atccggcgac atggccccgg ttatccgcta cccctga 957

```

10

20

30

40

<210> 152
 <211> 3066
 <212> DNA
 <213> HSV2

<400> 152

```

atggaacccc ggcggcgac gagctccgg ggggacccc gcccggagcg gcccggcgcg 60
cagaccccc gcaaggtag agggcgaccc cggggtctca gggccccct tttccccga 120
ccacccggct gggggttggg ggtggtcgcg gggggttggc tcggggggcg ggacgcttga 180
cggggcccga ccccgcccg cttagcggt cgggggaccc ccgtggggcg tgcggcgccc 240
cccgacccct tggggggcg agggagcgag ggaggagccc gagaggggg gacagggggg 300
gagacgaggg gtcggaatcc aaaggacgca gaccaccttt ggttacggac ccctttctcc 360
cccccttccg aacaaaaagc agcgggcggg gggcggggt gagggaggga cacgggggac 420
acggcgcggg ggtcccgcc cagccccgc gccctctaaa tccccccgt tgctttgtca 480
agcagcccg cgccccgac gccggggga tgctaacga catgcagtgg ctgcgcagca 540
gcgactcgga ggaggagacc gaggtgggaa tctctgacga cgaccttcac cgcgactcca 600
cctccgaggg gggcagcag gacacggaga tgttcgaggg gggcctgatg gacgcgccca 660
cgcccccgcg ccggcccccg gccgagcgcc agggcagccc cagccccgc gacgcgcagg 720
gatcctgtgg ggtggggccc gtgggtgagg aggaagcgga agcgggagg gggggcgacg 780
tgtgtgcct gtgcacggac gagatcgccc cggccctgcg ctgcagagt tttccctgcc 840
tgacccccct ctgcatcccg tgcataaga cctggattcc gttgcgcaac acgtgtcccc 900
tgtgcaacac ccgggtggcg tacctgatag tggcggtgac cgcagcggg tcgttcagca 960
ccatcccgat agtgaacgac ccccgaccc gctggaggc cgaggcgccc gtgcgggccc 1020
gcacggcggt ggaacttacc tggacgggca acccgcgac gggcccgcg tccctgtcgc 1080
tggggggaca caggttcgc gccctgtcgc ccccccccc gtggcccgcc acggacgacg 1140
aggacgatga cctggccgac ggtgagggcg ggcgggggtc gggcggggg cgggcggggg 1200
tcggcggggg gtccggcggg ggtcgggcg ggtcgggcg ggggtcgggc gggggtcggg 1260
cggggggtcg ggggggggtc gggcggggtc gggcggggtc cgggactaa ccgggggtc 1320
ccgtctctgt ctccctctgc agtgactac gtcccgccc ccccggaag agcgccccg 1380
cgcgggggcg cggttcggg ggcgacccc ggaacctccc agcccgccc gacccgacgg 1440
gcgccccctg gcgcccccg gagcagcagc agcgcgggcg ccccgttgcg ggcgggggtg 1500
ggatctgggt ctggggggcg cctgcccgc gcggcgctcg tgcgagagt ggctctctt 1560
ccccctgccc ccggcggggg gcgcgcgag gcgcgggg tggcggaaga cgcgcgggcg 1620
gcggagggca ggacgcccc cgcgagacag ccccgcgcg cccaggagcc ccccatagtc 1680
atcagcgact ctcccccgcc gtctccgccc cgcggcggg gcccggggcc gctctcctt 1740
gtctcctcct cctccgcaca ggtgtcctcg gggcccggg ggggaggtct gccacagtcg 1800
tcggggcgcg ccgcccgcgc ccgcccgcgc gctccggag gcgtccggcg tcccccgc 1860
gccgcccgg ccccgctggt gtctgcgagc gcggacggcg ccggggccgc gcgcccgc 1920
gtgcccgtgg acgcccacgg ccgcccggcg tccgcatga cccaggctca gacggacacc 1980
caagcacaga gtctggggcg ggcaggcgcg accgacggcg ggggtcggg agggccgggg 2040
gcggagggag gacccggggt ccccgcgcc accaaccacc ccggtgcgc ccccaacgc 2100
gcggaggggg ccggcgggcg ccccggaag aggcgggggt cggactcggg ccccgcgccc 2160
tcgtcctccg cctcttctcc ccgcccgg cgctcgcccc tcgccccca gggggtgggg 2220
gccaaagagg ccgcccggcg ccggggcccg gactcggact cggcgaccc cggccacggg 2280
ccgctcggcc ccgggtccgc gggcgcccg ccccggtcgg cgtctcgtc gtcacaggcc 2340
gcggtcgcgg ccgctcctc ctctcctcc tctctcctc ccgctcctc ctctcctcc 2400
tctctcctc ccgctcctc ctctcctcc tctctcctc ccgctcctc ctctcctcc 2460
tctctcctc ccggcgggcg tgggtgggag gtccggtccg cgtccggcg tcgggagaga 2520
cgagaaacct ccttcggccc ccgctgctc gcgcccggg ggcgaggaa gtgtgccagg 2580
aagacgcgcc acgcgaggcg ccgcccggag cccggggccc gcgacccgg gcccgccctc 2640
acgctcctac tgcccctcgc gggggtctcg agcgtcgtg cctggcgcc ttacgtgaac 2700
aagacggtca ccggggactg cctgcccgtc ctggacatgg agacgggcca cataggggcc 2760
tacgtggtcc tcgtggacca gacgggggaa gtggcggaac tgcgcgggc cgcggccccc 2820
gcgtggagcc gcgcacccct gctcccggag cagcgcgcca actgcgtgag gcccccgac 2880
taccgacgc ccccgcgctc ggagtggaac agcctctgga tgaccccggt gggcaacatg 2940
ctctttgacc agggcacccct ggtggggcg ctggacttcc acggcctccg gtccgcccac 3000
ccgtgggtctc gggagcaggg ccgcccggcg ccggccggcg acgccccgc gggccacggg 3066
gagtag 3066

```

10

20

30

40

<210> 153
 <211> 369
 <212> PRT
 <213> HSV2

<400> 153

```

Met Ser Gln Trp Gly Pro Arg Ala Ile Leu Val Gln Thr Asp Ser Thr
      5              10              15

Asn Arg Asn Ala Asp Gly Asp Trp Gln Ala Ala Val Ala Ile Arg Gly
      20              25              30

Gly Gly Val Val Gln Leu Asn Met Val Asn Lys Arg Ala Val Asp Phe
      35              40              45

Thr Pro Ala Glu Cys Gly Asp Ser Glu Trp Ala Val Gly Arg Val Ser
      50              55              60

Leu Gly Leu Arg Met Ala Met Pro Arg Asp Phe Cys Ala Ile Ile His
      65              70              75              80

Ala Pro Ala Val Ser Gly Pro Gly Pro His Val Met Leu Gly Leu Val
      85              90              95

Asp Ser Gly Tyr Arg Gly Thr Val Leu Ala Val Val Val Ala Pro Asn
      100             105             110

Gly Thr Arg Gly Phe Ala Pro Gly Ala Leu Arg Val Asp Val Thr Phe
      115             120             125

Leu Asp Ile Arg Ala Thr Pro Pro Thr Leu Thr Glu Pro Ser Ser Leu
      130             135             140

His Arg Phe Pro Gln Leu Ala Pro Ser Pro Leu Ala Gly Leu Arg Glu
      145             150             155             160

Asp Pro Trp Leu Asp Gly Ala Leu Ala Thr Ala Gly Gly Ala Val Ala
      165             170             175

Leu Pro Ala Arg Arg Arg Gly Gly Ser Leu Val Tyr Ala Gly Glu Leu
      180             185             190

Thr Gln Val Thr Thr Glu His Gly Asp Cys Val His Glu Ala Pro Ala
      195             200             205

Phe Leu Pro Lys Arg Glu Glu Asp Ala Gly Phe Asp Ile Leu Ile His
      210             215             220

Arg Ala Val Thr Val Pro Ala Asn Gly Ala Thr Val Ile Gln Pro Ser
      225             230             235             240

Leu Arg Val Leu Arg Ala Ala Asp Gly Pro Glu Ala Cys Tyr Val Leu
      245             250             255

Gly Arg Ser Ser Leu Asn Ala Arg Gly Leu Leu Val Met Pro Thr Arg
      260             265             270

```

10

20

30

40

Trp Pro Ser Gly His Ala Cys Ala Phe Val Val Cys Asn Leu Thr Gly
 275 280 285
 Val Pro Val Thr Leu Gln Ala Gly Ser Lys Val Ala Gln Leu Leu Val
 290 295 300
 Ala Gly Thr His Ala Leu Pro Trp Ile Pro Pro Asp Asn Ile His Glu
 305 310 315 320
 Asp Gly Ala Phe Arg Ala Tyr Pro Arg Gly Val Pro Asp Ala Thr Ala
 325 330 335
 Thr Pro Arg Asp Pro Pro Ile Leu Val Phe Thr Asn Glu Phe Asp Ala
 340 345 350
 Asp Ala Pro Pro Ser Lys Arg Gly Ala Gly Gly Phe Gly Ser Thr Gly
 355 360 365

Ile

<210> 154
 <211> 532
 <212> PRT
 <213> HSV2

<400> 154
 Met Glu Leu Ser Tyr Ala Thr Thr Leu His His Arg Asp Val Val Phe
 5 10 15
 Tyr Val Thr Ala Asp Arg Asn Arg Ala Tyr Phe Val Cys Gly Gly Ser
 20 25 30
 Val Tyr Ser Val Gly Arg Pro Arg Asp Ser Gln Pro Gly Glu Ile Ala
 35 40 45
 Lys Phe Gly Leu Val Val Arg Gly Thr Gly Pro Lys Asp Arg Met Val
 50 55 60
 Ala Asn Tyr Val Arg Ser Glu Leu Arg Gln Arg Gly Leu Arg Asp Val
 65 70 75 80
 Arg Pro Val Gly Glu Asp Glu Val Phe Leu Asp Ser Val Cys Leu Leu
 85 90 95
 Asn Pro Asn Val Ser Ser Glu Arg Asp Val Ile Asn Thr Asn Asp Val
 100 105 110
 Glu Val Leu Asp Glu Cys Leu Ala Glu Tyr Cys Thr Ser Leu Arg Thr
 115 120 125
 Ser Pro Gly Val Leu Val Thr Gly Val Arg Val Arg Ala Arg Asp Arg
 130 135 140
 Val Ile Glu Leu Phe Glu His Pro Ala Ile Val Asn Ile Ser Ser Arg
 145 150 155 160

10

20

30

40

Phe Ala Tyr Thr Pro Ser Pro Tyr Val Phe Ala Leu Ala Gln Ala His
 165 170 175
 Leu Pro Arg Leu Pro Ser Ser Leu Glu Pro Leu Val Ser Gly Leu Phe
 180 185 190
 Asp Gly Ile Pro Ala Pro Arg Gln Pro Leu Asp Ala Arg Asp Arg Arg
 195 200 205
 Thr Asp Val Val Ile Thr Gly Thr Arg Ala Pro Arg Pro Met Ala Gly
 210 215 220
 Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Lys Arg Ala Thr Val Ser Glu Phe
 225 230 235 240
 Val Gln Val Lys His Ile Asp Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ser Ser
 245 250 255
 Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Asp Ala Ser Leu Pro Pro Pro Gly Leu
 260 265 270
 Gln Glu Ala Ala Pro Pro Gly Pro Pro Leu Arg Glu Leu Trp Trp Val
 275 280 285
 Phe Tyr Ala Gly Asp Arg Ala Leu Glu Glu Pro His Ala Glu Ser Gly
 290 295 300
 Leu Thr Arg Glu Glu Val Arg Ala Val His Gly Phe Arg Glu Gln Ala
 305 310 315 320
 Trp Lys Leu Phe Gly Ser Val Gly Ala Pro Arg Ala Phe Leu Gly Ala
 325 330 335
 Ala Leu Ala Leu Ser Pro Thr Gln Lys Leu Ala Val Tyr Tyr Tyr Leu
 340 345 350
 Ile His Arg Glu Arg Arg Met Ser Pro Phe Pro Ala Leu Val Arg Leu
 355 360 365
 Val Gly Arg Tyr Ile Gln Arg His Gly Leu Tyr Val Pro Ala Pro Asp
 370 375 380
 Glu Pro Thr Leu Ala Asp Ala Met Asn Gly Leu Phe Arg Asp Ala Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Gly Thr Val Ala Glu Gln Leu Leu Met Phe Asp Leu Leu Pro
 405 410 415
 Pro Lys Asp Val Pro Val Gly Ser Asp Ala Arg Ala Asp Ser Ala Ala
 420 425 430
 Leu Leu Arg Phe Val Asp Ser Gln Arg Leu Thr Pro Gly Gly Ser Val
 435 440 445
 Ser Pro Glu His Val Met Tyr Leu Gly Ala Phe Leu Gly Val Leu Tyr
 450 455 460
 Ala Gly His Gly Arg Leu Ala Ala Ala Thr His Thr Ala Arg Leu Thr

10

20

30

40

465 470 475 480
 Gly Val Thr Ser Leu Val Leu Thr Val Gly Asp Val Asp Arg Met Ser
 485 490 495
 Ala Phe Asp Arg Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Arg Thr Arg Thr Ala
 500 505 510
 Gly Tyr Leu Asp Ala Leu Leu Thr Val Cys Leu Ala Arg Ala Gln His
 515 520 525
 Gly Gln Ser Val
 530

 <210> 155
 <211> 481
 <212> PRT
 <213> HSV2

 <400> 155
 Met Ala Cys Arg Lys Phe Cys Gly Val Tyr Arg Arg Pro Asp Lys Arg
 5 10 15
 Gln Glu Ala Ser Val Pro Pro Glu Thr Asn Thr Ala Pro Ala Phe Pro
 20 25 30
 Ala Ser Thr Phe Tyr Thr Pro Ala Glu Asp Ala Tyr Leu Ala Pro Gly
 35 40 45
 Pro Pro Glu Thr Ile His Pro Ser Arg Pro Pro Ser Pro Gly Glu Ala
 50 55 60
 Ala Arg Leu Cys Gln Leu Gln Glu Ile Leu Ala Gln Met His Ser Asp
 65 70 75 80
 Glu Asp Tyr Pro Ile Val Asp Ala Ala Gly Ala Glu Glu Glu Asp Glu
 85 90 95
 Ala Asp Asp Asp Ala Pro Asp Asp Val Ala Tyr Pro Glu Asp Tyr Ala
 100 105 110
 Glu Gly Arg Phe Leu Ser Met Val Ser Ala Ala Pro Leu Pro Gly Ala
 115 120 125
 Ser Gly His Pro Pro Val Pro Gly Arg Ala Ala Pro Pro Asp Val Arg
 130 135 140
 Thr Cys Asp Thr Gly Lys Val Gly Ala Thr Gly Phe Thr Pro Glu Glu
 145 150 155 160
 Leu Asp Thr Met Asp Arg Glu Ala Leu Arg Ala Ile Ser Arg Gly Cys
 165 170 175
 Lys Pro Pro Ser Thr Leu Ala Lys Leu Val Thr Gly Leu Gly Phe Ala
 180 185 190
 Ile His Gly Ala Leu Ile Pro Gly Ser Glu Gly Cys Val Phe Asp Ser

10

20

30

40

195 200 205
 Ser His Pro Asn Tyr Pro His Arg Val Ile Val Lys Ala Gly Trp Tyr
 210 215 220
 Ala Ser Thr Ser His Glu Ala Arg Leu Leu Arg Arg Leu Asn His Pro
 225 230 235 240
 Ala Ile Leu Pro Leu Leu Asp Leu His Val Val Ser Gly Val Thr Cys
 245 250 255
 Leu Val Leu Pro Lys Tyr His Cys Asp Leu Tyr Thr Tyr Leu Ser Lys
 260 265 270
 Arg Pro Ser Pro Leu Gly His Leu Gln Ile Thr Ala Val Ser Arg Gln
 275 280 285
 Leu Leu Ser Ala Ile Asp Tyr Val His Cys Lys Gly Ile Ile His Arg
 290 295 300
 Asp Ile Lys Thr Glu Asn Ile Phe Ile Asn Thr Pro Glu Asn Ile Cys
 305 310 315 320
 Leu Gly Asp Phe Gly Ala Ala Cys Phe Val Arg Gly Cys Arg Ser Ser
 325 330 335
 Pro Phe His Tyr Gly Ile Ala Gly Thr Ile Asp Thr Asn Ala Pro Glu
 340 345 350
 Val Leu Ala Gly Asp Pro Tyr Thr Gln Val Ile Asp Ile Trp Ser Ala
 355 360 365
 Gly Leu Val Ile Phe Glu Thr Ala Val His Thr Ala Ser Leu Phe Ser
 370 375 380
 Ala Pro Arg Asp Pro Glu Arg Arg Pro Cys Asp Asn Gln Ile Ala Arg
 385 390 395 400
 Ile Ile Arg Gln Ala Gln Val His Val Asp Glu Phe Pro Thr His Ala
 405 410 415
 Glu Ser Arg Leu Thr Ala His Tyr Arg Ser Arg Ala Ala Gly Asn Asn
 420 425 430
 Arg Pro Ala Trp Thr Arg Pro Ala Trp Thr Arg Tyr Tyr Lys Ile His
 435 440 445
 Thr Asp Val Glu Tyr Leu Ile Cys Lys Ala Leu Thr Phe Asp Ala Ala
 450 455 460
 Leu Arg Pro Ser Ala Ala Glu Leu Leu Arg Leu Pro Leu Phe His Pro
 465 470 475 480

Lys

<210> 156

10

20

30

40

<211> 512
 <212> PRT
 <213> HSV2

<400> 156

```

Met Ala Thr Asp Ile Asp Met Leu Ile Asp Leu Gly Leu Asp Leu Ser
      5              10              15

Asp Ser Glu Leu Glu Glu Asp Ala Leu Glu Arg Asp Glu Glu Gly Arg
      20              25              30

Arg Asp Asp Pro Glu Ser Asp Ser Ser Gly Glu Cys Ser Ser Ser Asp
      35              40              45

Glu Asp Met Glu Asp Pro Cys Gly Asp Gly Gly Ala Glu Ala Ile Asp
      50              55              60

Ala Ala Ile Pro Lys Gly Pro Pro Ala Arg Pro Glu Asp Ala Gly Thr
      65              70              75

Pro Glu Ala Ser Thr Pro Arg Pro Ala Ala Arg Arg Gly Ala Asp Asp
      85              90              95

Pro Pro Pro Ala Thr Thr Gly Val Trp Ser Arg Leu Gly Thr Arg Arg
      100             105             110

Ser Ala Ser Pro Arg Glu Pro His Gly Gly Lys Val Ala Arg Ile Gln
      115             120             125

Pro Pro Ser Thr Lys Ala Pro His Pro Arg Gly Gly Arg Arg Gly Arg
      130             135             140

Arg Arg Gly Arg Gly Arg Tyr Gly Pro Gly Gly Ala Asp Ser Thr Pro
      145             150             155

Lys Pro Arg Arg Arg Val Ser Arg Asn Ala His Asn Gln Gly Gly Arg
      165             170             175

His Pro Ala Ser Ala Arg Thr Asp Gly Pro Gly Ala Thr His Gly Glu
      180             185             190

Ala Arg Arg Gly Gly Glu Gln Leu Asp Val Ser Gly Gly Pro Arg Pro
      195             200             205

Arg Gly Thr Arg Gln Ala Pro Pro Pro Leu Met Ala Leu Ser Leu Thr
      210             215             220

Pro Pro His Ala Asp Gly Arg Ala Pro Val Pro Glu Arg Lys Ala Pro
      225             230             235

Ser Ala Asp Thr Ile Asp Pro Ala Val Arg Ala Val Leu Arg Ser Ile
      245             250             255

Ser Glu Arg Ala Ala Val Glu Arg Ile Ser Glu Ser Phe Gly Arg Ser
      260             265             270

Ala Leu Val Met Gln Asp Pro Phe Gly Gly Met Pro Phe Pro Ala Ala
      275             280             285
  
```

10

20

30

40

Asn Ser Pro Trp Ala Pro Val Leu Ala Thr Gln Ala Gly Gly Phe Asp
 290 295 300
 Ala Glu Thr Arg Arg Val Ser Trp Glu Thr Leu Val Ala His Gly Pro
 305 310 315 320
 Ser Leu Tyr Arg Thr Phe Ala Ala Asn Pro Arg Ala Ala Ser Thr Ala
 325 330 335
 Lys Ala Met Arg Asp Cys Val Leu Arg Gln Glu Asn Leu Ile Glu Ala
 340 345 350
 Leu Ala Ser Ala Asp Glu Thr Leu Ala Trp Cys Lys Met Cys Ile His
 355 360 365
 His Asn Leu Pro Leu Arg Pro Gln Asp Pro Ile Ile Gly Thr Ala Ala
 370 375 380
 Ala Val Leu Glu Asn Leu Ala Thr Arg Leu Arg Pro Phe Leu Gln Cys
 385 390 395 400
 Tyr Leu Lys Ala Arg Gly Leu Cys Gly Leu Asp Asp Leu Cys Ser Arg
 405 410 415
 Arg Arg Leu Ser Asp Ile Lys Asp Ile Ala Ser Phe Val Leu Val Ile
 420 425 430
 Leu Ala Arg Leu Ala Asn Arg Val Glu Arg Gly Val Ser Glu Ile Asp
 435 440 445
 Tyr Thr Thr Val Gly Val Gly Ala Gly Glu Thr Met His Phe Tyr Ile
 450 455 460
 Pro Gly Ala Cys Met Ala Gly Leu Ile Glu Ile Leu Asp Thr His Arg
 465 470 475 480
 Gln Glu Cys Ser Ser Arg Val Cys Glu Leu Thr Ala Ser His Thr Ile
 485 490 495
 Ala Pro Leu Tyr Val His Gly Lys Tyr Phe Tyr Cys Asn Ser Leu Phe
 500 505 510

10

20

<210> 157
 <211> 545
 <212> PRT
 <213> HSV2

30

<400> 157
 Met Ala Arg Gly Ala Gly Leu Val Phe Phe Val Gly Val Trp Val Val
 5 10 15
 Ser Cys Leu Ala Ala Ala Pro Arg Thr Ser Trp Lys Arg Val Thr Ser
 20 25 30
 Gly Glu Asp Val Val Leu Leu Pro Ala Pro Ala Glu Arg Thr Arg Ala
 35 40 45

40

His Lys Leu Leu Trp Ala Ala Glu Pro Leu Asp Ala Cys Gly Pro Leu
 50 55 60
 Arg Pro Ser Trp Val Ala Leu Trp Pro Pro Arg Arg Val Leu Glu Thr
 65 70 75 80
 Val Val Asp Ala Ala Cys Met Arg Ala Pro Glu Pro Leu Ala Ile Ala
 85 90 95
 Tyr Ser Pro Pro Phe Pro Ala Gly Asp Glu Gly Leu Tyr Ser Glu Leu
 100 105 110
 Ala Trp Arg Asp Arg Val Ala Val Val Asn Glu Ser Leu Val Ile Tyr
 115 120 125
 Gly Ala Leu Glu Thr Asp Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Val Val Gly
 130 135 140
 Leu Ser Asp Glu Ala Arg Gln Val Ala Ser Val Val Leu Val Val Glu
 145 150 155 160
 Pro Ala Pro Val Pro Thr Pro Thr Pro Asp Asp Tyr Asp Glu Glu Asp
 165 170 175
 Asp Ala Gly Val Thr Asn Ala Arg Arg Ser Ala Phe Pro Pro Gln Pro
 180 185 190
 Pro Pro Arg Arg Pro Pro Val Ala Pro Pro Thr His Pro Arg Val Ile
 195 200 205
 Pro Glu Val Ser His Val Arg Gly Val Thr Val His Met Glu Thr Leu
 210 215 220
 Glu Ala Ile Leu Phe Ala Pro Gly Glu Thr Phe Gly Thr Asn Val Ser
 225 230 235 240
 Ile His Ala Ile Ala His Asp Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp Val Val
 245 250 255
 Trp Met Arg Phe Asp Val Pro Ser Ser Cys Ala Asp Met Arg Ile Tyr
 260 265 270
 Glu Ala Cys Leu Tyr His Pro Gln Leu Pro Glu Cys Leu Ser Pro Ala
 275 280 285
 Asp Ala Pro Cys Ala Val Ser Ser Trp Ala Tyr Arg Leu Ala Val Arg
 290 295 300
 Ser Tyr Ala Gly Cys Ser Arg Thr Thr Pro Pro Pro Arg Cys Phe Ala
 305 310 315 320
 Glu Ala Arg Met Glu Pro Val Pro Gly Leu Ala Trp Leu Ala Ser Thr
 325 330 335
 Val Asn Leu Glu Phe Gln His Ala Ser Pro Gln His Ala Gly Leu Tyr
 340 345 350

10

20

30

40

Leu Cys Val Val Tyr Val Asp Asp His Ile His Ala Trp Gly His Met
 355 360 365
 Thr Ile Ser Thr Ala Ala Gln Tyr Arg Asn Ala Val Val Glu Gln His
 370 375 380
 Leu Pro Gln Arg Gln Pro Glu Pro Val Glu Pro Thr Arg Pro His Val
 385 390 395 400
 Arg Ala Pro His Pro Ala Pro Ser Ala Arg Gly Pro Leu Arg Leu Gly
 405 410 415
 Ala Val Leu Gly Ala Ala Leu Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu Ser Ala
 420 425 430
 Trp Ala Cys Met Thr Cys Trp Arg Arg Arg Ser Trp Arg Ala Val Lys
 435 440 445
 Ser Arg Ala Ser Ala Thr Gly Pro Thr Tyr Ile Arg Val Ala Asp Ser
 450 455 460
 Glu Leu Tyr Ala Asp Trp Ser Ser Asp Ser Glu Gly Glu Arg Asp Gly
 465 470 475 480
 Ser Leu Trp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Pro Asp Ser Pro Ser Thr Asn
 485 490 495
 Gly Ser Gly Phe Glu Ile Leu Ser Pro Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro
 500 505 510
 His Ser Glu Gly Arg Lys Ser Arg Arg Pro Leu Thr Thr Phe Gly Ser
 515 520 525
 Gly Ser Pro Gly Arg Arg His Ser Gln Ala Ser Tyr Pro Ser Val Leu
 530 535 540
 Trp
 545

<210> 158
 <211> 1374
 <212> PRT
 <213> HSV2

<400> 158
 Met Ala Ala Pro Ala Arg Asp Pro Pro Gly Tyr Arg Tyr Ala Ala Ala
 5 10 15
 Ile Leu Pro Thr Gly Ser Ile Leu Ser Thr Ile Glu Val Ala Ser His
 20 25 30
 Arg Arg Leu Phe Asp Phe Phe Ala Ala Val Arg Ser Asp Glu Asn Ser
 35 40 45
 Leu Tyr Asp Val Glu Phe Asp Ala Leu Leu Gly Ser Tyr Cys Asn Thr
 50 55 60

10

20

30

40

Leu Ser Leu Val Arg Phe Leu Glu Leu Gly Leu Ser Val Ala Cys Val
 65 70 75 80
 Cys Thr Lys Phe Pro Glu Leu Ala Tyr Met Asn Glu Gly Arg Val Gln
 85 90 95
 Phe Glu Val His Gln Pro Leu Ile Ala Arg Asp Gly Pro His Pro Val
 100 105 110
 Glu Gln Pro Val His Asn Tyr Met Thr Lys Val Ile Asp Arg Arg Ala
 115 120 125
 Leu Asn Ala Ala Phe Ser Leu Ala Thr Glu Ala Ile Ala Leu Leu Thr
 130 135 140
 Gly Glu Ala Leu Asp Gly Thr Gly Ile Ser Leu His Arg Gln Leu Arg
 145 150 155 160
 Ala Ile Gln Gln Leu Ala Arg Asn Val Gln Ala Val Leu Gly Ala Phe
 165 170 175
 Glu Arg Gly Thr Ala Asp Gln Met Leu His Val Leu Leu Glu Lys Ala
 180 185 190
 Pro Pro Leu Ala Leu Leu Leu Pro Met Gln Arg Tyr Leu Asp Asn Gly
 195 200 205
 Arg Leu Ala Thr Arg Val Ala Arg Ala Thr Leu Val Ala Glu Leu Lys
 210 215 220
 Arg Ser Phe Cys Asp Thr Ser Phe Phe Leu Gly Lys Ala Gly His Arg
 225 230 235 240
 Arg Glu Ala Ile Glu Ala Trp Leu Val Asp Leu Thr Thr Ala Thr Gln
 245 250 255
 Pro Ser Val Ala Val Pro Arg Leu Thr His Ala Asp Thr Arg Gly Arg
 260 265 270
 Pro Val Asp Gly Val Leu Val Thr Thr Ala Ala Ile Lys Gln Arg Leu
 275 280 285
 Leu Gln Ser Phe Leu Lys Val Glu Asp Thr Glu Ala Asp Val Pro Val
 290 295 300
 Thr Tyr Gly Glu Met Val Leu Asn Gly Ala Asn Leu Val Thr Ala Leu
 305 310 315 320
 Val Met Gly Lys Ala Val Arg Ser Leu Asp Asp Val Gly Arg His Leu
 325 330 335
 Leu Asp Met Gln Glu Glu Gln Leu Glu Ala Asn Arg Glu Thr Leu Asp
 340 345 350
 Glu Leu Glu Ser Ala Pro Gln Thr Thr Arg Val Arg Ala Asp Leu Val
 355 360 365
 Ala Ile Gly Asp Arg Leu Val Phe Leu Glu Ala Leu Glu Arg Arg Ile

10

20

30

40

370 375 380
 Tyr Ala Ala Thr Asn Val Pro Tyr Pro Leu Val Gly Ala Met Asp Leu
 385 390 395 400
 Thr Phe Val Leu Pro Leu Gly Leu Phe Asn Pro Ala Met Glu Arg Phe
 405 410 415
 Ala Ala His Ala Gly Asp Leu Val Pro Ala Pro Gly His Pro Glu Pro
 420 425 430
 Arg Ala Phe Pro Pro Arg Gln Leu Phe Phe Trp Gly Lys Asp His Gln
 435 440 445
 Val Leu Arg Leu Ser Met Glu Asn Ala Val Gly Thr Val Cys His Pro
 450 455 460
 Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Ala Val Gly Gly Val Asn His Asp Pro
 465 470 475 480
 Val Glu Ala Ala Asn Pro Tyr Gly Ala Tyr Val Ala Ala Pro Ala Gly
 485 490 495
 Pro Gly Ala Asp Met Gln Gln Arg Phe Leu Asn Ala Trp Arg Gln Arg
 500 505 510
 Leu Ala His Gly Arg Val Arg Trp Val Ala Glu Cys Gln Met Thr Ala
 515 520 525
 Glu Gln Phe Met Gln Pro Asp Asn Ala Asn Leu Ala Leu Glu Leu His
 530 535 540
 Pro Ala Phe Asp Phe Phe Ala Gly Val Ala Asp Val Glu Leu Pro Gly
 545 550 555 560
 Gly Glu Val Pro Pro Ala Gly Pro Gly Ala Ile Gln Ala Thr Trp Arg
 565 570 575
 Val Val Asn Gly Asn Leu Pro Leu Ala Leu Cys Pro Val Ala Phe Arg
 580 585 590
 Asp Ala Arg Gly Leu Glu Leu Gly Val Gly Arg His Ala Met Ala Pro
 595 600 605
 Ala Thr Ile Ala Ala Val Arg Gly Ala Phe Glu Asp Arg Ser Tyr Pro
 610 615 620
 Ala Val Phe Tyr Leu Leu Gln Ala Ala Ile His Gly Asn Glu His Val
 625 630 635 640
 Phe Cys Ala Leu Ala Arg Leu Val Thr Gln Cys Ile Thr Ser Tyr Trp
 645 650 655
 Asn Asn Thr Arg Cys Ala Ala Phe Val Asn Asp Tyr Ser Leu Val Ser
 660 665 670
 Tyr Ile Val Thr Tyr Leu Gly Gly Asp Leu Pro Glu Glu Cys Met Ala
 675 680 685

10

20

30

40

Val Tyr Arg Asp Leu Val Ala His Val Glu Ala Leu Ala Gln Leu Val
 690 695 700
 Asp Asp Phe Thr Leu Pro Gly Pro Glu Leu Gly Gly Gln Ala Gln Ala
 705 710 715 720
 Glu Leu Asn His Leu Met Arg Asp Pro Ala Leu Leu Pro Pro Leu Val
 725 730 735
 Trp Asp Cys Asp Gly Leu Met Arg His Ala Ala Leu Asp Arg His Arg
 740 745 750
 Asp Cys Arg Ile Asp Ala Gly Gly His Glu Pro Val Tyr Ala Ala Ala
 755 760 765
 Cys Asn Val Ala Thr Ala Asp Phe Asn Arg Asn Asp Gly Arg Leu Leu
 770 775 780
 His Asn Thr Gln Ala Arg Ala Ala Asp Ala Ala Asp Asp Arg Pro His
 785 790 795 800
 Arg Pro Ala Asp Trp Thr Val His His Lys Ile Tyr Tyr Tyr Val Leu
 805 810 815
 Val Pro Ala Phe Ser Arg Gly Arg Cys Cys Thr Ala Gly Val Arg Phe
 820 825 830
 Asp Arg Val Tyr Ala Thr Leu Gln Asn Met Val Val Pro Glu Ile Ala
 835 840 845
 Pro Gly Glu Glu Cys Pro Ser Asp Pro Val Thr Asp Pro Ala His Pro
 850 855 860
 Leu His Pro Ala Asn Leu Val Ala Asn Thr Val Lys Arg Met Phe His
 865 870 875 880
 Asn Gly Arg Val Val Val Asp Gly Pro Ala Met Leu Thr Leu Gln Val
 885 890 895
 Leu Ala His Asn Met Ala Glu Arg Thr Thr Ala Leu Leu Cys Ser Ala
 900 905 910
 Ala Pro Asp Ala Gly Ala Asn Thr Ala Ser Thr Ala Asn Met Arg Ile
 915 920 925
 Phe Asp Gly Ala Leu His Ala Gly Val Leu Leu Met Ala Pro Gln His
 930 935 940
 Leu Asp His Thr Ile Gln Asn Gly Glu Tyr Phe Tyr Val Leu Pro Val
 945 950 955 960
 His Ala Leu Phe Ala Gly Ala Asp His Val Ala Asn Ala Pro Asn Phe
 965 970 975
 Pro Pro Ala Leu Arg Asp Leu Ala Arg Asp Val Pro Leu Val Pro Pro
 980 985 990

10

20

30

40

Ala Leu Gly Ala Asn Tyr Phe Ser Ser Ile Arg Gln Pro Val Val Gln
995 1000 1005

His Ala Arg Glu Ser Ala Ala Gly Glu Asn Ala Leu Thr Tyr Ala Leu
1010 1015 1020

Met Ala Gly Tyr Phe Lys Met Ser Pro Val Ala Leu Tyr His Gln Leu
1025 1030 1035 1040

Lys Thr Gly Leu His Pro Gly Phe Gly Phe Thr Val Val Arg Gln Asp
1045 1050 1055

Arg Phe Val Thr Glu Asn Val Leu Phe Ser Glu Arg Ala Ser Glu Ala
1060 1065 1070

Tyr Phe Leu Gly Gln Leu Gln Val Ala Arg His Glu Thr Gly Gly Gly
1075 1080 1085

Val Asn Phe Thr Leu Thr Gln Pro Arg Gly Asn Val Asp Leu Gly Val
1090 1095 1100

Gly Tyr Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Thr Val Arg Asn Pro Val Thr
1105 1110 1115 1120

Asp Met Gly Asn Leu Pro Gln Asn Phe Tyr Leu Gly Arg Gly Ala Pro
1125 1130 1135

Pro Leu Leu Asp Asn Ala Ala Ala Val Tyr Leu Arg Asn Ala Val Val
1140 1145 1150

Ala Gly Asn Arg Leu Gly Pro Ala Gln Pro Leu Pro Val Phe Gly Cys
1155 1160 1165

Ala Gln Val Pro Arg Arg Ala Gly Met Asp His Gly Gln Asp Ala Val
1170 1175 1180

Cys Glu Phe Ile Ala Thr Pro Val Ala Thr Asp Ile Asn Tyr Phe Arg
1185 1190 1195 1200

Arg Pro Cys Asn Pro Arg Gly Arg Ala Ala Gly Gly Val Tyr Ala Gly
1205 1210 1215

Asp Lys Glu Gly Asp Val Ile Ala Leu Met Tyr Asp His Gly Gln Ser
1220 1225 1230

Asp Pro Ala Arg Pro Phe Ala Ala Thr Ala Asn Pro Trp Ala Ser Gln
1235 1240 1245

Arg Phe Ser Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr Asn Gly Ala Tyr His Leu Asn
1250 1255 1260

Gly Ala Ser Pro Val Leu Ser Pro Cys Phe Lys Phe Phe Thr Ala Ala
1265 1270 1275 1280

Asp Ile Thr Ala Lys His Arg Cys Leu Glu Arg Leu Ile Val Glu Thr
1285 1290 1295

Gly Ser Ala Val Ser Thr Ala Thr Ala Ala Ser Asp Val Gln Phe Lys

10

20

30

40

40

195	200	205
Asp Pro Ser Arg Pro Ser Thr	Asp Thr Ala Leu Arg	Leu Ser Glu Leu
210	215	220
Leu Ala Tyr Val Ser Val Leu Tyr His Trp	Ala Ser Trp Met Leu Trp	
225	230	235 240
Thr Ala Asp Lys Tyr Val Cys Arg Arg	Leu Gly Pro Ala Asp Arg Arg	
	245	250 255
Phe Val Ala Leu Ser Gly Ser Leu Glu Ala Pro Ala Glu Thr Phe Ala		
	260	265 270
Arg His Leu Asp Arg Gly Pro Ser Gly Thr Thr Gly Ser Met Gln Cys		
	275	280 285
Met Ala Leu Arg Ala Ala Val Ser Asp Val Leu Gly His Leu Thr Arg		
	290	295 300
Leu Ala His Leu Trp Glu Thr Gly Lys Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Gly		
305	310	315 320
Ile Val Asp Ala Ile Val Ser Thr Val Glu Val Leu Ser Ile Val His		
	325	330 335
His His Ala Gln Tyr Ile Ile Asn Ala Thr Leu Thr Gly Tyr Val Val		
	340	345 350
Trp Ala Ser Asp Ser Leu Asn Asn Glu Tyr Leu Thr Ala Ala Val Asp		
	355	360 365
Ser Gln Glu Arg Phe Cys Arg Thr Ala Ala Pro Leu Phe Pro Thr Met		
	370	375 380
Thr Ala Pro Ser Trp Ala Arg Met Glu Leu Ser Ile Lys Ser Trp Phe		
385	390	395 400
Gly Ala Ala Leu Ala Pro Asp Leu Leu Arg Ser Gly Thr Pro Ser Pro		
	405	410 415
His Tyr Glu Ser Ile Leu Arg Leu Ala Ala Ser Gly Pro Pro Gly Gly		
	420	425 430
Arg Gly Ala Val Gly Gly Ser Cys Arg Asp Lys Ile Gln Arg Thr Arg		
	435	440 445
Arg Asp Asn Ala Pro Pro Pro Leu Pro Arg Ala Arg Pro His Ser Thr		
	450	455 460
Pro Ala Ala Pro Arg Arg Cys Arg Arg His Arg Glu Asp Leu Pro Glu		
465	470	475 480
Pro Pro His Val Asp Ala Ala Asp Arg Gly Pro Glu Pro Cys Ala Gly		
	485	490 495
Arg Pro Ala Thr Tyr Tyr Thr His Met Ala Gly Ala Pro Pro Arg Leu		
	500	505 510

10

20

30

40

Pro Pro Arg Asn Pro Ala Pro Pro Glu Gln Arg Pro Ala Ala Ala Ala
 515 520 525
 Arg Pro Leu Ala Ala Gln Arg Glu Ala Ala Gly Val Tyr Asp Ala Val
 530 535 540
 Arg Thr Trp Gly Pro Asp Ala Glu Ala Glu Pro Asp Gln Met Glu Asn
 545 550 555 560
 Thr Tyr Leu Leu Pro Asp Asp Asp Ala Ala Met Pro Ala Gly Val Gly
 565 570 575
 Leu Gly Ala Thr Pro Ala Ala Asp Thr Thr Ala Ala Ala Trp Pro
 580 585 590
 Ala Glu Ser His Ala Pro Arg Ala Pro Ser Glu Asp Ala Asp Ser Ile
 595 600 605
 Tyr Glu Ser Val Gly Glu Asp Gly Gly Arg Val Tyr Glu Glu Ile Pro
 610 615 620
 Trp Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile Cys Pro Arg Arg Arg Leu Ala Gly
 625 630 635 640
 Gly Ala Ala Leu Pro Gly Asp Ala Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala
 645 650 655
 Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly Gly Ser Ala Leu Phe Ser Pro Arg
 660 665 670
 Arg Ala Thr Arg Ala Pro Asp Pro Gly Leu Ser Leu Ser Pro Met Pro
 675 680 685
 Ala Arg Pro Arg Thr Asn Ala Leu Ala Asn Asp Gly Pro Thr Asn Val
 690 695 700
 Ala Ala Leu Ser Ala Leu Leu Thr Lys Leu Lys Arg Gly Arg His Gln
 705 710 715 720
 Ser His

10

20

<210> 160
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> HSV2

30

<400> 160
 Met Ile Thr Asp Cys Phe Glu Ala Asp Ile Ala Ile Pro Ser Gly Ile
 5 10 15
 Ser Arg Pro Asp Ala Ala Ala Leu Gln Arg Cys Glu Gly Arg Val Val
 20 25 30
 Phe Leu Pro Thr Ile Arg Arg Gln Leu Ala Leu Ala Asp Val Ala His
 35 40 45

40

Glu Ser Phe Val Ser Gly Gly Val Ser Pro Asp Thr Leu Gly Leu Leu
 50 55 60
 Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Phe Pro Ala Val Ile Thr Arg Val Leu Pro
 65 70 75 80
 Thr Arg Ile Val Ala Cys Pro Val Asp Leu Gly Leu Thr His Ala Gly
 85 90 95
 Thr Val Asn Leu Arg Asn Thr Ser Pro Val Asp Leu Cys Asn Gly Asp
 100 105 110
 Pro Val Ser Leu Val Pro Pro Val Phe Glu Gly Gln Ala Thr Asp Val
 115 120 125
 Arg Leu Glu Ser Leu Asp Leu Thr Leu Arg Phe Pro Val Pro Leu Pro
 130 135 140
 Thr Pro Leu Ala Arg Glu Ile Val Ala Arg Leu Val Ala Arg Gly Ile
 145 150 155 160
 Arg Asp Leu Asn Pro Asp Pro Arg Thr Pro Gly Glu Leu Pro Asp Leu
 165 170 175
 Asn Val Leu Tyr Tyr Asn Gly Ala Arg Leu Ser Leu Val Ala Asp Val
 180 185 190
 Gln Gln Leu Ala Ser Val Asn Thr Glu Leu Arg Ser Leu Val Leu Asn
 195 200 205
 Met Val Tyr Ser Ile Thr Glu Gly Thr Thr Leu Ile Leu Thr Leu Ile
 210 215 220
 Pro Arg Leu Leu Ala Leu Ser Ala Gln Asp Gly Tyr Val Asn Ala Leu
 225 230 235 240
 Leu Gln Met Gln Ser Val Thr Arg Glu Ala Ala Gln Leu Ile His Pro
 245 250 255
 Glu Ala Pro Met Leu Met Gln Asp Gly Glu Arg Arg Leu Pro Leu Tyr
 260 265 270
 Glu Ala Leu Val Ala Trp Leu Ala His Ala Gly Gln Leu Gly Asp Ile
 275 280 285
 Leu Ala Leu Ala Pro Ala Val Arg Val Cys Thr Phe Asp Gly Ala Ala
 290 295 300
 Val Val Gln Ser Gly Asp Met Ala Pro Val Ile Arg Tyr Pro
 305 310 315

<210> 161
 <211> 825
 <212> PRT
 <213> HSV2
 <400> 161

10

20

30

40

40

305					310					315					320				
Val	Ala	Ser	Leu	Pro	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Gly	Arg	Ala	Gln	Ala	Arg				
325					330					335									
Arg	Val	Gly	Glu	Asp	Ala	Ala	Ala	Ala	Glu	Gly	Arg	Thr	Pro	Pro	Ala				
340					345					350									
Arg	Gln	Pro	Arg	Ala	Ala	Gln	Glu	Pro	Pro	Ile	Val	Ile	Ser	Asp	Ser				
355					360					365									
Pro	Pro	Pro	Ser	Pro	Arg	Arg	Pro	Ala	Gly	Pro	Gly	Pro	Leu	Ser	Phe				
370					375					380									
Val	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Gln	Val	Ser	Ser	Gly	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly				
385					390					395					400				
Leu	Pro	Gln	Ser	Ser	Gly	Arg	Ala	Ala	Arg	Pro	Arg	Ala	Ala	Val	Ala				
405					410					415									
Pro	Arg	Val	Arg	Ser	Pro	Pro	Arg	Ala	Ala	Ala	Ala	Pro	Val	Val	Ser				
420					425					430									
Ala	Ser	Ala	Asp	Ala	Ala	Gly	Pro	Ala	Pro	Pro	Ala	Val	Pro	Val	Asp				
435					440					445									
Ala	His	Arg	Ala	Pro	Arg	Ser	Arg	Met	Thr	Gln	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr				
450					455					460									
Gln	Ala	Gln	Ser	Leu	Gly	Arg	Ala	Gly	Ala	Thr	Asp	Ala	Arg	Gly	Ser				
465					470					475					480				
Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	Glu	Gly	Gly	Pro	Gly	Val	Pro	Arg	Gly	Thr	Asn				
485					490					495									
Thr	Pro	Gly	Ala	Ala	Pro	His	Ala	Ala	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Arg	Pro				
500					505					510									
Arg	Lys	Arg	Arg	Gly	Ser	Asp	Ser	Gly	Pro	Ala	Ala	Ser	Ser	Ser	Ala				
515					520					525									
Ser	Ser	Ser	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser	Pro	Leu	Ala	Pro	Gln	Gly	Val	Gly				
530					535					540									
Ala	Lys	Arg	Ala	Ala	Pro	Arg	Arg	Ala	Pro	Asp	Ser	Asp	Ser	Gly	Asp				
545					550					555					560				
Arg	Gly	His	Gly	Pro	Leu	Ala	Pro	Ala	Ser	Ala	Gly	Ala	Ala	Pro	Pro				
565					570					575									
Ser	Ala	Ser	Pro	Ser	Ser	Gln	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Ser	Ser	Ser				
580					585					590									
Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser				
595					600					605									
Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala				
610					615					620									

10

20

30

40

Ser Ser Ser Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ser Val Ala Ser Ala Ser Gly
 625 630 635 640
 Ala Gly Glu Arg Arg Glu Thr Ser Leu Gly Pro Arg Ala Ala Ala Pro
 645 650 655
 Arg Gly Pro Arg Lys Cys Ala Arg Lys Thr Arg His Ala Glu Gly Gly
 660 665 670
 Pro Glu Pro Gly Ala Arg Asp Pro Ala Pro Gly Leu Thr Arg Tyr Leu
 675 680 685
 Pro Ile Ala Gly Val Ser Ser Val Val Ala Leu Ala Pro Tyr Val Asn
 690 695 700
 Lys Thr Val Thr Gly Asp Cys Leu Pro Val Leu Asp Met Glu Thr Gly
 705 710 715 720
 His Ile Gly Ala Tyr Val Val Leu Val Asp Gln Thr Gly Asn Val Ala
 725 730 735
 Asp Leu Leu Arg Ala Ala Ala Pro Ala Trp Ser Arg Arg Thr Leu Leu
 740 745 750
 Pro Glu His Ala Arg Asn Cys Val Arg Pro Pro Asp Tyr Pro Thr Pro
 755 760 765
 Pro Ala Ser Glu Trp Asn Ser Leu Trp Met Thr Pro Val Gly Asn Met
 770 775 780
 Leu Phe Asp Gln Gly Thr Leu Val Gly Ala Leu Asp Phe His Gly Leu
 785 790 795 800
 Arg Ser Arg His Pro Trp Ser Arg Glu Gln Gly Ala Pro Ala Pro Ala
 805 810 815
 Gly Asp Ala Pro Ala Gly His Gly Glu
 820 825

10

20

<210> 162
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 162
 Ile Trp Thr Gly Asn Pro Arg Thr Ala Pro Arg Ser Leu Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 163
 <211> 15
 <212> PRT

40

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 163

Tyr Met Phe Phe Met Arg Pro Ala Asp Pro Ser Arg Pro Ser Thr
1 5 10 15

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 164

Val Cys Arg Arg Leu Gly Pro Ala Asp Arg Arg Phe Val Ala Leu
1 5 10 15

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

20

<400> 165

Gly Pro Ala Asp Arg Arg Phe Val Ala Leu Ser Gly Ser Leu Glu
1 5 10 15

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 166

Ser Asp Val Leu Gly His Leu Thr Arg Leu Ala His Leu Trp Glu
1 5 10 15

30

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 167

40

Gly His Met Thr Ile Ser Thr Ala Ala Gln Tyr Arg Asn Ala Val
 1 5 10 15

<210> 168
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 168
 Leu Asn Ala Trp Arg Gln Arg Leu Ala His Gly Arg Val Arg Trp
 1 5 10 15

10

<210> 169
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 169
 Gln Arg Leu Ala His Gly Arg Val Arg Trp Val Ala Glu Cys Gln
 1 5 10 15

20

<210> 170
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 170
 Asp Leu Val Ala Ile Gly Asp Arg Leu Val Phe Leu Glu Ala Leu
 1 5 10 15

<210> 171
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 171
 Gly Asp Arg Leu Val Phe Leu Glu Ala Leu Glu Arg Arg Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 172
 <211> 15

40

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 172
Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Phe Pro Ala Val Ile Thr Arg Val Leu
1 5 10 15

<210> 173
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 173
Arg Arg Phe Pro Ala Val Ile Thr Arg Val Leu Pro Thr Arg Ile
1 5 10 15

<210> 174
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

20

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 174
Cys Ala Ile Ile His Ala Pro Ala Val Ser Gly Pro Gly Pro His
1 5 10 15

<210> 175
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

30

<400> 175
Pro Asn Gly Thr Arg Gly Phe Ala Pro Gly Ala Leu Arg Val Asp
1 5 10 15

<210> 176
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

40

<400> 176
 Leu Arg Val Leu Arg Ala Ala Asp Gly Pro Glu Ala Cys Tyr Val
 1 5 10 15

<210> 177
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 177
 Asn Pro Arg Thr Ala Pro Arg Ser Leu
 1 5

10

<210> 178
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 178
 Gly Pro Ala Asp Arg Arg Phe Val Ala Leu
 1 5 10

20

<210> 179
 <211> 2100
 <212> DNA
 <213> HSV-2

<400> 179
 atgcaagcca tcgctcccag gttgcttctt etttttgttc tttctggtct tccggggaca 60
 cgcggcgggt cgggtgtccc cggaccaatt aatcccccca acagcgatgt tgttttccc 120
 ggaggttccc ccgtggtcca atattgttat gcctatcccc ggttggacga tcccgggccc 180
 ttgggttccg cggacgccgg gcggcaagac ctgccccggc gcgtcgtcgg tcacgagccc 240
 ctgggcgcgt cgttctctac gggggggctg gttttgctgg cgcgcgcgt acgcggattt 300
 ggcgcaccca acgcaacgta tgcggcccgt gtgacgtact accggtcac ccgcgcctgc 360
 cgtcagccca tctctcttcg gcagtatgga ggtgtcgcg gcggcgagcc gccgtcccca 420
 aagaagtgcg ggtcgtacac gtacacgtac cagggcggcg ggctccgac ccggtacgct 480
 ctctgtaaag ctccctgct ggtgcgac tgggaccgcg ccgcggagac attcgagtac 540
 cagatcgaac tcggcggcga gctgcacgtg ggtctgttgt gggtagaggt gggcggggag 600
 ggccccggcc ccaccgcccc ccacagggcg gcgcgtgcgg agggcggccc gtgcgtcccc 660
 ccggtccccc cggggccgcc gtggcgctcg gtgcccccg tatggtattc cgcgcccaac 720
 cccgggtttc tgggcttgcg ttccgggag cgtgtgttgc cccacacagac gccgcgcgcc 780
 cccagcgacc taccacgcgt cgtttttgct cccagagcc tgctggtggg gattacgggc 840
 cgcaagttta ttcggtatgg acgaccacg gaagacgtcg ggtcctgcc gccccattgg 900
 gccccgggg ccctagatga cggtcgtac gcccccttc caccocgcc gcggtttcga 960
 cgcgcctgc ggacagacc caggggggtc gaccccgac ttcgggccc ccgaaccggg 1020
 cggcgctca tggccttgac cgaggacacg tctccgatt cgcctacgtc cgtccggag 1080
 aagacgcccc tccctgtgtc ggccaccgcc atggcaccct cagtcgaccc aagcgcggaa 1140
 ccgaccgcc ccgcaaccac tactcccc gacgagatgg ccacacaagc cgcaaccggtc 1200
 gccgttacgc cggaggaaac ggcagtcgcc tccccgccg cgaactgcac cgtggagtcg 1260

30

40

```

tegccactcc ccgcccgcgc gccgggcaacg cccggggccg ggcacacgaa caccagcagc 1320
gcctccgcag cgaaaaagcc ccccaccaca ccagccccc cgcacccccc gccacgtct 1380
acccacgcga cccccgcgc cagcactccg gggccccc aaacccctcc cggaccgcga 1440
accccggtgc cgggtgggcgc ctccgcgcgc cccacggcgc attccccct caccgcctcg 1500
cccccgcta ccgcgcgcgc gccctcgcc gccaacgttt cggtcgcgc gaccacgcgc 1560
acgcccgaa cccggggcac cgcgcgtacc ccccaacgc acccaagac gcaccacac 1620
ggaccgcgc acgctcccc cggctcgcca gccccccac ccccggaaca tcgcgcgga 1680
cccgaggagt ttgagggcgc cggggacgc gaaccccc aggcagcga cagcgccac 1740
ggcctgcct tcggaactcc gaacccaac aaacacccc ccgcgcgc ccggcccatc 1800
cgccacgc tcgcgcgcgc aattcttgg ccgctcgcc ccaacacgc tcgcccccc 1860
gcccagctc ccgctaagga catgccctcg gggccacac ccaacacat cccctgttc 1920
tggttcctaa cggcctcccc tgctctagat atctcttta tcatcagc caccatccac 1980
acggcgcgct tcgtttgtct ggtgccttg gcagcacaac tttggcgcg ccgggcgggg 2040
cgcaggcgat acgcgcaccc gagcgtgcgt tacgtatgtc tgccaccga gcgggattag 2100

```

10

```

<210> 180
<211> 471
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 180
atgcagcatc accaccatca ccacctgggt ctggtgaca cgggtggtgc gtgcgtggcc 60
ctggcgcgc ttgacggcgc gtgcagcgc cccgaggtgg gcacgtacac cccctgcgc 120
tacgcgtgct tctccgcgc gaccagccc ctgtacgcgc ggaccacccc cgcgaattt 180
tgggcgagc tcgcgcgcgc cgcggaacac gtggaccttc gcccgcgcgc ctccgcgcgc 240
cggcgccccc tgagcgggac gccagacccc gccttcctgc tcgaagacct ggcgccctc 300
cccccgccc cctgaatag caggtccgtg ctggggcgc gggtcgcgc cgtggacatc 360
atgcgcagc ttgcgaaact gctcatggc gacgaggaga ccgcgcgcct ccgggcgcac 420
gtgtccggga ggcgcgcgc cgggctgggc ggcgcgcac gccatagtg a 471

```

20

```

<210> 181
<211> 155
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 181
Met Gln His His His His His His Leu Gly Leu Ala Asp Thr Val Val
          5              10              15

Ala Cys Val Ala Leu Ala Ala Phe Asp Gly Gly Ser Thr Ala Pro Glu
          20              25              30

Val Gly Thr Tyr Thr Pro Leu Arg Tyr Ala Cys Val Leu Arg Ala Thr
          35              40              45

Gln Pro Leu Tyr Ala Arg Thr Thr Pro Ala Lys Phe Trp Ala Asp Val
          50              55              60

Arg Ala Ala Ala Glu His Val Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ser Ala Pro
          65              70              75              80

Arg Ala Pro Val Ser Gly Thr Ala Asp Pro Ala Phe Leu Leu Glu Asp
          85              90              95

Leu Ala Ala Phe Pro Pro Ala Pro Leu Asn Ser Glu Ser Val Leu Gly
          100              105              110

```

30

40

Pro Arg Val Arg Val Val Asp Ile Met Ala Gln Phe Arg Lys Leu Leu
 115 120 125
 Met Gly Asp Glu Glu Thr Ala Ala Leu Arg Ala His Val Ser Gly Arg
 130 135 140
 Arg Ala Thr Gly Leu Gly Gly Pro Pro Arg Pro
 145 150 155

<210> 182
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

10

<220>
 <223> PCR primer

<400> 182
 ctgggtctgg ctgacacggt ggtcgcggtgc gtg

33

<210> 183
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

20

<220>
 <223> PCR primer

<400> 183
 ccgttagaat tcactatggg cgtggcgggc c

31

<210> 184
 <211> 957
 <212> DNA
 <213> HSV2

30

<400> 184
 atgateacgg attgtttoga agcagacatc gcgatccctt cgggtatctc gcgcccogat 60
 gccgcggcgc tgcagcgggtg caggggtcga gtggtctttc tgccgaccat ccgcgcgcag 120
 ctggcgctcg cggacgtggc gcacgaatcg ttctgtctcg gaggagttag tcccagacag 180
 ttggggttgt tgetggcgta ccgcaggcgc ttcccgcgcg taatcacgcg ggtgctgccc 240
 acgcgaatcg tgcctgccc cgtggacctg gggctcacgc acgcgggcac cgtcaatctc 300
 cgcaaacact cccccgtcga cctctgcaac ggggatcccg tcagcctcgt ccgcgccgtc 360
 ttcgaggggc aggcgacgga cgtgcgcctg gagtgcgtgg acctcacgct gcggtttccg 420
 gtcccgtctc caacgcccct ggcccgcgag atagtgcgcg ggctggtcgc ccggggcctc 480
 cgggacctca accccgaccc ccggacgccc ggggagctcc ccgacctcaa cgtgctgtat 540
 tacaacgggg ccggtctctc gctcgtggcc gacgtccagc aactcgctc cgtaaacacc 600
 gagctcggtt cgtcgtctct caacatggtc tactccataa ccgaagggaac caccctcctc 660
 ctcacgtcga tcccccggtt gctcgcgctg agcgcgccag acggatacgt gaacgcgctc 720

40

```

ctgcagatgc agagcgtoac gcgagaagcc gccagctca tccacccga agcccccattg 780
ctgatgcagg acggcgaaacg caggctgccc ctttacgagg cgtggtgccc ctggtggtg 840
cacgcgggcc aactcgggga catcctggcc ctggcccccg cgttcgggt gtgtacgttc 900
gacggcgccc ccgttgtgca atccggcgac atggcccccg ttatccgcta cccctga 957

```

<210> 185
 <211> 1260
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 185
atgcctcggg tctcctcttc ctgctctctc tcttttctcc cagccagggt gaggaggggc 60
gggctggtgg ggcaggtgtg cggcggggtt gggcgccggg gcgggggttg gcacgggct 120
aagtgcgggt gcatgcctcg ggtctctctt tctccctctt ccttctctcc accgtctccc 180
gggggcagag ggcgtgcatg cgttgtgatt caaccggcct cggcccccgc ccactttccc 240
ccctctctat caaagtctcc tggcccccgt ctctcgcccg gtgtgctggc tgacccccc 300
cctcctccct ccccgagcca ggcgcctccc cactcctgcc caccaccccc aggtctctggc 360
cgggcagacg tgcgtgctct gcacgatcgg gcccccctcc ctgtcaacac ggacacactc 420
tttttttacc cgccagccag ccgcgccacc caccaagaca gggagccaga acgagggcgg 480
gccccggctc tgttctatga taaagaccaa caggcctcgg ggggtggggc ggcttctctg 540
gcccggcccc cctcctctcc ctccctctcc ccccatcccc ggccccctg cgcggggggag 600
ctgcatcaaa ggccaacaac aaagtgtgtc aaaagcatca caaaacttta ttgtaaaatt 660
tttataaata taaagttttt ttttctctca agttttcaac aaggccagaa agtcataaac 720
aaaatgctgg tgtgtgtgtc tgttcggggc cgtgtccgtc ccccccccc actccacccc 780
ccacttctct tctcctcccc gtctttcccc cccccacct cccctgccc ccgaggcgcc 840
tcggcgggtg gtccgggtgg gggcggtctt ctccgggcag caagccgagt gttagctccc 900
cctaactccc gtggcccgcg gggcggtcgc cggccggcgc gggcgccccc tgctcccgag 960
accacgggtg gcgcgacccg aggcggtgga agtccagcgc gccaccagg gtgcccgtgt 1020
caaagagcat gttgccaccc ggggtcatcc agaggctgtt cactccgac gcggggggcg 1080
tcgggtagtc ggggggcctc acgcagttgc cgcgtgctc ggggagcagg gtgcccggcg 1140
tccacgcccc ggcccgcgcc cgcagcaggt ccgccacgtt ccccgctctg tccacagga 1200
ccacgtaggc ccctatgtgg ccgctctcca tgtccaggac gggcaggcag tcccccgta 1260

```

<210> 186
 <211> 1473
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 186
atggacctgt tgggtcgaag tctgtttgag gacgcggagc ggggtttcgc accgcccccc 60
agggccagcc ggggtcccaa gaacacccca gccgcctctc cgtgttacgc caccggtcgg 120
ctgagtcagg ccagctgat gccctcgccc cccatgcccg tccccccgc ggccctgttt 180
aaccgtctcc tcgacgatct gggcttcagc gcgggtcccg cgtgtgttac catgctagat 240
acctggaacg aggacctgtt ctctgggttc ccgaccaacg ccgacatgta ccgggagtgc 300
aagtttctgt cgaacctgcc cagcgacgtg atcgactggg gggatgcgca cgtccccgag 360
cgctccccga tcgacattcg cgcgcccgcc gacgtggcgt tccccacct gcccgccacc 420
cgcgacgagc tgccttcgta ctacgaggcc atggcgagcgt ttttcggcgg tgagctgccc 480
gcgcgggagg agagctaacc gaccgtgttg gcaaatTTTT gctcggccct gtaccggtac 540
ctgcgcgcca gcgttcggca gctacacccc caggcacaca tgcggggccc caaccgcgac 600
ctgcgggaga tgcgtcgcac cagcatcgcg gacaggtact accgcgagac cgcgcgctg 660
gcgcgcgtcc tgtttctgca tctatacctc tttctgagcc gcgagatcct atgggcggcg 720
tacgcgcgag agatgatgag gccgatctg ttogacggcc tctgtgtcga cctggagagc 780
tggcgcagct tggcgtgtct gtttcagccc ctgatgttta tcaacggatc gctcaccgtg 840
cggggagttc ccgtggaggc cgggcgactg cgggagctaa accacattcg cgagcaacct 900
aacctccgca tgggtcggaag tgcggcgggc gaggaaaccc gggcgccccc caccgcccc 960
cccgctctgc agggcaacca ggcccgctcc tctgggtact ttatgtgct gatccgggac 1020
aagttggact cgtactccag cgtcgcgacc tcggaggggc agtccgtcat gcgggagcac 1080
gcgtatagcc gcgggcggac cagaaacaa taccggtcga caatcgaggg cctgctcgac 1140

```

10

20

30

40

```

ctcccgacg acgatgacgc tctcgcgag gccgggctgg tggcgccgcg catgtcgttt 1200
ctctccgcgg gacaacgccc ccgcagactg tccaccaccg cccccattac cgacgtcagc 1260
ctgggagacg aactccgcct ggacggcgag gagggtgata tgacgcccgc cgacgccctg 1320
gacgacttcg acttgagat gctgggggac gtggagtcgc cctccccggg aatgaccac 1380
gaccccgctc cgtatggggc tttggacgtg gacgattttg agtttgaaca gatgtttacc 1440
gatgccatgg gcattgacga ctttgggggg tag 1473

```

<210> 187
 <211> 1479
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 187
atgggtotgt ttggcatgat gaagtttgcg cagaactacc atctgggtgaa ggcgcggggc 60
ctccggggccc cggagggtcta ctttaccccc atcgccgttg acctgtggaa tgtoatgtat 120
acctgggtgg ttaaatatca gcgcgctac ccaagttacg accgcgaggc aatcacgcta 180
cactgtctct gtagtatgtt acgggtgttt acccaaaagt cctgttccc catcttcgtg 240
accgatcgcg gggtcgagtg taccgagccg gttgtgttcg gggccaaggc gatcctggcc 300
cgacgagacg ccagtgccg cagggacgag gaggccagtg acgtagacgc ctgcgcgcg 360
ccttccccca tcaccgactc caggcccagt ttgcctttt ccaacatgcg ccgcgcgggg 420
cacgccttcg ccccggggga ccggggaaac cgggcgcgcg gccagggccc ggcgggcccc 480
tcgggcgcgc cctogaagcc ggccctgcgc ctggctcacc tgttctgtat ccgcgttctg 540
cggcgcgtgg ggtacgccta catcaactcg ggtcagctgg aggcgcgacg ccctcgcgcg 600
aacctctatc ataccaaac ggctgcgtac gtgcatacca cggataccga tctcctgctg 660
atgggctgcg atatcgtgtt ggacatcagc accggctaca ttccgacgat tcaactgccg 720
gacctgctgc agtacttcaa gatgagttac ccgcagttcc tggcgtgtgt cgtccgctgc 780
cacacagacc tgcaccccaa taacacctac gcgtccgtcg aggacgtgct gcgcgagtgt 840
cactggaccc ccccgagccg atcccaggcc cgcggggcgg cccggcgggg gcgcgccaac 900
tcgcgctccc tggagagcat gcctacgtg accgcggccc cggtcggcct cgagacgcgc 960
atctcgtgga ccgaaattct ggcccaacag atcgcgggcg aggacgacta cgaagaagac 1020
ccccccctcc agcccccgga cgtgcgcgtt gggcgcgcg accgcgcgcg gtcgtcctcc 1080
tcggagatac tcaccccgcc cgagctcgtg caggtcacca acgcgcagcg ggtcgcggaa 1140
cacgcgggct atgtcgcccg acgtcgccgc cagctcatcc acgacgcccc ggagggccctg 1200
gactggctgc ccgatccgat gaccatcgcc gagctggttg agcacagata cgtcaagta 1260
gtcatatcgc ttatcagccc caaggagcgg ggacctgga ctcttctaaa aagactgccc 1320
atctatcagg acctccgoga cgaagattta gcgcgctcca tegtgaactc gcataacac 1380
gccccggaca tcgcgacccg gtttctggcg cagctgtggg cccacgcgcg ccgcgccgcg 1440
ttttacaagg acgtcctggc taaattctgg gacgagtag 1473

```

<210> 188
 <211> 3429
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 188
atggccaacc gccctgcgcg atccgcctc gccggagcgc ggtctccgtc cgaacgacag 60
gaaccccggg agcccgaggt cgcgccccc ggccggcgacc acgtgttttg caggaaagtc 120
agcggcggtg tgggtgtttc cagcgatccc cccggccccg cggcctaccg cattagcgac 180
agcagctttg ttcaatgcgg ctccaactgc agtatgataa tcgacggaga cgtggcgcg 240
ggtcattttg gtgacctcga gggcgctacg tccaccggcg ccttcgtcgc gatctcaaac 300
gtcgcagccg gcggggatgg ccgaaccgcc gtcgtggcgc tcggcggaac ctccggcccc 360
tcgcgcacta catccgtggg gacccagacg tccggggagt tcctccacgg gaacccaagg 420
accccgaac cccaaggacc ccaggctgtc ccccgcccc ctctccccc ctttccatgg 480
ggccacagat gctgcgcccg tcgcgatgoc agggcgggcg ccgagaagga cgtcggggcc 540
gcggagtcac ggtcagaagg ccgctcgtcc gactccgaaa cggaggactc ggactcctcg 600
gacgaggata cgggttcgga gacgctgtct cgatcctctt cgatctgggc cgcagggggc 660
actgacgacg atgacagcga ctccgactcg cggtcggacg actccgtgca gcccgacgtt 720
gtcgttcgtc gcagatggag cgacggcccc gcccccgtgg cctttcccaa gccccggcgc 780

```

10

20

30

40

ccggcgact ccccgga a cccggcctg ggcgcggca ccgggcggg ctccggaag 840
 gaccogcgcg cgtcgccga ctccgattcc ggcgcacag ccggcgacc ccaggcgagc 900
 gtggcgccgg ttctggacag ccagccact gtgggaacgg acccggtta ccagtcacc 960
 ctagaactca cggccgagaa cggcgaggcg gtggcgcggt ttctggggga cgcgctcgac 1020
 cgcgagcccg cgtcatgct ggagtaactt tgcggtgctg ccggcgagga gagcaagcgc 1080
 gtgccccac gaaccttcgg cagcgcccc cgcctcacgg aggacgactt tgggctcctg 1140
 aactacggcg tcgctgagat gcgacgcctg tgcctggacc ttccccgggt ccccccaac 1200
 gcatacacgc cctatcatct gagggagtat gcgacggcg tggttaacgg gttcaaaccc 1260
 ctggtgcgcg ggtccgcgg cctgtatcgc atcctggggg ttctgggtcca cctgcgcacg 1320
 cgtaccgggg aggcctcctt tgaggaatgg atgcgctcca aggaggtgga cctggacttc 1380
 gggctgacgg aaaggcttcg cgaacacgag gccagctaa tgatcctggc ccaggccctg 1440
 aaccctacg actgtctgat ccacagcacc ccgaacacgc tcgtcgagcg ggggctcgag 1500
 tcggcgctga agtacgaaga gttttacctc aagcgcttcg gcgggcacta catggagtcc 1560
 gtcttccaga tgtacaccgc catcgccggg tttctggcgt gccggcgag ccgcgcatg 1620
 cgccacatcg cctggggcg acagggtcg tggtgggaaa tggtcaagtt ctttttccac 1680
 cgcctctacg accaccagat cgtgocgtcc acccccgcca tgctgaacct cggaaccgcg 1740
 aactactaca cgtccagctg ctacctggtt aacccccagg ccaccactaa ccaggccacc 1800
 ctccgggcca tcacggcaa cgtgagcgcc atcctcgccc gcaacggggg catcggtg 1860
 tgcattcgag cgttcaacga cgcagcccc gccaccgcca gcatcatgcc ggccctgaag 1920
 gtctctgact cctgtgtggc ggcgcacaac aaacagagca cgcgccccac cggggcgctg 1980
 gtgtactctg aacctggca cagcgacgtt cggcgctgct tcagaatgaa gggcgtcctc 2040
 gccggcgagg aggcaccag ctcgcacaa atcttcagcg cctctggat gccggacctg 2100
 ttcttcaagg gctgtatccg ccacctcgac ggcgagaaaa acgtcacctg gtcctgttc 2160
 gaccgggaca ccagcatgtc gctgcgcgac ttccacggcg aggagttcga gaagctgtac 2220
 gagcacctcg aggcacatgg gttcggcgaa acgatcccca tccaggacct ggcgtacgcc 2280
 atcgtcgcca gcgcggccac caccggaagc ccttcacatc tggttaagga cgcggtaaac 2340
 cgcactaca tctacgacac gcaaggggcg gccatcgccg gctccaacct ctgcaccgag 2400
 atcgtccacc cggcctccaa cgcgtccagt ggggtotgca acctgggaag cgtgaatctg 2460
 gccgatgcg tctccaggca gacgtttgac tttggcgcg cccgcgacgc cgtgcaggcg 2520
 tgcgtgctga tgggtaacat catgatcgac agcacgctac aacccacgcc ccagtgcacc 2580
 cgcggcaacg acaacctcg gtccatgggc attggcatgc agggcctgca cacggcgctg 2640
 ctcaagatgg gcttgatct ggagtcggcg gaggttccgg acctgaacac acacatcgcc 2700
 gaggtgatgc tgcctcgcc catgaagacc agtaacgcgc tgtgcgttcg cggggcgctg 2760
 ccttcagcc actttaagcg cagcatgtac cggcgcgcc gctttcactg ggagcgctt 2820
 tcgaacgcca gcccgcggtt cagggcgagc tgggagatgc tacgccagag catgatgaaa 2880
 cacggcctgc gcaacagcca gttcatcgcg ctcatgccca ccgcgcctc ggcccagatc 2940
 tcggacgtca cgcagggtt tgccccctg ttcaaccaacc tgttcagcaa ggtgaccagg 3000
 gacggcgaga cgtgcgccc caacacgctc ttgctgaagg aactcgagcg cacgttcggc 3060
 ggggaagcggc tcttgagcg gatggacgg ctcgaggcca agcagtggtc tgtggccag 3120
 gccctgctt gccctggacc cgcaccacc ctccggcggt tcaagacggc cttcgactac 3180
 gaccaggaac tgcctgatcga cctgtgtgca gacgcgccc cctatgttga toacagccaa 3240
 tccatgactc tgtatgtcac agagaaggcg gacgggacgc tccccgcctc caccctggct 3300
 cgccttctcg tccacgcata taagcgcggc ctgaagacgg ggatgtacta ctgcaagggt 3360
 cgcaaggcga ccaacagcgg ggtgttcgcc ggcgacgaca acatcgtctg cacaagctgc 3420
 gcgctgtaa 3429

<210> 189
 <211> 3345
 <212> DNA
 <213> HSV2

<400> 189
 atgtcggaca ggcgctcca ggtcccgcg cccgcggca tgaccccccc gtccgctcca 60
 ccccaaacg gaccgttgca ggtcctgttg gggagcctga ccaacctccg ccggccgccc 120
 tccccctcga gcgagccggc gggcagcgcg gacgagccgg cgtttotgtc cgcggccaaa 180
 ctgcacgcgg ccacggcggc gttctgttg tcggcgcgcg cggctcgccc ggcggaggcg 240
 cggcgctgct ggcacccgct cctggagcaa ctgtgcgct tgacccgggc ccacgggctt 300
 ccggagacgg cgtcttggc cgagaacctc cccgggctgc tgggtgcacc catggcggtg 360

10

20

30

40

```

gcgctccccg agacccccga ggcgcccttc cgggagatgg acgtcatcaa ggacacggtc 420
ctggcgatca ccggctccga caagaccac gcgctggagg ccgcccggct gcgcaccaag 480
gcggccctgg ggccgggtgcg cgtccgccag tgtgcctggg agtggatoga ccgctggcgg 540
accgtcaccc agagctgcct ggcatgaac ccgcggacct ccctggaggc cctcggggag 600
atgtcgttta agatgtcccc ggttccccctg gggaaccccg gcgccaacct gaccaccccg 660
gcgtacagcc tgctcttccc gtccccgac gtgcaaggag gtctccggtt cttggccctg 720
gtcagcaatt ggttgacgct gttctcgcg cactacagc gcacgaoga cgcgcacctg 780
acccccctca ccggggccct gtttacgctg gcgctggtgg acgactacct gacgaccccc 840
gatcggggcg cgttggtccc gcgcgcctg ctggccagat ttcagcacac ggtgcgggag 900
atcgaccggg ctatcatgat cccgccctc gagggcacca aaatggttcg cagtccgag 960
gaggtgcgcg tgtcgacgc cctaagccgc gtccgcccgc ggtcggcgtg cgcgcccccg 1020
gggacgctga tggcgcgct gcggacggac gcggccgtct tcgaccccca cgtgccgttt 1080
ctgagtgcgt cggcgctggc catcttccgt ccggccgtca ccggctgct gcagctaggg 1140
gagccgcctt ccgcgggggc ccagcaacg ctcttcgccc tgctgcagca gacgtgggt 1200
ttggtccaga acagcaactc gccctccgtg gtgatcaaca cgtttaccca cgcgggggtt 1260
acgcccgcgc actgcaccca gtacatctc gccctggagg ggtttttggt ggccgggggt 1320
ccgcgcggga cgccccccg ccacgggctc agcgagatcc agcagctctt tgggtgcatt 1380
gcccttgcg ggccgaacgt gttcgggctc gcgcgggagt acgggcacta cgcgcgctac 1440
gtgaaaacgt tccggcgct ccagggcgcc agcgagcaca cgcacggcg gctctgtgag 1500
gcggctcgcc tgtcggggcg cgtcctcagc cagacgctgg cgcgcacat gggccccggc 1560
gtgcccagcg aacacctgac gagcctgcgg cgcacgctcg tgggggagtt tgagacggcc 1620
gagcgccgct tcagcgcccg ccagcccagc ctctgcgccc agacggcgct catctggctc 1680
gacgtgtacg gccagaccca ctgggacctg accccaacca ccccgccac gccctgtctc 1740
gcgctgtccc ccgtcgggcc gctagccac gcccctcgg ttcacctggc cgcggccacc 1800
aagatccgct tcccggccct ggagggcac caccacaacg tctcgcoga cccgggggtt 1860
gtcccttaag tctggccct gttggtcggg gacgcgtga gggccacgtg caacgctgcc 1920
tacctgcccc gcccatoga gtttgcctg cgggtgctgg cctggcgcg cgaactcgcc 1980
ctgggctatc tccccaccgt cgaggggcac cgcacaaaat tggcgcgct gatcaccctc 2040
ctcgaacgg ccacccgggc cggcgtcggg cccacgatgc agatggccga caacatcgag 2100
cagctgtcgc gcgagctga cgtgatccc agggggggcg tcgagcagct gcggcccgcg 2160
gtccagctgc cccccccca gctcccgag gtgggcagca gctgtgctc gatcagcatg 2220
tacgcccctg ccgcccgggg ggtgctgcag gagctgcgg agcgcgcgca cccctggtc 2280
cgccagctgg aggcgcgat cgtgctgctg cggctgcaca tgcgcagct cgcgccttc 2340
tttgagtgcc ggttcgagag cgaagggac cgcctgtacg ccgtggtcgc agacgccac 2400
gagcgctgg ggccctggcg ccccgaggcc atgggcgag cggtagacca gtactgcggc 2460
atgtatcacg acgccaagcg cgcgtggtc gctccctcg cggggtgag gtccgtcgtc 2520
accgagacga cgcgcacct cggggtatgc gacgagctg cggcccaggt ctgcacgag 2580
ggtaacgtgc tggcgtcgt gcggcgggaa atccacgggt tccctggccat cgtgtcgggc 2640
atccacgcca gggcgtcaaa gttgatgtcg ggggaccagg tccccgggtt ctgttacatg 2700
agtacgttc tggcgcgctg gcggcgctc tcggccggct atcaggccgc acgcgcggcc 2760
acgggccccg agcgggtggc cagttcgtt caggaaactc acgacaogtg gaaggccctg 2820
cagacggagc gcgcgctggt cgtggcgcg ttcgccagct cggccgatca gcgcacgca 2880
gocattcagg aggtgatggc ccacgcgac gaggaogcg ccccagccc ggccgcagac 2940
ctcgtcgtgc tcacgaacg tcatgacct gggccctggg gggactacag cctggggccc 3000
ctgggtcagc cgaagggtgt tccgactcc gtggacctgt ctcaccagg gctggccgct 3060
acgtgagca tggactggtt attaataaac gagctcctgc aggtcaccga cggcgtgttt 3120
cgcgcctcgg cgtttcggcc ttcgcgggc ccggggggcc ccggggacct ggaggcccaa 3180
gatgcggcg gtagcaccac cgaacccag acacccggcc cacaggacac gcaggcccg 3240
gcgcgctoga cgcgcgggc ggcccgcgag acggtccctt ggccaacac ccccgtagag 3300
gacgacgaga tgacgcgca ggagacacca ccgtacacc cgtag 3345

```

<210> 190
 <211> 9369
 <212> DNA
 <213> HSV2

<400> 190
 atgattccgg ccgcgctacc tcaccccacg atgaagcgcc aggggggatc cgatatcgtg 60

10

20

30

40

gtcacgggtg ttccgaacca gtccgcgacc gatctggagc cgggggggtc ggtatcgtgc 120
 atgcgctcgt cccgtcgttt totcagtcct ctttttgcag tggggccccc cgacgtgctg 180
 tccgcggagg ccatcgaggg atgtctcgtg gaggggggcg agtggacgcg cgcggccgcg 240
 ggctccgggc cgcgcgcgat gtgttccatt atcgagctcc ccaacttcct ggagtaccgc 300
 gcgcgcgcgc cgggcctgcg ttgcgtgttt tgcgggtgt acggcgaggt gggcttcttc 360
 ggggagccca cggcggggct gctggagacg caatgccccg cgcacacgtt cttcgcgggc 420
 cccctggcca tgcgcgcgct gtccatacag ctcccgacca tcggcccccct ggccatgggg 480
 ctctaccggg acggcgacac ggccctatctg tttgaccgcg acggcctgcc cgcgggaacg 540
 cccgcgttta tcgccaaggt gggggcgggc gaogtgtacc cgtacctgac gtattacgcg 600
 caccgcgggc cggctcgtcc gtgggcgggc gccatggtgt tttttgtgct ctcgggccc 660
 ggggcgctgg cgcgcggcga cctgaccgcc cgggccctgc acctctacgg ggccagcgag 720
 acctaccctg aggcaggaacc gtctcgtcag cggcgcgctg ccatcaccga cccctgcgcg 780
 ggcgagatcg gggggctcgg ggccgtcttt gtccgtgtgg tccccagggg ggacggagaa 840
 ggctcggggc cggctcgtcc cgcgcctccc gcgccacccc acgtccagac cctggggccc 900
 gaccggcccc ccgaggcccc cggggggggc tcggggccac ccgacacacc gcaggcgggg 960
 caccaaaacc gcccccccgat tgatgtgtgg gcagcagccc tggaggggac cccgcccgcg 1020
 aagccctcgg ccccgagcgc cgcggcctcg ggtccaccgc acgcgcgccg gcccccgcag 1080
 acaccgcggg gggaagcggc ogaagaagcc gaggacctgc gggctcctgga ggtggggggc 1140
 gtctcggggc cgtcccgacc ggcgcgctat tctaccggtc tgcccaagcg cgcgcggccc 1200
 acctggaccc caccgtccag cgtggaggat ctgacctcgg gcgagaggcc cgcgcccaag 1260
 gccccgcggc ccaaggccaa gaagaagtc gcgcccaaga agaaggcccc cgtcgcggcc 1320
 gaggtccccc cctcctcccc gacgcccata gccgcacagg tccctccgcg accggatacc 1380
 cccccgcggt cgcggcaggg cggcgcgac gaaggccccc cgagcccgtc gtcgcgcgtc 1440
 gtgctcgaga cgtcgggggc ccgcgcggc ccggagcccc cgcgcgcga cctggcgag 1500
 ctgttcgagg tccaccocaa tgtggccggc acggcggtcc ggtcgcggc gcgcgatgcc 1560
 gccctggccc gcgaggtggc cgcgtgttcg cagctcacca tcaacgcctt gcggtcgcg 1620
 taccggcgcc acccggggct gttggagctc tgcgtcatct tcttctttga ggcgtcctc 1680
 gcccttttga tcgagaaagg ggcccgaag catacgcaag ccgggggtgc cgcgccggcc 1740
 gcggccctgc tggacttcac cctgcgcag ctgccccgca aaacggcctt cggggaettc 1800
 ctggcgtcca cgcgcgatg cctggcgac gtggccggcc accggccctt catcagcac 1860
 gtgctggagc aaaattcgca gatcgggcgc ctggccctcg ctaagctggt cctggtcgc 1920
 agggagcctg ttccggagac ggacgccttt tacggggagc tcggcgacct ggcctgagc 1980
 ctgcgcgcgc cccgcgcggc caatctgtac gcacgcctcg gagagtggct cctggagcgc 2040
 tgcgcgcgcc acccgaaac cctgttcgcc ccggccaccc cgaagcaccg ggagccgctt 2100
 ctccatcgga tccaggcgct ggcccagttt gcccgggcg aagagatgag ggtcagggcg 2160
 gagggccgcg agatgcgoga ggcccttagac gccctcgcgc ggggggtoga ctcggtctc 2220
 cagcgcgccg ggcccctgac cgtgatgccc gtgcccgcgc ccccgggcgc cgcgcggcag 2280
 gccccgtgcc cggcccgcct gggccccgag gccatccagg cgcggctgga ggacgtcgcg 2340
 atccaggccc gccggcgcat cgagagcgcg gtcaaggagt acttccaccg gggagccgta 2400
 tacagcgcca aggccttga ggccagcgac agccacgact gtcggtttca cgtggcctc 2460
 gccgcggtcg tgcaccatgt ccagttgtct gaatcgctac cggcctttga ccaacacag 2520
 cgggacgtcg ctccagcgcc cgcgtcctcc ccccgccccc cctcgcacc cagccccag 2580
 gccatcctgc tgcgggaact gctccagcgg ggccagcccc tagatgccc cgaggacctg 2640
 gcggcctgga tctcggctct gaccgacgcc gcgacccagg ggtcctcga accgaagccc 2700
 ctggaagagc tggcgcgag catccacggc atcaacgacc agcaggcgcg gcgcagctc 2760
 gggctggccc aactgcagcg cttcgacgcc ctcgacgcgg cgtcgcgca gcagctggac 2820
 agcgacgcgg ccttcgtccc ggcgaccggc ccgcgcctt acgtcgacgg gggcgggctg 2880
 tcccccgagg ccacgcgat ggccgaagac gcgctgcggc agcgagggc catggaggcg 2940
 gccaaagtga cggcgagat cgtccggag gcgcgctccc ggttcggga gcgcgccac 3000
 gccctggagg cgtatgcata gcacgcgcgg gagcgccca aggtggccca cgacgcgcg 3060
 gagaagtccc tgcacaaact ccaagggttc ctgcggcccc tcccgactt tgtggggcta 3120
 aaggcgtgct cggccgtgct ggcgacctg cgggcctccc tgcccgggg gtggaccgac 3180
 ctggcagatg ccgtccgggg ccccccccg gaagtccagg cggcgctgag ggcggacctg 3240
 tgggggctgc tggggcagta ccgggaggcc ctggaacacc cgacccpgga taccgcagc 3300
 gctctggcgc gctcgcata cgccttcgtg gtgtgtgtga agacctgtt cgcgcagcc 3360
 cccgagacgc cggctcctgt gcagttcttt tccgatcag ccccaacaat cgcgaagcc 3420
 gtgtcaaacg ccatcaacgc cgggagcgcc gccgtcgcga cggcaagtc cgcgcgagc 3480
 gtggacgcgg ccgtgcgggc gcatggcgcc ctggcgagc cgggtgtcgg cctgggcgcg 3540

10

20

30

40

gccgcccgcg acccgccctc gccctgtcc ttccctcgcg tgctggccga tagcgcgcgc 3600
 gggatagtta aggccactcg gctggccctg gaggcgccgg gggccatcga ctagctcacg 3660
 accctgggggt cggcgccgcg cgaacctgta gtccaggcgc gccgggcccgt cgcgccagccg 3720
 gagggggacc atgcccctt catcgatgcc gcggcccgcg cgaacaccgc tgcctgggaa 3780
 agcctcgccg ggcaacgagg tgggttcggg ggactgctgc accccgaagg gacggccggg 3840
 gaccattccc ccagcgggcg cgcctgcag gagctgggca aggtcatcgg cgcaccgcga 3900
 cgcgcgcgcg acgaacttga ggccgcgcgt gccgacctga cggcgaagat ggccggccag 3960
 cgcgcgcggg gcagcagcga gcgctgggccc gccggcgtcg aggcggcgct ggaccgcgtc 4020
 gagaaccgcg ccgagttcga cgtggctcag ctgcgcgcgc tcgaggcgct ggccggccag 4080
 caccgctaca acccccggga cttccgcaag cgcgcgcgag aggcgctcgc ggccaaacgc 4140
 gagggggtca cccctgcctt ggatacggcc ttccgcttta acccctacac ccccgagaac 4200
 cagcgcacac ccatgctccc ccgcctcgcc gccatccacc gcctcggctg gagcgcggcg 4260
 ttccacgcgc ccgcgaaac ctacgcgcag atgtttcggg tcgacgcga gccctcggcg 4320
 cggctgctgc gcatacgcga ggggctcctg gaaatggccc aggcgggcga cgggtttatc 4380
 gactaccacg aggcctggg ggcctggcg gacgacatga ctagctgccc cggcctgcgc 4440
 cggtagctgc cgttcttcca acatggctac gccgactaag tggagctccg ctagcctg 4500
 gacgccatcc gggccgacgt gcaccgggcg ctcggcgcg tgcccttgg cctggcgccc 4560
 gcccgggaga agatatccgc ggcccgaat gaccggagg ccacgcgga gctggtccg 4620
 accgggggtc cctgcgcgtg tcccagcgag gacgcgctgc tcgctgccc ggccgctgtg 4680
 gagcgcgtg accagagccc cgtgaagaac acggcgtacg ccgagtatgt cgccttctg 4740
 acccggcag acacggccga gaccaaggac gcagtgtgct gcgcaaca gcagcgcgcg 4800
 gaggccaccg agcgggtcat ggccggcctg cgggaggcgc tggccgcgcg ctagcgcgcg 4860
 gccagatcgc cccagatcgc cctggccaac ctcaagacca tgcgaagggt ggtcgcgcgc 4920
 ccggcgaccg tggccaaagac gctcgaccag gcgcgctcgg tggcggagat cgcggaccag 4980
 gtccagggtt tgttggatca gaccgagaaa acgcgcgagc tcgacgtgcc cgcggttatc 5040
 tggctagagc acgcccagcg cacttctcag acgcacccgc taagcgcgcg cgcggcgac 5100
 ggcccgcgccc cctggcgcg gcacgcgcgc cgcctggggg cgtcttttga tactcggcgc 5160
 cgcgtcgacg cctgcgggag gtccctggag gaggccgagg cggagtgga ctaggtctgg 5220
 ggtcgtttt ggcgcgtccg gggggggcgc tggagttccc ccgagggtt cgcgccatg 5280
 caccagcagc tgcgcgcct gcaggaacc accaaccagc tgtcggggt gcgggcocag 5340
 ccggcctacg agcgccttcc cgcaggtac cagggctcc tgggcgcgaa gggcgcgcag 5400
 cgcgcggagg ccgtggagga gctgggcgcg cgcgtacca agcacaccgc cctgtgcgcg 5460
 cggctgcggt atgaggtgt gcgaggtg cctgggaga tgaactttga cgcctgggg 5520
 ggctcgtcgg cggagttcga cgcggcgcc gcggacctg cccgtgggc ggtggaggag 5580
 ttccggggcg cgcgggaact catccaata cgcctgggt tatatagcg gtacgccag 5640
 gccggcgccc agacgggcgc gggcgcgagg tccgcgcgc cgccttctg cgttgatctt 5700
 cgcgcctcgc acgcccgcgc ccggcctct tcttcccccg agggccacga ggtcgaccgc 5760
 cagctgctgc gccgcgggg cgaggcgtat ctgcgcgcgc gcggagacc ggggcccctg 5820
 gtgctgctgc aggcctcag cgtctctgat ctgccgttcg ccaccagctt tttggcccgc 5880
 gacggaacgc cgtgcagta cgcgctatgc ttccggccgc tcaccgacaa actcggcgcg 5940
 ctgctgatgc gtcocagggc ggcctgcgtg cggcccgcgc ttccgacgga cgtcctcgaa 6000
 tcggcccga cggtcacg gcctacgtg ctgacgtcg tgaaccggt ccagctggcc 6060
 ctccagcagc cccagccgc caactttcag ctgttcggtc gcttcgtgc ccacgcocag 6120
 gcgacgtgg gcgcctcag ggacgcggcg gccagctgt acgtcgcct cgtcgccacc 6180
 accctcacgc gcgagtttgg gtgtcgtcgg gccagctgg gctgggcgt cggagcggcg 6240
 gcgcgcgct cgcgcgggg ccccggggg tcccagcgc actgcgtcgc cttcaacgag 6300
 aacgacgtgc tggctcgcgt ggtggcgcgc gttccggaac acatctacaa cttctggcgc 6360
 ctggacctcg ttccgcagca ctagtacatg cactcaccc tcgaacgcgc gttcgaggac 6420
 gcagcggagt ccatgctgt cgtccagcgc ctgaccccgc atcccgagc ccgcacccg 6480
 gtgttgccga cgttttttga cggaggcccc ccgacccgg gcctcctgt cggcagcgcg 6540
 ctggccgact ggccggggg caagctgtcc cgtggcgcc ctagcgtcgc 6600
 gccttgagc tcgggaacca gcgcgggac gtcggcggc tcgggaagct cagtcgggc 6660
 caggccctgg cggcggtgag cgtcctcgg gcctcctgct tgcggagcgc cgttttggcc 6720
 gcgctgtgga cctgcatgt tcccgaagac tacaccagat acgacagct ctagcctc 6780
 ctggccgcac gctgggagtc tggcagacg ctcggcccgc cggggggcg ctaggcgtcc 6840
 ctcccagagg ccccccacgc cctctacga cccacgggc agcagtggt cgtgctggcc 6900
 gccgcgaccc accgcacccc cgcgcgcgc gttacggcca tggacctgt tctggcgcg 6960
 gtgctcctcg gcgcgcgcgt cgtgggtggc ctccgcaaca ccacggcctt ctcgcgcgag 7020

10

20

30

40

tcggaactgg aactgtgcct gacgtctctt gactcgcgcc cgggcggggc ggacgcgcgc 7080
 ctgcgcgacg tcgtgtcgtc cgacatcgag acgtggggcc tcggcctcct ccacaccgat 7140
 ctcaaccoga tcgaaaacgc gtgtctggcg gcgcagctcc cgcgcctgtc ggcgctcatc 7200
 gccgagcgcc ctctcgcga cgggcccccg tgcctggtcc tcgtggacat ctccatgacc 7260
 ccggtcgcgg tcttgtggga agcccccggg ccccccggcc cccctgacgt gcggtttgtg 7320
 ggcagcgagg ccaaccgagg gcttcgcgtt gtggctaccg cgggggacgt tctcgcggcg 7380
 agcgcgcgcg acgcggaccc cttcttcgcg cgggcccacc tcgggcggcc cttcgacgcc 7440
 tccctcctga cgggggagct gttcccggga caccgcgttt accagcgccc cctcgcgcgc 7500
 gaggcaggtc cctctgcgcc gaccgcgcgc cgcgacccgc gggaccttgc ggggggggat 7560
 ggcggtatcg gtcccagga cccgcgtgcc ccccccgcac ggcaggcgga ccggggggtc 7620
 ctgcgcgcga ctctcctcac cgacgccacc accgcgcgag ccgtccccc tcgcatgttg 7680
 gcctggatcc acggcctgga gtagctggcg tccgacgacg ccggcgggcc caccgccaat 7740
 ccggcccccg cccttcttcc ccccccgcgc accgatcagt ccgtccccc gtcccagta 7800
 gcacccgggc ccacgcggc ggcagctacg gctcgcgaaa cacgacgag tgtcccgcct 7860
 caacaaaaca cggggcgcggt gcccggtggc cctcgcgacg acccaccggc ctgcgcaccc 7920
 acaccgagtc ccccccgcga tgcgcgcgtt cctcccccgc ccttttcggc ctctgcgcgc 7980
 gctttctcgc ccgcgcgtgc gcgcgtgcgc aggtccgcgc ggcgcgcgtc caaatcgcgc 8040
 gcccccggcg cctcgcgcgc cccgcggggg tggcgtccgc cggcactccc cgcggcggtc 8100
 gcccgcgtcg ccgcttcgcg gcgtcctccc gaccagccgc ccaccccgga gtcgcgcgc 8160
 ccggcttggg tttctgtctt gcccttccgc cccggcccc cctcggctcg cggggccttt 8220
 cccgcgcgcg cgtcgcgcgc cctccgcct cccgcgcgcg aaggagcggt cgtcccggcg 8280
 ggcgacgcgc gccgcgcgcg ccgcagaca acagcgggtc cctcgcgcgc acccccgcg 8340
 ggccccgcgc ccgcgcgcgc cgcgcgcctc acgcgcgcgc cggtcgcctc gctctcgcgc 8400
 tcgttgaaac cctccctcgc tcccggggac ccagccgacc adgcgcgcgc ggtttccgc 8460
 gcagcgcgcg cagtgcgcgc ttctcgggc cttgcgcgc ccgactcgc cgtccagacc 8520
 agccccgcgc ctttgccccc aggcgcggtt gccgcgagc agcctttgtg cggttgggtc 8580
 gtgcgcggag gcccggtgc ccgcgcgcgc ccacccagc caccgcgcgc caaacccgc 8640
 gcgcgcgcgc ccatccgcgc gcgtcgcgtg cccagccgc cctgcgcgc gccgcgcctg 8700
 cccagccgc cctgcgcgc gccgcgcctg cccagccgc cctgcgcgc gccgcgcctg 8760
 cccagccgc cctgcgcgc cgttaactcg acgcttacac cccagagccg agactcggtc 8820
 ccgacgcgcg agtctccac acatacaaac accacactcc cagtgtccgc tgtgacttcg 8880
 tgggcttctc ctctcgcgtc tcacgtcgac tccgcgcgc caccgcgcgc gctgcttcag 9000
 acgctgcaca tctcctccga tgatgaacac tccgacgcgc actccctgcg tttctcgac 9060
 tcggatgata ccgaggcgct cgacccccct ccacccgaac cgcacttgcc cccgcgcgc 9120
 gaaccaaccg gccattggc gcgcgacac ctcagtcac cactctgca atttggcccc 9180
 ttgcgcgtac gggcaaatgc cgtttgtgc cgacgtacg tacgaagcac cggtcgtgac 9240
 gccctggcg ttttgatccg cgcgtgcgc cgcatacaac aacagctgca gccgacccgc 9300
 agggcgctgt ttcagcgag caacgcgcgt ctagaccgc tacatcacgt gcgcgtgta 9360
 ctgggttag

<210> 191
 <211> 3591
 <212> DNA
 <213> HSV2

<400> 191
 atggacacca agcccaaaac gacgaccacc gtcaagggtc ctcgggggac gatggggtac 60
 gtgtatggcc gcgcctgtcc ggccgaaggc ctggagctgc tgcgtactac gtcggcgccg 120
 agcggcgacg cggacgtcgc cgtcgcgcgc ctcacgtcgc gctgaccgt ggagagcggg 180
 tttgaggcca acgtggccgc ggtcgtcggg tcccgcacga cgggccttgg ggggacgcgc 240
 gtgtccctca agcttatgcc ctgcactac agcccgctcc tttacgtctt tcacggcgcc 300
 cgcacactgg cccccagcac ccaggccccc aacctgacgc ggcctcgcga gccggcgccg 360
 ccgcattttg gcttcgcgga ctacgcgcgc cggcctgcgc acctaaagca cgagacgacg 420
 ggggacgcgc tgtgcgagcg gctcggactg gaccgggacc ggccttgcgt gtatctgggt 480
 atcacggagg gcttcgggga ggccgtgtgc atcagcaaca ccttctgcga tctggcgggg 540
 atggacaagg taaccatcgg ggacgcggag gttcacgcga tcccgtgta tccgtgcag 600
 atgtttatgc aggatttttag ccgggtcacc gccgatccgt ttaactgcaa ccaccgatcg 660

10

20

30

40

```

atcgggggaga atttcaacta ccccttccg tttttcaacc gcccctcgc ccgctctgtg 720
ttcgaggcggg tcgtcggggc cgcgcgcgtg gccctgcgtg cccggaacgt ggacgcctgt 780
gcccgcgcggg ccgcccacct ggcttcgac gaaaaccacg agggcgcggc cctccccgc 840
gacattacgt tcaaggcctt cgaggccagc cagggttaagc cccagcgggg cgcgcgcgac 900
gccgggaaca agggcccggc ggcgggtt ggcagcgc gccctcggg gatggcggg 960
gacgcgcgcc tggccctgga gtccatcgtg tcgatgggg tctttgacga gcgcgcgc 1020
gacatcacca cgtggccctt gcttgaggc caggaaacgc ccgcgcgcgc cgcgcgcgc 1080
gtcggggcgt acctggcgcg cgcgcgcggc ctctggggc ccctggtgtt cagcaccat 1140
tcggccctcc acctgaccga ggtggacgac gccgggcgg cggaccccaa ggaccacag 1200
aagccctcct tttaccgctt cttctcgtg cccggcacgc acgtggcggc caaccgcag 1260
ctggaccgcg agggccacgt ggtgcccggg tacgaggggc gcccaacggc gccctcgtc 1320
ggcggaaccc aggagttcgc cgcgcgcac ctggccatgc tgtgcgggtt ctctccggc 1380
ctgctggcca agatgctgtt ttacctggag cgtgcgacg gcggagtcac cgtcgggcgc 1440
caggagatgg acgtgtttcg ctacgtcgcg gactcggggc agaccgacgt gccctgcaa 1500
ctgtgtacct tcgagaccgc ccacgcctgc gcgcacacga cgtgatgcg gctcggggc 1560
cgccacccca agttcgcgag cgcgcgcgcg ggggccattg gggtcttcg aacgatgaac 1620
agcgcgtaca gcgactgcga cgtgctgggg aactacgcgc cctctcggc cctgaagcgc 1680
gcgcacgggt ccgagaacac ccgaccatc atgcaggaga cgtaccgcgc ggccaccgag 1740
cgcgtcatgg cgcgactcga gccctgcag tacgtggacc aggcgtgccc caccggcctg 1800
gggaggtcgg agacgattat ccgcaaccgc gaggccctgc acacggtggt gaacaacatc 1860
aagcagctgg tggatcgcga gttggaacag ctgatgcgc acctgatcga ggggcgcaac 1920
tttaagtctc gcgacggtct gcccgaggcc aaccacgcca tctcgtctgc cctggaccgc 1980
tacacctgcg gcccggtccc cctcgtcgcg ctctcgcgc ggcggtocaa cctcgcgcg 2040
taccaggacc tggccctgag ccagtgcac ggggtgttcg ccgggcagtc ggtcagggg 2100
cgcaacttcc gaatacaatt ccaaccggtg ctgcggcggc gcgtcatgga cctgttcaa 2160
aacgggttcc tgcggcgcaa gacgtgacg gtcgcgtctt cggagggggc ggctatctgc 2220
gcccacgccc taacggcgg ccagacggcc cccgcgaga gcagcttca gggcgacgtt 2280
gcccgctga ccttgggtt tcccaaggaa ctgcgcgtca agagccgctt gttgttcgc 2340
ggcgcgagcg ccaacgcgtc caggccgcgc aaggcgcggg tcgccagcct ccagagcgc 2400
taccagaagc ccgacaagcg cgtggacatc ctctcggac cgtgggctt cctgctgaag 2460
cagttccacg cgtcatctt tcccaacggc aagcccccg ggtcgaacca gccgaacccg 2520
cagtggtctt gaacggcctt ccagcgcaac cagctcccg ccgctctt gtgcgcgag 2580
gacatagaga ccctgcgtt cattaagagg ttctccctg actacggcgc gattaaactt 2640
atcaacctgg ccccaataa cgtgagcgaa ctggccatgt actaatggc caaccagatc 2700
ttgaggtact gcgaccatc gacgtactt ataaacaccc tcacggcct catcgcggg 2760
tcccgccgtc ccccgagct gcaggcggc gccgcctgg cccgcaggg cggcgcggg 2820
ctggagggcg gggcccggc gctgatggac tccctcgacg cgcaccccg cgcctggagc 2880
tccatgttcg cgagctgcaa cctgctgog ccgtgatgg ccgcgcgcc gatggtcgtg 2940
ctgggcctca gcatcagcaa atactacggc atggccggca acgacgcgt cgttgcagc 3000
gggaactggg ccagcctgct gggcgccaaa aacgcgtgc cgtgctgat ctttgaccgc 3060
aocgcgaagt ttgtcctggt ctgcccagc gccgggtttg tgtgcgcggc gtcgagtctc 3120
gggggcgggg cccacgagca ttcgctgtgc gacagctcc ggggcatcat tgcggagggc 3180
gggggcgggg tcgccagcag cgtgtttgtg gcgacgtca agagcctggg ccccgccacc 3240
cagcagctgc agatcgagga ctggtggtg ctgctggagg acgagtacct gagcgaggaa 3300
atgatggagt ttaccacccg cgcctggag cgcgggcag gcgagtgtc gaccgacgcg 3360
gccctggagg tggcccaaga ggcggaggcc ctggtcagcc agctcggcgc cgcgggggag 3420
gtgtttaact ttggggatct cggcgacgag gatgaccacg cggcgtcgtt cggcggtttg 3480
gcgcgcgcg cggggcggc cgcgtcgcg cgaagcggg cgtttcacgc cgacgatccg 3540
tttggggagg gaccaccgga gaaaaggac ctgacgttgg atatgctcta g 3591

```

<210> 192
<211> 1758
<212> DNA
<213> HSV2

```

<400> 192
atggaccgct actacccttt cgacgcgctg gacgtttggg aacacaggcg cttcatcgtc 60
gccgactcca ggagcttcat ccccccgag tcccccggg attcttgat gttgcccgtg 120

```

10

20

30

40

```

ttcaacatcc cccgggagac ggcgggcgag cggggcgagc tgctgcaggg ccagcgaccc 180
gcgggcgcgg cggccctgga gaacgcgcgc ctccaggccg ccgagctgcc cgtcgacatc 240
gagcgccgga tacgcccgat cgagcagcag gtgcatcaca tcgccgacgc cctggaggcg 300
ctggagaccg cggcgccgcg ggccgaagag gcggtatgcc cgggggacgc ctagggcagg 360
ggggaggggc ctcgggacgg ggcagcgccg tcgcccaccg cgggccccgc cgcgcggag 420
atggagggtc agatcgtaag caacgaccog ccgtacgat acgataccaa cctccccgtg 480
gatctgttac acatgggtga cgcgggcgcg ggggcgcggy gttctgtggg agtcgtcttt 540
ggtacctggt accgcacgat ccaggaacgc accatgcggg acttccccct gaccaccgcg 600
agcgccgact ttcgagacgg gcgcattgtc aagacottca tgaccgcgct ggtcctgtct 660
ctgcagtcgt gcggccggct gtacgtgggc cagcgccact attccgcctt cgagtgcgcc 720
gtgctgtgtc tgtatctgtc gtaccgaacc acccagaggt cctccccga tcgcgatcgc 780
gctcccggtg cgttcgggga cctgctggcc cgcctgccgc gctacctggc gcgtctggcc 840
gcggtaatcg gcgacgagag cggacgcocg cagtaccgct accgcgacga caagctgccc 900
aaagcgacgt tcgcggcgcg cggcgccgcg tacgagcacg gggccctggc caccacgtc 960
gtgatcgcca cgttgggtcg ccacggggtg ctaccggcgg ccccgggcga cgttccccga 1020
gacaccagca cccgcgtgaa ccccgacgac gtggcccacc gcgacgacgt caaccgcgc 1080
gcccgcgcgt ttttggcacg cggccacaac ctcttctctg gggaggacca gacgctgctg 1140
cgggcgacgg ccaaacacat tacggccctg gcctgtcttc ggcggctcct cgcgaacggc 1200
aacgtgtacg cggaccgcct cgcgaacgcg ctgcagctgg gcctgtgat cccgggagcc 1260
gtcccgcgcg aggcacatgc tcggggggcg tcgggattgg actcgggcgc cataaaaagc 1320
ggcgacaaca acctggaggg cctgtgcgtt aactatgtac ttccgctgta tcaggcagac 1380
cccacggtcg agctgaccca gttgtttccg gggctggcgg cctgtgtcct ggacgcccag 1440
gcgggcgcgcc cactggcgtc gacgaggcgc gtggtggata tgtcgtcggg cgcggccag 1500
gcggcgctcg tgogcctcac cgcgctggag ctcatcaacc gcacccgcac aaacaccacc 1560
cctgtggggg agattattaa cgcacacgat gccttgggga tacaatacga acaggggcct 1620
gggctgctcg cccagcaggg acgcacggc ttggcgtcaa acaccaagcg attcgcacg 1680
ttcaacgtgg gcagcgacta cgacctgttg tactttttgt gtctcgggtt cattccccag 1740
tacctgtcgg tggcctag 1758

```

<210> 193
 <211> 3957
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 193
atgtcggcgg agcagcgga gaagaagaag acgacgacga cgacgcaggg ccgcgggggc 60
gaggtcgcca tggcggaaga ggaaggggga cgtctccggg ccgcgggcga gacgacggc 120
ggcccgggat ctccggatcc agccgacgga ccgcgcacca cccgaaccc ggaccgtcgc 180
cccgcgcgcg ggcccgggtt cgggtggcac ggtgggcggg aggagaacga agacgagggc 240
gacgacgcgg ccgccgatgc cgtatgcgac gaggcgggcc cggcgtccgg ggaggccgtc 300
gacgagcctg ccgcgacgg cgtcgtctcg ccgcggaagc tggccctgct ggccctcgatg 360
gtggacgagg ccgttcgcac gatcccgctc cccccccgg agcgcgacgg cgcgcaagaa 420
gaagcgggcc gctcgccttc tcgcgcgcgg accccctcca tgcgcgccga ttatggcgag 480
gagaacgacg acgacgaaga cgaacgagat gacgacgacc gcgacgcggg ccgctgggtc 540
cgcggacccg agacgaagtc cgcgggtcgc gggcggtacc cggaccccat ggccagcctg 600
tcgcccggac ccccgcgccc ccgcgcgac caccaccacc accaccacc ccgcccgcgc 660
gccccccgcc ggcgctcggc cgcctctgac tcatcaaat ccggatcctc gtcgtcggcg 720
tcctccgctt cctcctccgc ctctcctcc tcgtctgcat ccgcctcctc gtcgtgacgac 780
gacgacgacg acgacgcgcg ccgcgcccc ccagcgccg cagaccacgc cgcggggcgg 840
acctcggcg cggacgacga ggaggcggg gtgcccgcga gggcccggg ggcgcgccc 900
cggccgagcc cgcacagggc cgaagccgcc ccggcccgga ccccgcggc gaccgaggc 960
cgcctggagc gccgcgggg ccgcgcggcg gtggccggcc gcgaogccac gggcgcgttc 1020
acggccgggg ggcccggcg ggtcagagct gacgcgagc cggcctccgg cgccttctac 1080
gcgcgctacc gcgacgggta cgtcagcggg gagcgtggc ccggggcgcg ccccccgcgc 1140
ccggggcgcg tctgttacgg cgggctgggc gacagccgcc ccggcctctg gggggcgccc 1200
gaggcgagg aggcgcgggc ccggttcgag gcctcgggcg ccccgcgccc cgtgtggcg 1260
cccagctgg gcgacgcgg gcagcagtac gccctgatca ccggtctgt gtacacgccc 1320
gacgcggagg cgtgggggtg gctccagaac ccgcgcgtgg ccgcccggga cgtggcgctg 1380

```

10

20

30

40

```

gaccaggcct gcttcoggat ctggggcgcg ggcggcaaca gdagctcctt catctccgga 1440
agcgtggcgc gggccgtgcc ccacctgggg tacgcoatgg cggcgggccg ctccggtggg 1500
ggcctggcgc acgtggcggc cgcctgggac atgagccgac gctacgaccc cgcgcagaag 1560
ggcttcctgc tgaccagcct gcgcgcgcgc tacgcgcgcc tgctggcgcg cgagaacgcg 1620
gcgctgaccc gggcgcgaaac ccccgacgac ggcggcgacg ccaaccgcca cgcgcgcgac 1680
gacgcccgcg ggaagccgcg cgcgcgcgcg gcccgcgttc cgtcggcggc ggcgtcgccg 1740
gcccgcgcgc gcgcggtgcc cgcgcgcctac ggcgcgcgcg ggggtgctgc cgcctcgggg 1800
cgcttgagcg ccgcgcgcgc ctccgcgcgc gcccggggcg aogacgacga cgcgcgcgac 1860
ggcgccgcgc gtgggtggcg cgcgcgcgcg ggcgagggcg ggcgcgtggc cgtggagtcg 1920
ctggccgcct cgcgcgcgat cctggagggc ctggcgggag gcttcgacgg cgcctcgggc 1980
gocgtgcccg ggcgtggcgc agcccgcccc gcccgcgcgc cgcgcgcggg gcccgcgggc 2040
ggcgccgcgc cgcgcgcgcg cgcgcgcgcg cgcctgcgcg cctggctgcg cgcgcgtcgg 2100
ttcgtgcgcg acgcgtggtg gctgatgccc ctgcgcgggg acctgcgcgt ggcggcgggc 2160
agcgagggcg ccgtggcgcg cgtgcgcgcg gtgagcctgg tcgcgcgggc cctggggccc 2220
gcgctgcccg ggagcccgcg cctgctgagc tcgcgcgcgc ccgcgcgcgc ggacctgctc 2280
ttccagaaac agagcctgcg cccctgctg ggcgacaccc tcgcgcgcgc cgcactgctc 2340
gcccgcgcgc cctccgcgcg ggcggagggc cgcgaagcga agagccccgc cccggccagg 2400
gocgcgcgcg ggcgcgcgcg ggcgcgcgcg aagaagagcc ggcgggacgc ccccgccccc 2460
gcccgcgcgc cctccgcgcg ggcgcgcgcg cccgcgcgcg cgcgcgcgcg gcccgcgccc 2520
ccgcgcgcgc cgcgcgtgac cgcgcgcgcg gcccggggcc ccgacccgca gggcggtggg 2580
cgccgcgcgc cgcgcggggc cgcgcgcgcg cgcgcgcctt cgcgcgcgcg cctggagggc 2640
tactgcgcgc cgcggggcgt ggcgcgcgcg acggaccacc cgcctctccc cgcgcgcgtg 2700
cgccgcgcgc tcctgttcca cgcgcgcgcg ctggcctcgc tggcgcgcgc ctgcgcgcgc 2760
ccgcgcgcgc ggcgcgcgcg cgcgcgcctt ggcgcgcgtg ggcgcctcgg cccgcctgcg 2820
cgcgcgcgcg cctggatgcg ccaggtgccc gaccggaggg acgtgcgcgt ggtgatcttc 2880
tactgcgcgc tgccggcgca ggacctggcc ggcggcgcg cgcggggcg gccccccccc 2940
gagtggtccc ccgagcgcg cgggctgtcc tgccctgctg cggccctggg caaccggctc 3000
tgcgggcccc ccacggcgcg ctggcggggc aactggagcc ggcgcgcgga cgtctcgcg 3060
ctggcgcgcg agggcggtct gctgctgtcc acgcgggacc tggccttcgc cggcgcgctg 3120
gagttcctgg ggcgtgctgg cgcgcgcctg gaccgcgcgc tcactgctgt ggcagcacgc 3180
cgcgcgcgcg actggccgcg cgcggggccc gtggtctcgc ggcagcacgc ctacctggcc 3240
tgcgaggtgc tgcccgccgt gcagtgcgcg gtgcgcgtgc cgcgcgcgcg ggacctgccc 3300
cgacacgtgc tggcctccgc cgcgcgtgtc ggcgcggggg tcttcgcgcg cgtggagggc 3360
gocgcgcgcg gcctgtaccc cgcgcgcgcg ccgctgcccg tctgcgcgcg ggccaacgtg 3420
cggtacgcgc tgccgcgcgc cctgggcgcc gacacgctgg tgcccatgtc cccgcgcgag 3480
taccgcgcgc ccgtgctccc ggcgcgtggc ggcgcggggc cgcctcggg cgcggggcag 3540
gcccgtgccc ccggcgcgcc ggaactctgc gaggacgagg cgcactcgca cgcgcgcgtc 3600
gocgcgcgtg gcctggcgcg ggcgcgtgccc cccgtctacg tggcgctggg ggcgcgcgcg 3660
gtgcgcgcgc gcccgcgcga gctgcgcgcg ccgcggcgcg agttctgccc ggcggcgctg 3720
ctcgagcccc acggcgacgc gcccgcgcgt gctgctgccc acgacgcgga cgcggggccc 3780
ccccgcgaga taegctggcg gtcggcgcg ggcgcgcgcg ggcgcgtgct ggcgcgcgcg 3840
ggcgggcgcg tggaggtggt ggggacgcgc ggcggggctg ccacgcgcgc gaggcgcgag 3900
cccgtggaca tggacgcgga gctggaggac gacgacgag gactgtttgg ggagtga 3957

```

<210> 194
 <211> 1242
 <212> DNA
 <213> HSV2

```

<400> 194
atggcagaca tccccccgga cccgcgcgcg ctcaaacaga cgcctgcgaa tcactgctccc 60
ccatcccccac ccccggttcc acggaagcgc agaagccccg tcctccccag ctctcgaggaa 120
tctgagggta agcccgcacac agaactcgaa tcctcctcga ccgagtcgtc cgaggatgag 180
gggggagacc taogcgcgcg ggcgcgtgccc tccccgcggg agctcggggg gaggtatatt 240
ttggtatctgt cggcagaatc gaccacgggg acggaatcgg agggaaacgg gcgctcggac 300
gacgatgatg atgatgcgtc agacggctgg ttggttgaca cccccccccc caaatccaag 360
cgaccccgaa tcaacctgcg attaacgagc tcccccgacc ggcgtgcggg tgtgtttttc 420
cccaggtgtg ggagaagcga cagacctatc cgcgcggcg c aaccccgagg cccggccagt 480

```

10

20

30

40

```

cttcggggga tcgcgcacgc gcaccggcgc ttgtctcgcc agggccagat gcggagcgga 540
gccgcctgga cgtttgatct gcattacata cggcagtgcg tcaaccagct ctttcggatc 600
ctgctgtcgc ccccgaaacc gcccggcagc gccaacgcgc tgcgcacact ggtgcgagac 660
tgctacctca tgggctactg ccggaccgcg ctggggccgc gcacgtgggg ccgcctgctg 720
cagatctcgg gcggaacctg ggacgtgcgc ctgcgaaacg caatccggga ggtcgaggcg 780
cattttgaac ccgcgcgcga gcccggtgtc gagctgcctt gtctgaacgc caggcgttac 840
ggccccgagt gtgatgttgg caatctcgag accaacggcg gctcgacgag cgatgatgag 900
atatcggatg cgacggactc ggacgatacc ctgcgctccc attcggacac ggaggggggg 960
ccctccccgg ccggccggga gaaccgggaa tcgcgctccg gcggggctat ccgggctcgg 1020
ctggagtgtg agtttgggac gtttgactgg acgtccgagg agggctcca gccctggctg 1080
tcgcgggtgg tcgccgatac cagctccgcc gaacgctctg gcctaccgcg cccggggcgg 1140
tgctcgcaaa cgggaagccc agaacgcgag gacgggtgcc gaaaaatgcg cttccccgcc 1200
gcctgccctt atccctgcgg ccacacattt ctccggccat ga 1242

```

<210> 195
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> HSV2

<400> 195

Met Ile Thr Asp Cys Phe Glu Ala Asp Ile Ala Ile Pro Ser Gly Ile
 5 10 15

Ser Arg Pro Asp Ala Ala Ala Leu Gln Arg Cys Glu Gly Arg Val Val
 20 25 30

Phe Leu Pro Thr Ile Arg Arg Gln Leu Ala Leu Ala Asp Val Ala His
 35 40 45

Glu Ser Phe Val Ser Gly Gly Val Ser Pro Asp Thr Leu Gly Leu Leu
 50 55 60

Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Phe Pro Ala Val Ile Thr Arg Val Leu Pro
 65 70 75 80

Thr Arg Ile Val Ala Cys Pro Val Asp Leu Gly Leu Thr His Ala Gly
 85 90 95

Thr Val Asn Leu Arg Asn Thr Ser Pro Val Asp Leu Cys Asn Gly Asp
 100 105 110

Pro Val Ser Leu Val Pro Pro Val Phe Glu Gly Gln Ala Thr Asp Val
 115 120 125

Arg Leu Glu Ser Leu Asp Leu Thr Leu Arg Phe Pro Val Pro Leu Pro
 130 135 140

Thr Pro Leu Ala Arg Glu Ile Val Ala Arg Leu Val Ala Arg Gly Ile
 145 150 155 160

Arg Asp Leu Asn Pro Asp Pro Arg Thr Pro Gly Glu Leu Pro Asp Leu
 165 170 175

Asn Val Leu Tyr Tyr Asn Gly Ala Arg Leu Ser Leu Val Ala Asp Val
 180 185 190

Gln Gln Leu Ala Ser Val Asn Thr Glu Leu Arg Ser Leu Val Leu Asn
 195 200 205

10

20

30

40

Met Val Tyr Ser Ile Thr Glu Gly Thr Thr Leu Ile Leu Thr Leu Ile
210 215 220

Pro Arg Leu Leu Ala Leu Ser Ala Gln Asp Gly Tyr Val Asn Ala Leu
225 230 235 240

Leu Gln Met Gln Ser Val Thr Arg Glu Ala Ala Gln Leu Ile His Pro
245 250 255

Glu Ala Pro Met Leu Met Gln Asp Gly Glu Arg Arg Leu Pro Leu Tyr
260 265 270

Glu Ala Leu Val Ala Trp Leu Ala His Ala Gly Gln Leu Gly Asp Ile
275 280 285

Leu Ala Leu Ala Pro Ala Val Arg Val Cys Thr Phe Asp Gly Ala Ala
290 295 300

Val Val Gln Ser Gly Asp Met Ala Pro Val Ile Arg Tyr Pro
305 310 315

<210> 196

<211> 413

<212> PRT

<213> HSV2

<400> 196

Met Ala Asp Ile Pro Pro Asp Pro Pro Ala Leu Asn Thr Thr Pro Ala
5 10 15

Asn His Ala Pro Pro Ser Pro Pro Pro Gly Ser Arg Lys Arg Arg Arg
20 25 30

Pro Val Leu Pro Ser Ser Ser Glu Ser Glu Gly Lys Pro Asp Thr Glu
35 40 45

Ser Glu Ser Ser Ser Thr Glu Ser Ser Glu Asp Glu Ala Gly Asp Leu
50 55 60

Arg Gly Gly Arg Arg Arg Ser Pro Arg Glu Leu Gly Gly Arg Tyr Phe
65 70 75 80

Leu Asp Leu Ser Ala Glu Ser Thr Thr Gly Thr Glu Ser Glu Gly Thr
85 90 95

Gly Pro Ser Asp Asp Asp Asp Asp Ala Ser Asp Gly Trp Leu Val
100 105 110

Asp Thr Pro Pro Arg Lys Ser Lys Arg Pro Arg Ile Asn Leu Arg Leu
115 120 125

Thr Ser Ser Pro Asp Arg Arg Ala Gly Val Val Phe Pro Glu Val Trp
130 135 140

Arg Ser Asp Arg Pro Ile Arg Ala Ala Gln Pro Gln Ala Pro Ala Ser
145 150 155 160

10

20

30

40

Leu Pro Gly Ile Ala His Ala His Arg Arg Ser Ala Arg Gln Ala Gln
 165 170 175
 Met Arg Ser Gly Ala Ala Trp Thr Leu Asp Leu His Tyr Ile Arg Gln
 180 185 190
 Cys Val Asn Gln Leu Phe Arg Ile Leu Arg Ala Ala Pro Asn Pro Pro
 195 200 205
 Gly Ser Ala Asn Arg Leu Arg His Leu Val Arg Asp Cys Tyr Leu Met
 210 215 220
 Gly Tyr Cys Arg Thr Arg Leu Gly Pro Arg Thr Trp Gly Arg Leu Leu
 225 230 235 240
 Gln Ile Ser Gly Gly Thr Trp Asp Val Arg Leu Arg Asn Ala Ile Arg
 245 250 255
 Glu Val Glu Ala His Phe Glu Pro Ala Ala Glu Pro Val Cys Glu Leu
 260 265 270
 Pro Cys Leu Asn Ala Arg Arg Tyr Gly Pro Glu Cys Asp Val Gly Asn
 275 280 285
 Leu Glu Thr Asn Gly Gly Ser Thr Ser Asp Asp Glu Ile Ser Asp Ala
 290 295 300
 Thr Asp Ser Asp Asp Thr Leu Ala Ser His Ser Asp Thr Glu Gly Gly
 305 310 315 320
 Pro Ser Pro Ala Gly Arg Glu Asn Pro Glu Ser Ala Ser Gly Gly Ala
 325 330 335
 Ile Ala Ala Arg Leu Glu Cys Glu Phe Gly Thr Phe Asp Trp Thr Ser
 340 345 350
 Glu Glu Gly Ser Gln Pro Trp Leu Ser Ala Val Val Ala Asp Thr Ser
 355 360 365
 Ser Ala Glu Arg Ser Gly Leu Pro Ala Pro Gly Ala Cys Arg Ala Thr
 370 375 380
 Glu Ala Pro Glu Arg Glu Asp Gly Cys Arg Lys Met Arg Phe Pro Ala
 385 390 395 400
 Ala Cys Pro Tyr Pro Cys Gly His Thr Phe Leu Arg Pro
 405 410

<210> 197
 <211> 1318
 <212> PRT
 <213> HSV2

<400> 197
 Met Ser Ala Glu Gln Arg Lys Lys Lys Lys Thr Thr Thr Thr Thr Gln
 5 10 15

10

20

30

40

Gly Arg Gly Ala Glu Val Ala Met Ala Asp Glu Asp Gly Gly Arg Leu
 20 25 30
 Arg Ala Ala Ala Glu Thr Thr Gly Gly Pro Gly Ser Pro Asp Pro Ala
 35 40 45
 Asp Gly Pro Pro Pro Thr Pro Asn Pro Asp Arg Arg Pro Ala Ala Arg
 50 55 60
 Pro Gly Phe Gly Trp His Gly Gly Pro Glu Glu Asn Glu Asp Glu Ala
 65 70 75 80
 Asp Asp Ala Ala Ala Asp Ala Asp Ala Asp Glu Ala Ala Pro Ala Ser
 85 90 95
 Gly Glu Ala Val Asp Glu Pro Ala Ala Asp Gly Val Val Ser Pro Arg
 100 105 110
 Gln Leu Ala Leu Leu Ala Ser Met Val Asp Glu Ala Val Arg Thr Ile
 115 120 125
 Pro Ser Pro Pro Pro Glu Arg Asp Gly Ala Gln Glu Glu Ala Ala Arg
 130 135 140
 Ser Pro Ser Pro Pro Arg Thr Pro Ser Met Arg Ala Asp Tyr Gly Glu
 145 150 155 160
 Glu Asn Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Arg Asp Ala
 165 170 175
 Gly Arg Trp Val Arg Gly Pro Glu Thr Thr Ser Ala Val Arg Gly Ala
 180 185 190
 Tyr Pro Asp Pro Met Ala Ser Leu Ser Pro Arg Pro Pro Ala Pro Arg
 195 200 205
 Arg His His His His His His His Arg Arg Arg Arg Ala Pro Arg Arg
 210 215 220
 Arg Ser Ala Ala Ser Asp Ser Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ala
 225 230 235 240
 Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ala Ser
 245 250 255
 Ser Ser Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Ala Ala Arg Ala Pro Ala Ser
 260 265 270
 Ala Ala Asp His Ala Ala Gly Gly Thr Leu Gly Ala Asp Asp Glu Glu
 275 280 285
 Ala Gly Val Pro Ala Arg Ala Pro Gly Ala Ala Pro Arg Pro Ser Pro
 290 295 300
 Pro Arg Ala Glu Pro Ala Pro Ala Arg Thr Pro Ala Ala Thr Ala Gly
 305 310 315 320

10

20

30

40

Arg Leu Glu Arg Arg Arg Ala Arg Ala Ala Val Ala Gly Arg Asp Ala
 325 330 335
 Thr Gly Arg Phe Thr Ala Gly Arg Pro Arg Arg Val Glu Leu Asp Ala
 340 345 350
 Asp Ala Ala Ser Gly Ala Phe Tyr Ala Arg Tyr Arg Asp Gly Tyr Val
 355 360 365
 Ser Gly Glu Pro Trp Pro Gly Ala Gly Pro Pro Pro Gly Arg Val
 370 375 380
 Leu Tyr Gly Gly Leu Gly Asp Ser Arg Pro Gly Leu Trp Gly Ala Pro
 385 390 395 400
 Glu Ala Glu Glu Ala Arg Ala Arg Phe Glu Ala Ser Gly Ala Pro Ala
 405 410 415
 Pro Val Trp Ala Pro Glu Leu Gly Asp Ala Ala Gln Gln Tyr Ala Leu
 420 425 430
 Ile Thr Arg Leu Leu Tyr Thr Pro Asp Ala Glu Ala Met Gly Trp Leu
 435 440 445
 Gln Asn Pro Arg Val Ala Pro Gly Asp Val Ala Leu Asp Gln Ala Cys
 450 455 460
 Phe Arg Ile Ser Gly Ala Ala Arg Asn Ser Ser Ser Phe Ile Ser Gly
 465 470 475 480
 Ser Val Ala Arg Ala Val Pro His Leu Gly Tyr Ala Met Ala Ala Gly
 485 490 495
 Arg Phe Gly Trp Gly Leu Ala His Val Ala Ala Ala Val Ala Met Ser
 500 505 510
 Arg Arg Tyr Asp Arg Ala Gln Lys Gly Phe Leu Leu Thr Ser Leu Arg
 515 520 525
 Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Leu Ala Arg Glu Asn Ala Ala Leu Thr Gly
 530 535 540
 Ala Arg Thr Pro Asp Asp Gly Gly Asp Ala Asn Arg His Asp Gly Asp
 545 550 555 560
 Asp Ala Arg Gly Lys Pro Ala Ala Ala Ala Ala Pro Leu Pro Ser Ala
 565 570 575
 Ala Ala Ser Pro Ala Asp Glu Arg Ala Val Pro Ala Gly Tyr Gly Ala
 580 585 590
 Ala Gly Val Leu Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Ala Pro Ala Ser
 595 600 605
 Ala Pro Ala Gly Ala Asp Asp Asp Asp Asp Asp Gly Ala Gly Gly
 610 615 620
 Gly Gly Gly Gly Arg Arg Ala Glu Ala Gly Arg Val Ala Val Glu Cys

10

20

30

40

625 630 635 640
 Leu Ala Ala Cys Arg Gly Ile Leu Glu Ala Leu Ala Glu Gly Phe Asp
 645 650 655
 Gly Asp Leu Ala Ala Val Pro Gly Leu Ala Gly Ala Arg Pro Ala Ala
 660 665 670
 Pro Pro Arg Pro Gly Pro Ala Gly Ala Ala Ala Pro Pro His Ala Asp
 675 680 685
 Ala Pro Arg Leu Arg Ala Trp Leu Arg Glu Leu Arg Phe Val Arg Asp
 690 695 700
 Ala Leu Val Leu Met Arg Leu Arg Gly Asp Leu Arg Val Ala Gly Gly
 705 710 715 720
 Ser Glu Ala Ala Val Ala Ala Val Arg Ala Val Ser Leu Val Ala Gly
 725 730 735
 Ala Leu Gly Pro Ala Leu Pro Arg Ser Pro Arg Leu Leu Ser Ser Ala
 740 745 750
 Ala Ala Ala Ala Ala Asp Leu Leu Phe Gln Asn Gln Ser Leu Arg Pro
 755 760 765
 Leu Leu Ala Asp Thr Val Ala Ala Ala Asp Ser Leu Ala Ala Pro Ala
 770 775 780
 Ser Ala Pro Arg Glu Ala Arg Lys Arg Lys Ser Pro Ala Pro Ala Arg
 785 790 795 800
 Ala Pro Pro Gly Gly Ala Pro Arg Pro Pro Lys Lys Ser Arg Ala Asp
 805 810 815
 Ala Pro Arg Pro Ala Ala Ala Pro Pro Ala Gly Ala Ala Pro Pro Ala
 820 825 830
 Pro Pro Thr Pro Pro Pro Arg Pro Pro Arg Pro Ala Ala Leu Thr Arg
 835 840 845
 Arg Pro Ala Glu Gly Pro Asp Pro Gln Gly Gly Trp Arg Arg Gln Pro
 850 855 860
 Pro Gly Pro Ser His Thr Pro Ala Pro Ser Ala Ala Ala Leu Glu Ala
 865 870 875 880
 Tyr Cys Ala Pro Arg Ala Val Ala Glu Leu Thr Asp His Pro Leu Phe
 885 890 895
 Pro Ala Pro Trp Arg Pro Ala Leu Met Phe Asp Pro Arg Ala Leu Ala
 900 905 910
 Ser Leu Ala Ala Arg Cys Ala Ala Pro Pro Pro Gly Gly Ala Pro Ala
 915 920 925
 Ala Phe Gly Pro Leu Arg Ala Ser Gly Pro Leu Arg Arg Ala Ala Ala
 930 935 940

10

20

30

40

Trp Met Arg Gln Val Pro Asp Pro Glu Asp Val Arg Val Val Ile Leu
 945 950 955 960
 Tyr Ser Pro Leu Pro Gly Glu Asp Leu Ala Ala Gly Arg Ala Gly Gly
 965 970 975
 Gly Pro Pro Pro Glu Trp Ser Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Cys Leu
 980 985 990
 Leu Ala Ala Leu Gly Asn Arg Leu Cys Gly Pro Ala Thr Ala Ala Trp
 995 1000 1005
 Ala Gly Asn Trp Thr Gly Ala Pro Asp Val Ser Ala Leu Gly Ala Gln
 1010 1015 1020
 Gly Val Leu Leu Leu Ser Thr Arg Asp Leu Ala Phe Ala Gly Ala Val
 1025 1030 1035 1040
 Glu Phe Leu Gly Leu Leu Ala Gly Ala Cys Asp Arg Arg Leu Ile Val
 1045 1050 1055
 Val Asn Ala Val Arg Ala Ala Asp Trp Pro Ala Asp Gly Pro Val Val
 1060 1065 1070
 Ser Arg Gln His Ala Tyr Leu Ala Cys Glu Val Leu Pro Ala Val Gln
 1075 1080 1085
 Cys Ala Val Arg Trp Pro Ala Ala Arg Asp Leu Arg Arg Thr Val Leu
 1090 1095 1100
 Ala Ser Gly Arg Val Phe Gly Pro Gly Val Phe Ala Arg Val Glu Ala
 1105 1110 1115 1120
 Ala His Ala Arg Leu Tyr Pro Asp Ala Pro Pro Leu Arg Leu Cys Arg
 1125 1130 1135
 Gly Ala Asn Val Arg Tyr Arg Val Arg Thr Arg Phe Gly Pro Asp Thr
 1140 1145 1150
 Leu Val Pro Met Ser Pro Arg Glu Tyr Arg Arg Ala Val Leu Pro Ala
 1155 1160 1165
 Leu Asp Gly Arg Ala Ala Ala Ser Gly Ala Gly Asp Ala Met Ala Pro
 1170 1175 1180
 Gly Ala Pro Asp Phe Cys Glu Asp Glu Ala His Ser His Arg Ala Cys
 1185 1190 1195 1200
 Ala Arg Trp Gly Leu Gly Ala Pro Leu Arg Pro Val Tyr Val Ala Leu
 1205 1210 1215
 Gly Arg Asp Ala Val Arg Gly Gly Pro Ala Glu Leu Arg Gly Pro Arg
 1220 1225 1230
 Arg Glu Phe Cys Ala Arg Ala Leu Leu Glu Pro Asp Gly Asp Ala Pro
 1235 1240 1245

10

20

30

40

Pro Leu Val Leu Arg Asp Asp Ala Asp Ala Gly Pro Pro Pro Gln Ile
 1250 1255 1260
 Arg Trp Ala Ser Ala Ala Gly Arg Ala Gly Thr Val Leu Ala Ala Ala
 1265 1270 1275 1280
 Gly Gly Gly Val Glu Val Val Gly Thr Ala Ala Gly Leu Ala Thr Pro
 1285 1290 1295
 Pro Arg Arg Glu Pro Val Asp Met Asp Ala Glu Leu Glu Asp Asp Asp
 1300 1305 1310
 Asp Gly Leu Phe Gly Glu
 1315
 <210> 198
 <211> 419
 <212> PRT
 <213> HSV2
 <400> 198
 Met Pro Arg Val Ser Ser Ser Cys Ser Ser Ser Phe Leu Pro Ala Arg
 5 10 15
 Val Arg Arg Gly Gly Arg Gly Gly Gln Val Cys Gly Arg Gly Gly Arg
 20 25 30
 Arg Gly Gly Gly Gly His Gly Arg Lys Cys Gly Cys Met Pro Arg Val
 35 40 45
 Phe Ser Ser Pro Ser Ser Phe Leu Pro Pro Val Pro Gly Gly Arg Gly
 50 55 60
 Arg Ala Cys Val Val Ile Gln Pro Pro Ser Pro Pro Pro His Phe Pro
 65 70 75 80
 Pro Ser Leu Ser Lys Phe Pro Gly Pro Trp Leu Arg Ala Gly Gly Ala
 85 90 95
 Ala Asp Pro Pro Pro Pro Pro Ser Pro Ser Gln Ala Pro Ser His Ser
 100 105 110
 Cys Pro Pro Pro Pro Gly Ser Gly Arg Pro Asp Val Arg Ala Leu His
 115 120 125
 Asp Arg Ala Pro Leu Pro Val Asn Thr Asp Thr Leu Phe Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Pro Ala Ser Pro Pro Thr His Gln Asp Arg Glu Pro Glu Arg Gly Arg
 145 150 155 160
 Ala Pro Ala Leu Phe Tyr Asp Lys Asp Gln Gln Ala Ser Gly Val Gly
 165 170 175
 Ala Ala Ser Arg Ala Arg Pro Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Pro His
 180 185 190

10

20

30

40

Pro Arg Pro Pro Cys Ala Gly Glu Leu His Gln Arg Pro Thr Thr Lys
 195 200 205
 Cys Val Lys Ser Ile Thr Lys Leu Tyr Cys Lys Ile Phe Ile Asn Ile
 210 215 220
 Lys Phe Phe Phe Ser Ser Ser Phe Gln Gln Gly Gln Lys Val His Asn
 225 230 235 240
 Lys Met Leu Val Cys Val Ala Val Arg Gly Arg Val Arg Pro Pro Pro
 245 250 255
 Pro Leu Pro Pro Pro Leu Pro Val Ser Ser Pro Ser Phe Pro Pro Pro
 260 265 270
 Thr Ser Pro Cys Pro Arg Gly Ala Ser Ala Gly Gly Pro Val Gly Gly
 275 280 285
 Gly Phe Leu Arg Ala Ala Ser Arg Val Leu Ala Pro Pro Thr Pro Arg
 290 295 300
 Gly Pro Arg Gly Arg Arg Arg Pro Ala Arg Ala Arg Pro Ala Pro Glu
 305 310 315 320
 Thr Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Ser Pro Ala Arg Pro Pro
 325 330 335
 Gly Cys Pro Gly Gln Arg Ala Cys Cys Pro Pro Gly Ser Ser Arg Gly
 340 345 350
 Cys Ser Thr Pro Thr Arg Gly Ala Ser Gly Ser Arg Gly Ala Ser Arg
 355 360 365
 Ser Cys Ala Arg Ala Arg Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ser Thr Arg Gly
 370 375 380
 Pro Arg Pro Ala Ala Gly Pro Pro Arg Ser Pro Ser Gly Pro Arg Gly
 385 390 395 400
 Pro Arg Arg Pro Leu Cys Gly Pro Ser Pro Cys Pro Gly Arg Ala Gly
 405 410 415
 Ser Pro Pro

10

20

30

<210> 199
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> HSV2

<400> 199

Met Asp Pro Tyr Tyr Pro Phe Asp Ala Leu Asp Val Trp Glu His Arg
 5 10 15
 Arg Phe Ile Val Ala Asp Ser Arg Ser Phe Ile Thr Pro Glu Phe Pro
 20 25 30

40

Arg Asp Phe Trp Met Leu Pro Val Phe Asn Ile Pro Arg Glu Thr Ala
 35 40 45
 Ala Glu Arg Ala Ala Val Leu Gln Ala Gln Arg Thr Ala Ala Ala Ala
 50 55 60
 Ala Leu Glu Asn Ala Ala Leu Gln Ala Ala Glu Leu Pro Val Asp Ile
 65 70 75 80
 Glu Arg Arg Ile Arg Pro Ile Glu Gln Gln Val His His Ile Ala Asp
 85 90 95
 Ala Leu Glu Ala Leu Glu Thr Ala Ala Ala Ala Glu Glu Ala Asp
 100 105 110
 Ala Ala Arg Asp Ala Glu Ala Arg Gly Glu Gly Ala Ala Asp Gly Ala
 115 120 125
 Ala Pro Ser Pro Thr Ala Gly Pro Ala Ala Ala Glu Met Glu Val Gln
 130 135 140
 Ile Val Arg Asn Asp Pro Pro Leu Arg Tyr Asp Thr Asn Leu Pro Val
 145 150 155 160
 Asp Leu Leu His Met Val Tyr Ala Gly Arg Gly Ala Ala Gly Ser Ser
 165 170 175
 Gly Val Val Phe Gly Thr Trp Tyr Arg Thr Ile Gln Glu Arg Thr Ile
 180 185 190
 Ala Asp Phe Pro Leu Thr Thr Arg Ser Ala Asp Phe Arg Asp Gly Arg
 195 200 205
 Met Ser Lys Thr Phe Met Thr Ala Leu Val Leu Ser Leu Gln Ser Cys
 210 215 220
 Gly Arg Leu Tyr Val Gly Gln Arg His Tyr Ser Ala Phe Glu Cys Ala
 225 230 235 240
 Val Leu Cys Leu Tyr Leu Leu Tyr Arg Thr Thr His Glu Ser Ser Pro
 245 250 255
 Asp Arg Asp Arg Ala Pro Val Ala Phe Gly Asp Leu Leu Ala Arg Leu
 260 265 270
 Pro Arg Tyr Leu Ala Arg Leu Ala Ala Val Ile Gly Asp Glu Ser Gly
 275 280 285
 Arg Pro Gln Tyr Arg Tyr Arg Asp Asp Lys Leu Pro Lys Ala Gln Phe
 290 295 300
 Ala Ala Ala Gly Gly Arg Tyr Glu His Gly Ala Leu Ala Thr His Val
 305 310 315 320
 Val Ile Ala Thr Leu Val Arg His Gly Val Leu Pro Ala Ala Pro Gly
 325 330 335
 Asp Val Pro Arg Asp Thr Ser Thr Arg Val Asn Pro Asp Asp Val Ala

10

20

30

40

340					345					350					
His	Arg	Asp	Asp	Val	Asn	Arg	Ala	Ala	Ala	Ala	Phe	Leu	Ala	Arg	Gly
		355					360					365			
His	Asn	Leu	Phe	Leu	Trp	Glu	Asp	Gln	Thr	Leu	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala
	370					375					380				
Asn	Thr	Ile	Thr	Ala	Leu	Ala	Val	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Ala	Asn	Gly
385					390					395					400
Asn	Val	Tyr	Ala	Asp	Arg	Leu	Asp	Asn	Arg	Leu	Gln	Leu	Gly	Met	Leu
				405					410					415	
Ile	Pro	Gly	Ala	Val	Pro	Ala	Glu	Ala	Ile	Ala	Arg	Gly	Ala	Ser	Gly
			420					425					430		
Leu	Asp	Ser	Gly	Ala	Ile	Lys	Ser	Gly	Asp	Asn	Asn	Leu	Glu	Ala	Leu
	435					440						445			
Cys	Val	Asn	Tyr	Val	Leu	Pro	Leu	Tyr	Gln	Ala	Asp	Pro	Thr	Val	Glu
450					455					460					
Leu	Thr	Gln	Leu	Phe	Pro	Gly	Leu	Ala	Ala	Leu	Cys	Leu	Asp	Ala	Gln
465					470					475					480
Ala	Gly	Arg	Pro	Leu	Ala	Ser	Thr	Arg	Arg	Val	Val	Asp	Met	Ser	Ser
				485					490					495	
Gly	Ala	Arg	Gln	Ala	Ala	Leu	Val	Arg	Leu	Thr	Ala	Leu	Glu	Leu	Ile
			500					505					510		
Asn	Arg	Thr	Arg	Thr	Asn	Thr	Thr	Pro	Val	Gly	Glu	Ile	Ile	Asn	Ala
		515					520					525			
His	Asp	Ala	Leu	Gly	Ile	Gln	Tyr	Glu	Gln	Gly	Pro	Gly	Leu	Leu	Ala
	530					535					540				
Gln	Gln	Ala	Arg	Ile	Gly	Leu	Ala	Ser	Asn	Thr	Lys	Arg	Phe	Ala	Thr
545					550					555					560
Phe	Asn	Val	Gly	Ser	Asp	Tyr	Asp	Leu	Leu	Tyr	Phe	Leu	Cys	Leu	Gly
				565					570					575	
Phe	Ile	Pro	Gln	Tyr	Leu	Ser	Val	Ala							
			580					585							

```
<210> 200
<211> 1196
<212> PRT
<213> HSV2
```

```

<400> 200
Met Asp Thr Lys Pro Lys Thr Thr Thr Thr Val Lys Val Pro Pro Gly
                    5                      10                      15
Pro Met Gly Tyr Val Tyr Gly Arg Ala Cys Pro Ala Glu Gly Leu Glu

```

10

20

30

40

20	25	30
Leu Leu Ser Leu Leu Ser Ala Arg Ser Gly Asp Ala Asp Val Ala Val		
35	40	45
Ala Pro Leu Ile Val Gly Leu Thr Val Glu Ser Gly Phe Glu Ala Asn		
50	55	60
Val Ala Ala Val Val Gly Ser Arg Thr Thr Gly Leu Gly Gly Thr Ala		
65	70	75
Val Ser Leu Lys Leu Met Pro Ser His Tyr Ser Pro Ser Val Tyr Val		
85	90	95
Phe His Gly Gly Arg His Leu Ala Pro Ser Thr Gln Ala Pro Asn Leu		
100	105	110
Thr Arg Leu Cys Glu Arg Ala Arg Pro His Phe Gly Phe Ala Asp Tyr		
115	120	125
Ala Pro Arg Pro Cys Asp Leu Lys His Glu Thr Thr Gly Asp Ala Leu		
130	135	140
Cys Glu Arg Leu Gly Leu Asp Pro Asp Arg Ala Leu Leu Tyr Leu Val		
145	150	155
Ile Thr Glu Gly Phe Arg Glu Ala Val Cys Ile Ser Asn Thr Phe Leu		
165	170	175
His Leu Gly Gly Met Asp Lys Val Thr Ile Gly Asp Ala Glu Val His		
180	185	190
Arg Ile Pro Val Tyr Pro Leu Gln Met Phe Met Pro Asp Phe Ser Arg		
195	200	205
Val Ile Ala Asp Pro Phe Asn Cys Asn His Arg Ser Ile Gly Glu Asn		
210	215	220
Phe Asn Tyr Pro Leu Pro Phe Phe Asn Arg Pro Leu Ala Arg Leu Leu		
225	230	235
Phe Glu Ala Val Val Gly Pro Ala Ala Val Ala Leu Arg Ala Arg Asn		
245	250	255
Val Asp Ala Val Ala Arg Ala Ala Ala His Leu Ala Phe Asp Glu Asn		
260	265	270
His Glu Gly Ala Ala Leu Pro Ala Asp Ile Thr Phe Thr Ala Phe Glu		
275	280	285
Ala Ser Gln Gly Lys Pro Gln Arg Gly Ala Arg Asp Ala Gly Asn Lys		
290	295	300
Gly Pro Ala Gly Gly Phe Glu Gln Arg Leu Ala Ser Val Met Ala Gly		
305	310	315
Asp Ala Ala Leu Ala Leu Glu Ser Ile Val Ser Met Ala Val Phe Asp		
325	330	335

10

20

30

40

Glu Pro Pro Pro Asp Ile Thr Thr Trp Pro Leu Leu Glu Gly Gln Glu
 340 345 350
 Thr Pro Ala Ala Arg Ala Gly Ala Val Gly Ala Tyr Leu Ala Arg Ala
 355 360 365
 Ala Gly Leu Val Gly Ala Met Val Phe Ser Thr Asn Ser Ala Leu His
 370 375 380
 Leu Thr Glu Val Asp Asp Ala Gly Pro Ala Asp Pro Lys Asp His Ser
 385 390 395 400
 Lys Pro Ser Phe Tyr Arg Phe Phe Leu Val Pro Gly Thr His Val Ala
 405 410 415
 Ala Asn Pro Gln Leu Asp Arg Glu Gly His Val Val Pro Gly Tyr Glu
 420 425 430
 Gly Arg Pro Thr Ala Pro Leu Val Gly Gly Thr Gln Glu Phe Ala Gly
 435 440 445
 Glu His Leu Ala Met Leu Cys Gly Phe Ser Pro Ala Leu Leu Ala Lys
 450 455 460
 Met Leu Phe Tyr Leu Glu Arg Cys Asp Gly Gly Val Ile Val Gly Arg
 465 470 475 480
 Gln Glu Met Asp Val Phe Arg Tyr Val Ala Asp Ser Gly Gln Thr Asp
 485 490 495
 Val Pro Cys Asn Leu Cys Thr Phe Glu Thr Arg His Ala Cys Ala His
 500 505 510
 Thr Thr Leu Met Arg Leu Arg Ala Arg His Pro Lys Phe Ala Ser Ala
 515 520 525
 Ala Arg Gly Ala Ile Gly Val Phe Gly Thr Met Asn Ser Ala Tyr Ser
 530 535 540
 Asp Cys Asp Val Leu Gly Asn Tyr Ala Ala Phe Ser Ala Leu Lys Arg
 545 550 555 560
 Ala Asp Gly Ser Glu Asn Thr Arg Thr Ile Met Gln Glu Thr Tyr Arg
 565 570 575
 Ala Ala Thr Glu Arg Val Met Ala Glu Leu Glu Ala Leu Gln Tyr Val
 580 585 590
 Asp Gln Ala Val Pro Thr Ala Leu Gly Arg Leu Glu Thr Ile Ile Gly
 595 600 605
 Asn Arg Glu Ala Leu His Thr Val Val Asn Asn Ile Lys Gln Leu Val
 610 615 620
 Asp Arg Glu Val Glu Gln Leu Met Arg Asn Leu Ile Glu Gly Arg Asn
 625 630 635 640

10

20

30

40

Phe Lys Phe Arg Asp Gly Leu Ala Glu Ala Asn His Ala Met Ser Leu
 645 650 655
 Ser Leu Asp Pro Tyr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Leu Leu Gln Leu Leu
 660 665 670
 Ala Arg Arg Ser Asn Leu Ala Val Tyr Gln Asp Leu Ala Leu Ser Gln
 675 680 685
 Cys His Gly Val Phe Ala Gly Gln Ser Val Glu Gly Arg Asn Phe Arg
 690 695 700
 Asn Gln Phe Gln Pro Val Leu Arg Arg Arg Val Met Asp Leu Phe Asn
 705 710 715 720
 Asn Gly Phe Leu Ser Ala Lys Thr Leu Thr Val Ala Leu Ser Glu Gly
 725 730 735
 Ala Ala Ile Cys Ala Pro Ser Leu Thr Ala Gly Gln Thr Ala Pro Ala
 740 745 750
 Glu Ser Ser Phe Glu Gly Asp Val Ala Arg Val Thr Leu Gly Phe Pro
 755 760 765
 Lys Glu Leu Arg Val Lys Ser Arg Val Leu Phe Ala Gly Ala Ser Ala
 770 775 780
 Asn Ala Ser Glu Ala Ala Lys Ala Arg Val Ala Ser Leu Gln Ser Ala
 785 790 795 800
 Tyr Gln Lys Pro Asp Lys Arg Val Asp Ile Leu Leu Gly Pro Leu Gly
 805 810 815
 Phe Leu Leu Lys Gln Phe His Ala Val Ile Phe Pro Asn Gly Lys Pro
 820 825 830
 Pro Gly Ser Asn Gln Pro Asn Pro Gln Trp Phe Trp Thr Ala Leu Gln
 835 840 845
 Arg Asn Gln Leu Pro Ala Arg Leu Leu Ser Arg Glu Asp Ile Glu Thr
 850 855 860
 Ile Ala Phe Ile Lys Arg Phe Ser Leu Asp Tyr Gly Ala Ile Asn Phe
 865 870 875 880
 Ile Asn Leu Ala Pro Asn Asn Val Ser Glu Leu Ala Met Tyr Tyr Met
 885 890 895
 Ala Asn Gln Ile Leu Arg Tyr Cys Asp His Ser Thr Tyr Phe Ile Asn
 900 905 910
 Thr Leu Thr Ala Val Ile Ala Gly Ser Arg Arg Pro Pro Ser Val Gln
 915 920 925
 Ala Ala Ala Ala Trp Ala Pro Gln Gly Gly Ala Gly Leu Glu Ala Gly
 930 935 940
 Ala Arg Ala Leu Met Asp Ser Leu Asp Ala His Pro Gly Ala Trp Thr

10

20

30

40

945 950 955 960
 Ser Met Phe Ala Ser Cys Asn Leu Leu Arg Pro Val Met Ala Ala Arg
 965 970 975
 Pro Met Val Val Leu Gly Leu Ser Ile Ser Lys Tyr Tyr Gly Met Ala
 980 985 990
 Gly Asn Asp Arg Val Phe Gln Ala Gly Asn Trp Ala Ser Leu Leu Gly
 995 1000 1005
 Gly Lys Asn Ala Cys Pro Leu Leu Ile Phe Asp Arg Thr Arg Lys Phe
 1010 1015 1020
 Val Leu Ala Cys Pro Arg Ala Gly Phe Val Cys Ala Ala Ser Ser Leu
 1025 1030 1035 1040
 Gly Gly Gly Ala His Glu His Ser Leu Cys Glu Gln Leu Arg Gly Ile
 1045 1050 1055
 Ile Ala Glu Gly Gly Ala Ala Val Ala Ser Ser Val Phe Val Ala Thr
 1060 1065 1070
 Val Lys Ser Leu Gly Pro Arg Thr Gln Gln Leu Gln Ile Glu Asp Trp
 1075 1080 1085
 Leu Ala Leu Leu Glu Asp Glu Tyr Leu Ser Glu Glu Met Met Glu Phe
 1090 1095 1100
 Thr Thr Arg Ala Leu Glu Arg Gly His Gly Glu Trp Ser Thr Asp Ala
 1105 1110 1115 1120
 Ala Leu Glu Val Ala His Glu Ala Glu Ala Leu Val Ser Gln Leu Gly
 1125 1130 1135
 Ala Ala Gly Glu Val Phe Asn Phe Gly Asp Phe Gly Asp Glu Asp Asp
 1140 1145 1150
 His Ala Ala Ser Phe Gly Gly Leu Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly
 1155 1160 1165
 Val Ala Arg Lys Arg Ala Phe His Gly Asp Asp Pro Phe Gly Glu Gly
 1170 1175 1180
 Pro Pro Glu Lys Lys Asp Leu Thr Leu Asp Met Leu
 1185 1190 1195

 <210> 201
 <211> 3122
 <212> PRT
 <213> HSV2

 <400> 201
 Met Ile Pro Ala Ala Leu Pro His Pro Thr Met Lys Arg Gln Gly Asp
 5 10 15
 Arg Asp Ile Val Val Thr Gly Val Arg Asn Gln Phe Ala Thr Asp Leu

10

20

30

40

	20		25		30	
Glu	Pro	Gly	Gly	Ser	Val	Ser
	35		40		45	
Ser	Leu	Leu	Phe	Asp	Val	Gly
	50		55		60	
Ile	Glu	Gly	Cys	Leu	Val	Glu
	65		70		75	
Gly	Ser	Gly	Pro	Pro	Arg	Met
			85		90	
Leu	Glu	Tyr	Pro	Ala	Ala	Arg
	100		105		110	
Val	Tyr	Gly	Glu	Val	Gly	Phe
	115		120		125	
Glu	Thr	Gln	Cys	Pro	Ala	His
	130		135		140	
Arg	Pro	Leu	Ser	Tyr	Thr	Leu
	145		150		155	
Leu	Tyr	Arg	Asp	Gly	Asp	Thr
			165		170	
Pro	Ala	Gly	Thr	Pro	Ala	Phe
	180		185		190	
Tyr	Pro	Tyr	Leu	Thr	Tyr	Tyr
	195		200		205	
Ala	Gly	Ala	Met	Val	Phe	Phe
	210		215		220	
Pro	Ala	Asp	Leu	Thr	Ala	Ala
	225		230		235	
Thr	Tyr	Leu	Gln	Asp	Glu	Pro
			245		250	
His	Pro	Leu	Arg	Gly	Glu	Ile
	260		265		270	
Val	Val	Pro	Arg	Gly	Asp	Gly
	275		280		285	
Leu	Pro	Ala	Pro	Thr	His	Val
	290		295		300	
Glu	Ala	Pro	Arg	Gly	Ala	Ser
	305		310		315	
His	Pro	Asn	Arg	Pro	Pro	Asp
			325		330	

10

20

30

40

Thr Pro Pro Ala Lys Pro Ser Ala Pro Asp Ala Ala Ala Ser Gly Pro
 340 345 350
 Pro His Ala Ala Pro Pro Pro Gln Thr Pro Ala Gly Asp Ala Ala Glu
 355 360 365
 Glu Ala Glu Asp Leu Arg Val Leu Glu Val Gly Ala Val Pro Val Gly
 370 375 380
 Arg His Arg Ala Arg Tyr Ser Thr Gly Leu Pro Lys Arg Arg Arg Pro
 385 390 395 400
 Thr Trp Thr Pro Pro Ser Ser Val Glu Asp Leu Thr Ser Gly Glu Arg
 405 410 415
 Pro Ala Pro Lys Ala Pro Pro Ala Lys Ala Lys Lys Lys Ser Ala Pro
 420 425 430
 Lys Lys Lys Ala Pro Val Ala Ala Glu Val Pro Ala Ser Ser Pro Thr
 435 440 445
 Pro Ile Ala Ala Thr Val Pro Pro Ala Pro Asp Thr Pro Pro Gln Ser
 450 455 460
 Gly Gln Gly Gly Gly Asp Asp Gly Pro Ala Ser Pro Ser Ser Pro Ser
 465 470 475 480
 Val Leu Glu Thr Leu Gly Ala Arg Arg Pro Pro Glu Pro Pro Gly Ala
 485 490 495
 Asp Leu Ala Gln Leu Phe Glu Val His Pro Asn Val Ala Ala Thr Ala
 500 505 510
 Val Arg Leu Ala Ala Arg Asp Ala Ala Leu Ala Arg Glu Val Ala Ala
 515 520 525
 Cys Ser Gln Leu Thr Ile Asn Ala Leu Arg Ser Pro Tyr Pro Ala His
 530 535 540
 Pro Gly Leu Leu Glu Leu Cys Val Ile Phe Phe Phe Glu Arg Val Leu
 545 550 555 560
 Ala Phe Leu Ile Glu Asn Gly Ala Arg Thr His Thr Gln Ala Gly Val
 565 570 575
 Ala Gly Pro Ala Ala Ala Leu Leu Asp Phe Thr Leu Arg Met Leu Pro
 580 585 590
 Arg Lys Thr Ala Val Gly Asp Phe Leu Ala Ser Thr Arg Met Ser Leu
 595 600 605
 Ala Asp Val Ala Ala His Arg Pro Leu Ile Gln His Val Leu Asp Glu
 610 615 620
 Asn Ser Gln Ile Gly Arg Leu Ala Leu Ala Lys Leu Val Leu Val Ala
 625 630 635 640

10

20

30

40

Arg Asp Val Ile Arg Glu Thr Asp Ala Phe Tyr Gly Asp Leu Ala Asp
 645 650 655
 Leu Asp Leu Gln Leu Arg Ala Ala Pro Pro Ala Asn Leu Tyr Ala Arg
 660 665 670
 Leu Gly Glu Trp Leu Leu Glu Arg Ser Arg Ala His Pro Asn Thr Leu
 675 680 685
 Phe Ala Pro Ala Thr Pro Thr His Pro Glu Pro Leu Leu His Arg Ile
 690 695 700
 Gln Ala Leu Ala Gln Phe Ala Arg Gly Glu Glu Met Arg Val Glu Ala
 705 710 715 720
 Glu Ala Arg Glu Met Arg Glu Ala Leu Asp Ala Leu Ala Arg Gly Val
 725 730 735
 Asp Ser Val Ser Gln Arg Ala Gly Pro Leu Thr Val Met Pro Val Pro
 740 745 750
 Ala Ala Pro Gly Ala Gly Gly Arg Ala Pro Cys Pro Pro Ala Leu Gly
 755 760 765
 Pro Glu Ala Ile Gln Ala Arg Leu Glu Asp Val Arg Ile Gln Ala Arg
 770 775 780
 Arg Ala Ile Glu Ser Ala Val Lys Glu Tyr Phe His Arg Gly Ala Val
 785 790 795 800
 Tyr Ser Ala Lys Ala Leu Gln Ala Ser Asp Ser His Asp Cys Arg Phe
 805 810 815
 His Val Ala Ser Ala Ala Val Val Pro Met Val Gln Leu Leu Glu Ser
 820 825 830
 Leu Pro Ala Phe Asp Gln His Thr Arg Asp Val Ala Gln Arg Ala Ala
 835 840 845
 Leu Pro Pro Pro Pro Pro Leu Ala Thr Ser Pro Gln Ala Ile Leu Leu
 850 855 860
 Arg Asp Leu Leu Gln Arg Gly Gln Pro Leu Asp Ala Pro Glu Asp Leu
 865 870 875 880
 Ala Ala Trp Leu Ser Val Leu Thr Asp Ala Ala Thr Gln Gly Leu Ile
 885 890 895
 Glu Arg Lys Pro Leu Glu Glu Leu Ala Arg Ser Ile His Gly Ile Asn
 900 905 910
 Asp Gln Gln Ala Arg Arg Ser Ser Gly Leu Ala Glu Leu Gln Arg Phe
 915 920 925
 Asp Ala Leu Asp Ala Ala Leu Ala Gln Gln Leu Asp Ser Asp Ala Ala
 930 935 940
 Phe Val Pro Ala Thr Gly Pro Ala Pro Tyr Val Asp Gly Gly Gly Leu

10

20

30

40

40

His Glu Ala Gly Phe Gly Gly Leu Leu His Ala Glu Gly Thr Ala Gly
 1265 1270 1275 1280
 Asp His Ser Pro Ser Gly Arg Ala Leu Gln Glu Leu Gly Lys Val Ile
 1285 1290 1295
 Gly Ala Thr Arg Arg Arg Ala Asp Glu Leu Glu Ala Ala Val Ala Asp
 1300 1305 1310
 Leu Thr Ala Lys Met Ala Ala Gln Arg Ala Arg Gly Ser Ser Glu Arg
 1315 1320 1325
 Trp Ala Ala Gly Val Glu Ala Ala Leu Asp Arg Val Glu Asn Arg Ala
 1330 1335 1340
 Glu Phe Asp Val Val Glu Leu Arg Arg Leu Gln Ala Leu Ala Gly Thr
 1345 1350 1355 1360
 His Gly Tyr Asn Pro Arg Asp Phe Arg Lys Arg Ala Glu Gln Ala Leu
 1365 1370 1375
 Ala Ala Asn Ala Glu Ala Val Thr Leu Ala Leu Asp Thr Ala Phe Ala
 1380 1385 1390
 Phe Asn Pro Tyr Thr Pro Glu Asn Gln Arg His Pro Met Leu Pro Pro
 1395 1400 1405
 Leu Ala Ala Ile His Arg Leu Gly Trp Ser Ala Ala Phe His Ala Ala
 1410 1415 1420
 Ala Glu Thr Tyr Ala Asp Met Phe Arg Val Asp Ala Glu Pro Leu Ala
 1425 1430 1435 1440
 Arg Leu Leu Arg Ile Ala Glu Gly Leu Leu Glu Met Ala Gln Ala Gly
 1445 1450 1455
 Asp Gly Phe Ile Asp Tyr His Glu Ala Val Gly Arg Leu Ala Asp Asp
 1460 1465 1470
 Met Thr Ser Val Pro Gly Leu Arg Arg Tyr Val Pro Phe Phe Gln His
 1475 1480 1485
 Gly Tyr Ala Asp Tyr Val Glu Leu Arg Asp Arg Leu Asp Ala Ile Arg
 1490 1495 1500
 Ala Asp Val His Arg Ala Leu Gly Gly Val Pro Leu Asp Leu Ala Ala
 1505 1510 1515 1520
 Ala Ala Glu Gln Ile Ser Ala Ala Arg Asn Asp Pro Glu Ala Thr Ala
 1525 1530 1535
 Glu Leu Val Arg Thr Gly Val Thr Leu Pro Cys Pro Ser Glu Asp Ala
 1540 1545 1550
 Leu Val Ala Cys Ala Ala Ala Leu Glu Arg Val Asp Gln Ser Pro Val
 1555 1560 1565

10

20

30

40

Lys Asn Thr Ala Tyr Ala Glu Tyr Val Ala Phe Val Thr Arg Gln Asp
 1570 1575 1580
 Thr Ala Glu Thr Lys Asp Ala Val Val Arg Ala Lys Gln Gln Arg Ala
 1585 1590 1595 1600
 Glu Ala Thr Glu Arg Val Met Ala Gly Leu Arg Glu Ala Leu Ala Ala
 1605 1610 1615
 Arg Glu Arg Arg Ala Gln Ile Glu Ala Glu Gly Leu Ala Asn Leu Lys
 1620 1625 1630
 Thr Met Leu Lys Val Val Ala Val Pro Ala Thr Val Ala Lys Thr Leu
 1635 1640 1645
 Asp Gln Ala Arg Ser Val Ala Glu Ile Ala Asp Gln Val Glu Val Leu
 1650 1655 1660
 Leu Asp Gln Thr Glu Lys Thr Arg Glu Leu Asp Val Pro Ala Val Ile
 1665 1670 1675 1680
 Trp Leu Glu His Ala Gln Arg Thr Phe Glu Thr His Pro Leu Ser Ala
 1685 1690 1695
 Ala Arg Gly Asp Gly Pro Gly Pro Leu Ala Arg His Ala Gly Arg Leu
 1700 1705 1710
 Gly Ala Leu Phe Asp Thr Arg Arg Arg Val Asp Ala Leu Arg Arg Ser
 1715 1720 1725
 Leu Glu Glu Ala Glu Ala Glu Trp Asp Glu Val Trp Gly Arg Phe Gly
 1730 1735 1740
 Arg Val Arg Gly Gly Ala Trp Lys Ser Pro Glu Gly Phe Arg Ala Met
 1745 1750 1755 1760
 His Glu Gln Leu Arg Ala Leu Gln Asp Thr Thr Asn Thr Val Ser Gly
 1765 1770 1775
 Leu Arg Ala Gln Pro Ala Tyr Glu Arg Leu Ser Ala Arg Tyr Gln Gly
 1780 1785 1790
 Val Leu Gly Ala Lys Gly Ala Glu Arg Ala Glu Ala Val Glu Glu Leu
 1795 1800 1805
 Gly Ala Arg Val Thr Lys His Thr Ala Leu Cys Ala Arg Leu Arg Asp
 1810 1815 1820
 Glu Val Val Arg Arg Val Pro Trp Glu Met Asn Phe Asp Ala Leu Gly
 1825 1830 1835 1840
 Gly Leu Leu Ala Glu Phe Asp Ala Ala Ala Asp Leu Ala Pro Trp
 1845 1850 1855
 Ala Val Glu Glu Phe Arg Gly Ala Arg Glu Leu Ile Gln Tyr Arg Met
 1860 1865 1870
 Gly Leu Tyr Ser Ala Tyr Ala Arg Ala Gly Gly Gln Thr Gly Ala Gly

10

20

30

40

1875	1880	1885
Ala Glu Ser Ala Pro Ala	Pro Leu Leu Val Asp	Leu Arg Ala Leu Asp
1890	1895	1900
Ala Arg Ala Arg Ala Ser	Ser Ser Pro Glu Gly His	Glu Val Asp Pro
1905	1910	1915
Gln Leu Leu Arg Arg Arg	Gly Glu Ala Tyr Leu Arg	Ala Gly Gly Asp
	1925	1930
Pro Gly Pro Leu Val Leu Arg	Glu Ala Val Ser Ala Leu Asp	Leu Pro
	1940	1945
Phe Ala Thr Ser Phe Leu Ala	Pro Asp Gly Thr Pro Leu Gln Tyr Ala	
1955	1960	1965
Leu Cys Phe Pro Ala Val Thr	Asp Lys Leu Gly Ala Leu Leu Met Arg	
1970	1975	1980
Pro Glu Ala Ala Cys Val Arg	Pro Pro Leu Pro Thr Asp Val Leu Glu	
1985	1990	1995
Ser Ala Pro Thr Val Thr Ala Met	Tyr Val Leu Thr Val Val Asn Arg	
	2005	2010
Leu Gln Leu Ala Leu Ser Asp	Ala Gln Ala Ala Asn Phe Gln Leu Phe	
	2020	2025
Gly Arg Phe Val Arg His Arg	Gln Ala Thr Trp Gly Ala Ser Met Asp	
	2035	2040
Ala Ala Ala Glu Leu Tyr Val	Ala Leu Val Ala Thr Thr Leu Thr Arg	
	2050	2055
Glu Phe Gly Cys Arg Trp Ala	Gln Leu Gly Trp Ala Ser Gly Ala Ala	
2065	2070	2075
Ala Pro Arg Pro Pro Pro Gly	Pro Arg Gly Ser Gln Arg His Cys Val	
	2085	2090
Ala Phe Asn Glu Asn Asp Val	Leu Val Ala Leu Val Ala Gly Val Pro	
	2100	2105
Glu His Ile Tyr Asn Phe Trp	Arg Leu Asp Leu Val Arg Gln His Glu	
	2115	2120
Tyr Met His Leu Thr Leu Glu	Arg Ala Phe Glu Asp Ala Ala Glu Ser	
	2130	2135
Met Leu Phe Val Gln Arg Leu	Thr Pro His Pro Asp Ala Arg Ile Arg	
2145	2150	2155
Val Leu Pro Thr Phe Leu Asp	Gly Gly Pro Pro Thr Arg Gly Leu Leu	
	2165	2170
Phe Gly Thr Arg Leu Ala Asp	Trp Arg Arg Gly Lys Leu Ser Glu Thr	
	2180	2185

10

20

30

40

Asp Pro Leu Ala Pro Trp Arg Ser Ala Leu Glu Leu Gly Thr Gln Arg
 2195 2200 2205
 Arg Asp Val Pro Ala Leu Gly Lys Leu Ser Pro Ala Gln Ala Leu Ala
 2210 2215 2220
 Ala Val Ser Val Leu Gly Arg Met Cys Leu Pro Ser Ala Ala Leu Ala
 2225 2230 2235 2240
 Ala Leu Trp Thr Cys Met Phe Pro Asp Asp Tyr Thr Glu Tyr Asp Ser
 2245 2250 2255
 Phe Asp Ala Leu Leu Ala Ala Arg Leu Glu Ser Gly Gln Thr Leu Gly
 2260 2265 2270
 Pro Ala Gly Gly Arg Glu Ala Ser Leu Pro Glu Ala Pro His Ala Leu
 2275 2280 2285
 Tyr Arg Pro Thr Gly Gln His Val Ala Val Leu Ala Ala Ala Thr His
 2290 2295 2300
 Arg Thr Pro Ala Ala Arg Val Thr Ala Met Asp Leu Val Leu Ala Ala
 2305 2310 2315 2320
 Val Leu Leu Gly Ala Pro Val Val Val Ala Leu Arg Asn Thr Thr Ala
 2325 2330 2335
 Phe Ser Arg Glu Ser Glu Leu Glu Leu Cys Leu Thr Leu Phe Asp Ser
 2340 2345 2350
 Arg Pro Gly Gly Pro Asp Ala Ala Leu Arg Asp Val Val Ser Ser Asp
 2355 2360 2365
 Ile Glu Thr Trp Ala Val Gly Leu Leu His Thr Asp Leu Asn Pro Ile
 2370 2375 2380
 Glu Asn Ala Cys Leu Ala Ala Gln Leu Pro Arg Leu Ser Ala Leu Ile
 2385 2390 2395 2400
 Ala Glu Arg Pro Leu Ala Asp Gly Pro Pro Cys Leu Val Leu Val Asp
 2405 2410 2415
 Ile Ser Met Thr Pro Val Ala Val Leu Trp Glu Ala Pro Glu Pro Pro
 2420 2425 2430
 Gly Pro Pro Asp Val Arg Phe Val Gly Ser Glu Ala Thr Glu Glu Leu
 2435 2440 2445
 Pro Phe Val Ala Thr Ala Gly Asp Val Leu Ala Ala Ser Ala Ala Asp
 2450 2455 2460
 Ala Asp Pro Phe Phe Ala Arg Ala Ile Leu Gly Arg Pro Phe Asp Ala
 2465 2470 2475 2480
 Ser Leu Leu Thr Gly Glu Leu Phe Pro Gly His Pro Val Tyr Gln Arg
 2485 2490 2495

10

20

30

40

Pro Leu Ala Asp Glu Ala Gly Pro Ser Ala Pro Thr Ala Ala Arg Asp
 2500 2505 2510
 Pro Arg Asp Leu Ala Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Pro Glu Asp Pro
 2515 2520 2525
 Ala Ala Pro Pro Ala Arg Gln Ala Asp Pro Gly Val Leu Ala Pro Thr
 2530 2535 2540
 Leu Leu Thr Asp Ala Thr Thr Gly Glu Pro Val Pro Pro Arg Met Trp
 2545 2550 2555 2560
 Ala Trp Ile His Gly Leu Glu Glu Leu Ala Ser Asp Asp Ala Gly Gly
 2565 2570 2575
 Pro Thr Pro Asn Pro Ala Pro Ala Leu Leu Pro Pro Pro Ala Thr Asp
 2580 2585 2590
 Gln Ser Val Pro Thr Ser Gln Tyr Ala Pro Arg Pro Ile Gly Pro Ala
 2595 2600 2605
 Ala Thr Ala Arg Glu Thr Arg Pro Ser Val Pro Pro Gln Gln Asn Thr
 2610 2615 2620
 Gly Arg Val Pro Val Ala Pro Arg Asp Asp Pro Arg Pro Ser Pro Pro
 2625 2630 2635 2640
 Thr Pro Ser Pro Pro Ala Asp Ala Ala Leu Pro Pro Pro Ala Phe Ser
 2645 2650 2655
 Gly Ser Ala Ala Ala Phe Ser Ala Ala Val Pro Arg Val Arg Arg Ser
 2660 2665 2670
 Arg Arg Thr Arg Ala Lys Ser Arg Ala Pro Arg Ala Ser Ala Pro Pro
 2675 2680 2685
 Glu Gly Trp Arg Pro Pro Ala Leu Pro Ala Pro Val Ala Pro Val Ala
 2690 2695 2700
 Ala Ser Ala Arg Pro Pro Asp Gln Pro Pro Thr Pro Glu Ser Ala Pro
 2705 2710 2715 2720
 Pro Ala Trp Val Ser Ala Leu Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ala Ser Ala
 2725 2730 2735
 Arg Gly Ala Phe Pro Ala Pro Thr Leu Ala Pro Ile Pro Pro Pro Pro
 2740 2745 2750
 Ala Glu Gly Ala Val Val Pro Gly Gly Asp Arg Arg Arg Gly Arg Arg
 2755 2760 2765
 Gln Thr Thr Ala Gly Pro Ser Pro Thr Pro Pro Arg Gly Pro Ala Ala
 2770 2775 2780
 Gly Pro Pro Arg Arg Leu Thr Arg Pro Ala Val Ala Ser Leu Ser Ala
 2785 2790 2795 2800
 Ser Leu Asn Ser Leu Pro Ser Pro Arg Asp Pro Ala Asp His Ala Ala

10

20

30

40

2805	2810	2815
Ala Val Ser Ala Ala Ala Ala Val Pro Pro Ser Pro Gly Leu Ala 2820 2825 2830		
Pro Pro Thr Ser Ala Val Gln Thr Ser Pro Pro Pro Leu Ala Pro Gly 2835 2840 2845		
Pro Val Ala Pro Ser Glu Pro Leu Cys Gly Trp Val Val Pro Gly Gly 2850 2855 2860		
Pro Val Ala Arg Arg Pro Pro Gln Ser Pro Ala Thr Lys Pro Ala 2865 2870 2875 2880		
Ala Arg Thr Arg Ile Arg Ala Arg Ser Val Pro Gln Pro Pro Leu Pro 2885 2890 2895		
Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln 2900 2905 2910		
Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro 2915 2920 2925		
Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro 2930 2935 2940		
Leu Pro Pro Val Thr Arg Thr Leu Thr Pro Gln Ser Arg Asp Ser Val 2945 2950 2955 2960		
Pro Thr Pro Glu Ser Pro Thr His Thr Asn Thr His Leu Pro Val Ser 2965 2970 2975		
Ala Val Thr Ser Trp Ala Ser Ser Leu Ala Leu His Val Asp Ser Ala 2980 2985 2990		
Pro Pro Pro Ala Ser Leu Leu Gln Thr Leu His Ile Ser Ser Asp Asp 2995 3000 3005		
Glu His Ser Asp Ala Asp Ser Leu Arg Phe Ser Asp Ser Asp Asp Thr 3010 3015 3020		
Glu Ala Leu Asp Pro Leu Pro Pro Glu Pro His Leu Pro Pro Ala Asp 3025 3030 3035 3040		
Glu Pro Pro Gly Pro Leu Ala Ala Asp His Leu Gln Ser Pro His Ser 3045 3050 3055		
Gln Phe Gly Pro Leu Pro Val Gln Ala Asn Ala Val Leu Ser Arg Arg 3060 3065 3070		
Tyr Val Arg Ser Thr Gly Arg Ser Ala Leu Ala Val Leu Ile Arg Ala 3075 3080 3085		
Cys Arg Arg Ile Gln Gln Gln Leu Gln Arg Thr Arg Arg Ala Leu Phe 3090 3095 3100		
Gln Arg Ser Asn Ala Val Leu Thr Ser Leu His His Val Arg Met Leu 3105 3110 3115 3120		

10

20

30

40

Leu Gly

<210> 202
 <211> 1114
 <212> PRT
 <213> HSV2

<400> 202

```

Met Ser Asp Ser Ala Leu Gln Val Pro Ala Pro Ala Gly Met Thr Pro
      5              10              15

Pro Ser Ala Pro Pro Pro Asn Gly Pro Leu Gln Val Leu Leu Gly Ser
      20              25              30

Leu Thr Asn Leu Arg Arg Pro Pro Ser Pro Ser Ser Glu Pro Ala Gly
      35              40              45

Ser Ala Asp Glu Pro Ala Phe Leu Ser Ala Ala Lys Leu His Ala Ala
      50              55              60

Thr Ala Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Val Gly Pro Ala Glu Ala
      65              70              75              80

Arg Ala Cys Trp His Pro Leu Leu Glu Gln Leu Cys Ala Leu His Arg
      85              90              95

Ala His Gly Leu Pro Glu Thr Ala Leu Leu Ala Glu Asn Leu Pro Gly
      100             105             110

Leu Leu Val His Arg Met Ala Val Ala Leu Pro Glu Thr Pro Glu Ala
      115             120             125

Ala Phe Arg Glu Met Asp Val Ile Lys Asp Thr Val Leu Ala Ile Thr
      130             135             140

Gly Ser Asp Thr Thr His Ala Leu Glu Ala Ala Gly Leu Arg Thr Thr
      145             150             155             160

Ala Ala Leu Gly Pro Val Arg Val Arg Gln Cys Ala Val Glu Trp Ile
      165             170             175

Asp Arg Trp Arg Thr Val Thr Gln Ser Cys Leu Ala Met Asn Pro Arg
      180             185             190

Thr Ser Leu Glu Ala Leu Gly Glu Met Ser Leu Lys Met Ser Pro Val
      195             200             205

Pro Leu Gly Gln Pro Gly Ala Asn Leu Thr Thr Pro Ala Tyr Ser Leu
      210             215             220

Leu Phe Pro Ser Pro Ile Val Gln Glu Gly Leu Arg Phe Leu Ala Leu
      225             230             235             240

Val Ser Asn Trp Val Thr Leu Phe Ser Ala His Leu Gln Arg Ile Asp
      245             250             255

```

10

20

30

40

Asp Ala Ala Leu Thr Pro Leu Thr Arg Ala Leu Phe Thr Leu Ala Leu
 260 265 270
 Val Asp Asp Tyr Leu Thr Thr Pro Asp Arg Gly Ala Val Val Pro Pro
 275 280 285
 Pro Leu Leu Ala Gln Phe Gln His Thr Val Arg Glu Ile Asp Pro Ala
 290 295 300
 Ile Met Ile Pro Pro Leu Glu Ala Thr Lys Met Val Arg Ser Arg Glu
 305 310 315 320
 Glu Val Arg Val Ser Thr Ala Leu Ser Arg Val Ser Pro Arg Ser Ala
 325 330 335
 Cys Ala Pro Pro Gly Thr Leu Met Ala Arg Val Arg Thr Asp Ala Ala
 340 345 350
 Val Phe Asp Pro Asp Val Pro Phe Leu Ser Ala Ser Ala Leu Ala Ile
 355 360 365
 Phe Arg Pro Ala Val Thr Gly Leu Leu Gln Leu Gly Glu Pro Pro Ser
 370 375 380
 Ala Gly Ala Gln Gln Arg Leu Leu Ala Leu Leu Gln Gln Thr Trp Ala
 385 390 395 400
 Leu Val Gln Asn Ser Asn Ser Pro Ser Val Val Ile Asn Thr Leu Thr
 405 410 415
 Asp Ala Gly Phe Thr Pro Ala His Cys Thr Gln Tyr Ile Ser Ala Leu
 420 425 430
 Glu Gly Phe Leu Val Ala Gly Val Pro Ala Arg Thr Pro Pro Gly His
 435 440 445
 Gly Leu Ser Glu Ile Gln Gln Leu Phe Gly Cys Ile Ala Leu Ala Gly
 450 455 460
 Ala Asn Val Phe Gly Leu Ala Arg Glu Tyr Gly His Tyr Ala Gly Tyr
 465 470 475 480
 Val Lys Thr Phe Arg Arg Ile Gln Gly Ala Ser Glu His Thr His Gly
 485 490 495
 Arg Leu Cys Glu Ala Val Gly Leu Ser Gly Gly Val Leu Ser Gln Thr
 500 505 510
 Leu Ala Arg Ile Met Gly Pro Ala Val Pro Thr Glu His Leu Ala Ser
 515 520 525
 Leu Arg Arg Thr Leu Val Gly Glu Phe Glu Thr Ala Glu Arg Arg Phe
 530 535 540
 Ser Ala Gly Gln Pro Ser Leu Leu Arg Glu Thr Ala Leu Ile Trp Leu
 545 550 555 560

10

20

30

40

Asp Val Tyr Gly Gln Thr His Trp Asp Leu Thr Pro Thr Thr Pro Ala
 565 570 575
 Thr Pro Leu Ser Ala Leu Leu Pro Val Gly Pro Pro Ser His Ala Pro
 580 585 590
 Ser Val His Leu Ala Ala Ala Thr Lys Ile Arg Phe Pro Ala Leu Glu
 595 600 605
 Gly Ile His Pro Asn Val Leu Ala Asp Pro Gly Phe Val Pro Tyr Val
 610 615 620
 Leu Ala Leu Val Val Gly Asp Ala Leu Arg Ala Thr Cys Asn Ala Ala
 625 630 635 640
 Tyr Leu Pro Arg Pro Ile Glu Phe Ala Leu Arg Val Leu Ala Trp Ala
 645 650 655
 Arg Asp Phe Gly Leu Gly Tyr Leu Pro Thr Val Glu Gly His Arg Thr
 660 665 670
 Lys Leu Gly Ala Leu Ile Thr Leu Leu Glu Pro Ala Thr Arg Ala Gly
 675 680 685
 Val Gly Pro Thr Met Gln Met Ala Asp Asn Ile Glu Gln Leu Leu Arg
 690 695 700
 Glu Leu Tyr Val Ile Ala Arg Gly Ala Val Glu Gln Leu Arg Pro Ala
 705 710 715 720
 Val Gln Leu Pro Pro Pro Gln Pro Pro Glu Val Gly Ser Ser Leu Leu
 725 730 735
 Leu Ile Ser Met Tyr Ala Leu Ala Ala Arg Gly Val Leu Gln Glu Leu
 740 745 750
 Ala Glu Arg Ala Asp Pro Leu Val Arg Gln Leu Glu Asp Ala Ile Val
 755 760 765
 Leu Leu Arg Leu His Met Arg Thr Leu Ala Ala Phe Phe Glu Cys Arg
 770 775 780
 Phe Glu Ser Asp Gly His Arg Leu Tyr Ala Val Val Ala Asp Ala His
 785 790 795 800
 Glu Arg Leu Gly Pro Trp Arg Pro Glu Ala Met Gly Asp Ala Val Ser
 805 810 815
 Gln Tyr Cys Gly Met Tyr His Asp Ala Lys Arg Ala Leu Val Ala Ser
 820 825 830
 Leu Ala Gly Leu Arg Ser Val Val Thr Glu Thr Thr Ala His Leu Gly
 835 840 845
 Val Cys Asp Glu Leu Ala Ala Gln Val Ser His Glu Gly Asn Val Leu
 850 855 860
 Ala Val Val Arg Arg Glu Ile His Gly Phe Leu Ala Ile Val Ser Gly

10

20

30

40

865 870 875 880
 Ile His Ala Arg Ala Ser Lys Leu Met Ser Gly Asp Gln Val Pro Gly
 885 890 895
 Phe Cys Tyr Met Ser Gln Phe Leu Ala Arg Trp Arg Arg Leu Ser Ala
 900 905 910
 Gly Tyr Gln Ala Ala Arg Ala Ala Thr Gly Pro Glu Arg Val Ala Glu
 915 920 925
 Phe Val Gln Glu Leu His Asp Thr Trp Lys Gly Leu Gln Thr Glu Arg
 930 935 940
 Ala Leu Val Val Ala Arg Phe Ala Ser Ser Ala Asp Gln Arg Thr Ala
 945 950 955 960
 Ala Ile Gln Glu Val Met Ala His Ala Thr Glu Asp Ala Pro Pro Ser
 965 970 975
 Pro Ala Ala Asp Leu Val Val Leu Thr Asn Arg His Asp Leu Gly Ala
 980 985 990
 Trp Gly Asp Tyr Ser Leu Gly Pro Leu Gly Gln Pro Thr Val Val Pro
 995 1000 1005
 Asp Ser Val Asp Leu Ser Pro Gln Gly Leu Ala Ala Thr Leu Ser Met
 1010 1015 1020
 Asp Trp Leu Leu Ile Asn Glu Leu Leu Gln Val Thr Asp Gly Val Phe
 1025 1030 1035 1040
 Arg Ala Ser Ala Phe Arg Pro Ser Ala Gly Pro Gly Ala Pro Gly Asp
 1045 1050 1055
 Leu Glu Ala Gln Asp Ala Gly Gly Ser Thr Pro Glu Pro Thr Thr Pro
 1060 1065 1070
 Gly Pro Gln Asp Thr Gln Ala Arg Ala Pro Ser Thr Arg Pro Ala Gly
 1075 1080 1085
 Arg Glu Thr Val Pro Trp Pro Asn Thr Pro Val Glu Asp Asp Glu Met
 1090 1095 1100
 Thr Pro Gln Glu Thr Pro Pro Val His Pro
 1105 1110

 <210> 203
 <211> 1142
 <212> PRT
 <213> HSV2

 <400> 203
 Met Ala Asn Arg Pro Ala Ala Ser Ala Leu Ala Gly Ala Arg Ser Pro
 5 10 15
 Ser Glu Arg Gln Glu Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Pro Pro Gly Gly

10

20

30

40

20										25										30																																		
Asp	His	Val	Phe	Cys	Arg	Lys	Val	Ser	Gly	Val	Met	Val	Leu	Ser	Ser																																							
		35																																																				
Asp	Pro	Pro	Gly	Pro	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ile	Ser	Asp	Ser	Ser	Phe	Val																																							
		50																																																				
Gln	Cys	Gly	Ser	Asn	Cys	Ser	Met	Ile	Ile	Asp	Gly	Asp	Val	Ala	Arg																																							
		65																																																				
Gly	His	Leu	Arg	Asp	Leu	Glu	Gly	Ala	Thr	Ser	Thr	Gly	Ala	Phe	Val																																							
Ala	Ile	Ser	Asn	Val	Ala	Ala	Gly	Gly	Asp	Gly	Arg	Thr	Ala	Val	Val																																							
Ala	Leu	Gly	Gly	Thr	Ser	Gly	Pro	Ser	Ala	Thr	Thr	Ser	Val	Gly	Thr																																							
Gln	Thr	Ser	Gly	Glu	Phe	Leu	His	Gly	Asn	Pro	Arg	Thr	Pro	Glu	Pro																																							
Gln	Gly	Pro	Gln	Ala	Val	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Phe	Pro	Trp																																							
Gly	His	Glu	Cys	Cys	Ala	Arg	Arg	Asp	Ala	Arg	Gly	Gly	Ala	Glu	Lys																																							
Asp	Val	Gly	Ala	Ala	Glu	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Pro	Ser	Ser	Asp	Ser																																							
Glu	Thr	Glu	Asp	Ser	Asp	Ser	Ser	Asp	Glu	Asp	Thr	Gly	Ser	Glu	Thr																																							
Leu	Ser	Arg	Ser	Ser	Ser	Ile	Trp	Ala	Ala	Gly	Ala	Thr	Asp	Asp	Asp																																							
Asp	Ser	Asp	Ser	Asp	Ser	Arg	Ser	Asp	Asp	Ser	Val	Gln	Pro	Asp	Val																																							
Val	Val	Arg	Arg	Arg	Trp	Ser	Asp	Gly	Pro	Ala	Pro	Val	Ala	Phe	Pro																																							
Lys	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Asp	Ser	Pro	Gly	Asn	Pro	Gly	Leu	Gly	Ala																																							
Gly	Thr	Gly	Pro	Gly	Ser	Ala	Thr	Asp	Pro	Arg	Ala	Ser	Ala	Asp	Ser																																							
Asp	Ser	Ala	Ala	His	Ala	Ala	Ala	Pro	Gln	Ala	Asp	Val	Ala	Pro	Val																																							
Leu	Asp	Ser	Gln	Pro	Thr	Val	Gly	Thr	Asp	Pro	Gly	Tyr	Pro	Val	Pro																																							
Leu	Glu	Leu	Thr	Pro	Glu	Asn	Ala	Glu	Ala	Val	Ala	Arg	Phe	Leu	Gly																																							

10

20

30

40

Asp Ala Val Asp Arg Glu Pro Ala Leu Met Leu Glu Tyr Phe Cys Arg
 340 345 350
 Cys Ala Arg Glu Glu Ser Lys Arg Val Pro Pro Arg Thr Phe Gly Ser
 355 360 365
 Ala Pro Arg Leu Thr Glu Asp Asp Phe Gly Leu Leu Asn Tyr Ala Leu
 370 375 380
 Ala Glu Met Arg Arg Leu Cys Leu Asp Leu Pro Pro Val Pro Pro Asn
 385 390 395 400
 Ala Tyr Thr Pro Tyr His Leu Arg Glu Tyr Ala Thr Arg Leu Val Asn
 405 410 415
 Gly Phe Lys Pro Leu Val Arg Arg Ser Ala Arg Leu Tyr Arg Ile Leu
 420 425 430
 Gly Val Leu Val His Leu Arg Ile Arg Thr Arg Glu Ala Ser Phe Glu
 435 440 445
 Glu Trp Met Arg Ser Lys Glu Val Asp Leu Asp Phe Gly Leu Thr Glu
 450 455 460
 Arg Leu Arg Glu His Glu Ala Gln Leu Met Ile Leu Ala Gln Ala Leu
 465 470 475 480
 Asn Pro Tyr Asp Cys Leu Ile His Ser Thr Pro Asn Thr Leu Val Glu
 485 490 495
 Arg Gly Leu Gln Ser Ala Leu Lys Tyr Glu Glu Phe Tyr Leu Lys Arg
 500 505 510
 Phe Gly Gly His Tyr Met Glu Ser Val Phe Gln Met Tyr Thr Arg Ile
 515 520 525
 Ala Gly Phe Leu Ala Cys Arg Ala Thr Arg Gly Met Arg His Ile Ala
 530 535 540
 Leu Gly Arg Gln Gly Ser Trp Trp Glu Met Phe Lys Phe Phe Phe His
 545 550 555 560
 Arg Leu Tyr Asp His Gln Ile Val Pro Ser Thr Pro Ala Met Leu Asn
 565 570 575
 Leu Gly Thr Arg Asn Tyr Tyr Thr Ser Ser Cys Tyr Leu Val Asn Pro
 580 585 590
 Gln Ala Thr Thr Asn Gln Ala Thr Leu Arg Ala Ile Thr Gly Asn Val
 595 600 605
 Ser Ala Ile Leu Ala Arg Asn Gly Gly Ile Gly Leu Cys Met Gln Ala
 610 615 620
 Phe Asn Asp Ala Ser Pro Gly Thr Ala Ser Ile Met Pro Ala Leu Lys
 625 630 635 640

10

20

30

40

Val Leu Asp Ser Leu Val Ala Ala His Asn Lys Gln Ser Thr Arg Pro
 645 650 655
 Thr Gly Ala Cys Val Tyr Leu Glu Pro Trp His Ser Asp Val Arg Ala
 660 665 670
 Val Leu Arg Met Lys Gly Val Leu Ala Gly Glu Glu Ala Gln Arg Cys
 675 680 685
 Asp Asn Ile Phe Ser Ala Leu Trp Met Pro Asp Leu Phe Phe Lys Arg
 690 695 700
 Leu Ile Arg His Leu Asp Gly Glu Lys Asn Val Thr Trp Ser Leu Phe
 705 710 715 720
 Asp Arg Asp Thr Ser Met Ser Leu Ala Asp Phe His Gly Glu Glu Phe
 725 730 735
 Glu Lys Leu Tyr Glu His Leu Glu Ala Met Gly Phe Gly Glu Thr Ile
 740 745 750
 Pro Ile Gln Asp Leu Ala Tyr Ala Ile Val Arg Ser Ala Ala Thr Thr
 755 760 765
 Gly Ser Pro Phe Ile Met Phe Lys Asp Ala Val Asn Arg His Tyr Ile
 770 775 780
 Tyr Asp Thr Gln Gly Ala Ala Ile Ala Gly Ser Asn Leu Cys Thr Glu
 785 790 795 800
 Ile Val His Pro Ala Ser Lys Arg Ser Ser Gly Val Cys Asn Leu Gly
 805 810 815
 Ser Val Asn Leu Ala Arg Cys Val Ser Arg Gln Thr Phe Asp Phe Gly
 820 825 830
 Arg Leu Arg Asp Ala Val Gln Ala Cys Val Leu Met Val Asn Ile Met
 835 840 845
 Ile Asp Ser Thr Leu Gln Pro Thr Pro Gln Cys Thr Arg Gly Asn Asp
 850 855 860
 Asn Leu Arg Ser Met Gly Ile Gly Met Gln Gly Leu His Thr Ala Cys
 865 870 875 880
 Leu Lys Met Gly Leu Asp Leu Glu Ser Ala Glu Phe Arg Asp Leu Asn
 885 890 895
 Thr His Ile Ala Glu Val Met Leu Leu Ala Ala Met Lys Thr Ser Asn
 900 905 910
 Ala Leu Cys Val Arg Gly Ala Arg Pro Phe Ser His Phe Lys Arg Ser
 915 920 925
 Met Tyr Arg Ala Gly Arg Phe His Trp Glu Arg Phe Ser Asn Ala Ser
 930 935 940
 Pro Arg Tyr Glu Gly Glu Trp Glu Met Leu Arg Gln Ser Met Met Lys

10

20

30

40

945 950 955 960
 His Gly Leu Arg Asn Ser Gln Phe Ile Ala Leu Met Pro Thr Ala Ala
 965 970 975
 Ser Ala Gln Ile Ser Asp Val Ser Glu Gly Phe Ala Pro Leu Phe Thr
 980 985 990
 Asn Leu Phe Ser Lys Val Thr Arg Asp Gly Glu Thr Leu Arg Pro Asn
 995 1000 1005
 Thr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Glu Arg Thr Phe Gly Gly Lys Arg Leu
 1010 1015 1020
 Leu Asp Ala Met Asp Gly Leu Glu Ala Lys Gln Trp Ser Val Ala Gln
 1025 1030 1035 1040
 Ala Leu Pro Cys Leu Asp Pro Ala His Pro Leu Arg Arg Phe Lys Thr
 1045 1050 1055
 Ala Phe Asp Tyr Asp Gln Glu Leu Leu Ile Asp Leu Cys Ala Asp Arg
 1060 1065 1070
 Ala Pro Tyr Val Asp His Ser Gln Ser Met Thr Leu Tyr Val Thr Glu
 1075 1080 1085
 Lys Ala Asp Gly Thr Leu Pro Ala Ser Thr Leu Val Arg Leu Leu Val
 1090 1095 1100
 His Ala Tyr Lys Arg Gly Leu Lys Thr Gly Met Tyr Tyr Cys Lys Val
 1105 1110 1115 1120
 Arg Lys Ala Thr Asn Ser Gly Val Phe Ala Gly Asp Asp Asn Ile Val
 1125 1130 1135
 Cys Thr Ser Cys Ala Leu
 1140

 <210> 204
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> HSV2

 <400> 204
 Met Gly Leu Phe Gly Met Met Lys Phe Ala Gln Thr His His Leu Val
 5 10 15
 Lys Arg Arg Gly Leu Arg Ala Pro Glu Gly Tyr Phe Thr Pro Ile Ala
 20 25 30
 Val Asp Leu Trp Asn Val Met Tyr Thr Leu Val Val Lys Tyr Gln Arg
 35 40 45
 Arg Tyr Pro Ser Tyr Asp Arg Glu Ala Ile Thr Leu His Cys Leu Cys
 50 55 60
 Ser Met Leu Arg Val Phe Thr Gln Lys Ser Leu Phe Pro Ile Phe Val

10

20

30

40

65		70		75		80
Thr Asp Arg Gly Val Glu Cys Thr Glu Pro Val Val Phe Gly Ala Lys						
	85			90		95
Ala Ile Leu Ala Arg Thr Thr Ala Gln Cys Arg Thr Asp Glu Glu Ala						
	100		105		110	
Ser Asp Val Asp Ala Ser Pro Pro Pro Ser Pro Ile Thr Asp Ser Arg						
	115		120		125	
Pro Ser Phe Ala Phe Ser Asn Met Arg Arg Arg Gly His Ala Phe Ala						
	130		135		140	
Pro Gly Asp Arg Gly Thr Arg Ala Ala Gly Pro Gly Pro Ala Ala Pro						
145		150		155		160
Ser Gly Ala Pro Ser Lys Pro Ala Leu Arg Leu Ala His Leu Phe Cys						
	165		170			175
Ile Arg Val Leu Arg Ala Leu Gly Tyr Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gln						
	180		185		190	
Leu Glu Ala Asp Asp Ala Cys Ala Asn Leu Tyr His Thr Asn Thr Val						
	195		200		205	
Ala Tyr Val His Thr Thr Asp Thr Asp Leu Leu Leu Met Gly Cys Asp						
	210		215		220	
Ile Val Leu Asp Ile Ser Thr Gly Tyr Ile Pro Thr Ile His Cys Arg						
225		230		235		240
Asp Leu Leu Gln Tyr Phe Lys Met Ser Tyr Pro Gln Phe Leu Ala Leu						
	245		250			255
Phe Val Arg Cys His Thr Asp Leu His Pro Asn Asn Thr Tyr Ala Ser						
	260		265		270	
Val Glu Asp Val Leu Arg Glu Cys His Trp Thr Ala Pro Ser Arg Ser						
	275		280		285	
Gln Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg Glu Arg Ala Asn Ser Arg Ser Leu						
	290		295		300	
Glu Ser Met Pro Thr Leu Thr Ala Ala Pro Val Gly Leu Glu Thr Arg						
305		310		315		320
Ile Ser Trp Thr Glu Ile Leu Ala Gln Gln Ile Ala Gly Glu Asp Asp						
	325		330			335
Tyr Glu Glu Asp Pro Pro Leu Gln Pro Pro Asp Val Ala Gly Gly Pro						
	340		345		350	
Arg Asp Gly Ala Arg Ser Ser Ser Ser Glu Ile Leu Thr Pro Pro Glu						
	355		360		365	
Leu Val Gln Val Pro Asn Ala Gln Arg Val Ala Glu His Arg Gly Tyr						
	370		375		380	

10

20

30

40

Val Ala Gly Arg Arg Arg His Val Ile His Asp Ala Pro Glu Ala Leu
 385 390 395 400
 Asp Trp Leu Pro Asp Pro Met Thr Ile Ala Glu Leu Val Glu His Arg
 405 410 415
 Tyr Val Lys Tyr Val Ile Ser Leu Ile Ser Pro Lys Glu Arg Gly Pro
 420 425 430
 Trp Thr Leu Leu Lys Arg Leu Pro Ile Tyr Gln Asp Leu Arg Asp Glu
 435 440 445
 Asp Leu Ala Arg Ser Ile Val Thr Arg His Ile Thr Ala Pro Asp Ile
 450 455 460
 Ala Asp Arg Phe Leu Ala Gln Leu Trp Ala His Ala Pro Pro Pro Ala
 465 470 475 480
 Phe Tyr Lys Asp Val Leu Ala Lys Phe Trp Asp Glu
 485 490

<210> 205
 <211> 490
 <212> PRT
 <213> HSV2

<400> 205
 Met Asp Leu Leu Val Asp Asp Leu Phe Ala Asp Ala Asp Gly Val Ser
 5 10 15
 Pro Pro Pro Pro Arg Pro Ala Gly Gly Pro Lys Asn Thr Pro Ala Ala
 20 25 30
 Pro Pro Leu Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ser Gln Ala Gln Leu Met Pro
 35 40 45
 Ser Pro Pro Met Pro Val Pro Pro Ala Ala Leu Phe Asn Arg Leu Leu
 50 55 60
 Asp Asp Leu Gly Phe Ser Ala Gly Pro Ala Leu Cys Thr Met Leu Asp
 65 70 75 80
 Thr Trp Asn Glu Asp Leu Phe Ser Gly Phe Pro Thr Asn Ala Asp Met
 85 90 95
 Tyr Arg Glu Cys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Pro Ser Asp Val Ile Asp
 100 105 110
 Trp Gly Asp Ala His Val Pro Glu Arg Ser Pro Ile Asp Ile Arg Ala
 115 120 125
 His Gly Asp Val Ala Phe Pro Thr Leu Pro Ala Thr Arg Asp Glu Leu
 130 135 140
 Pro Ser Tyr Tyr Glu Ala Met Ala Gln Phe Phe Arg Gly Glu Leu Arg
 145 150 155 160

10

20

30

40

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

Leu Tyr Arg Tyr Leu Arg Ala Ser Val Arg Gln Leu His Arg Gln Ala
180 185 190

His Met Arg Gly Arg Asn Arg Asp Leu Arg Glu Met Leu Arg Thr Thr
195 200 205

Ile Ala Asp Arg Tyr Tyr Arg Glu Thr Ala Arg Leu Ala Arg Val Leu
210 215 220

Phe Leu His Leu Tyr Leu Phe Leu Ser Arg Glu Ile Leu Trp Ala Ala
225 230 235 240

Tyr Ala Glu Gln Met Met Arg Pro Asp Leu Phe Asp Gly Leu Cys Cys
245 250 255

Asp Leu Glu Ser Trp Arg Gln Leu Ala Cys Leu Phe Gln Pro Leu Met
260 265 270

Phe Ile Asn Gly Ser Leu Thr Val Arg Gly Val Pro Val Glu Ala Arg
275 280 285

Arg Leu Arg Glu Leu Asn His Ile Arg Glu His Leu Asn Leu Pro Leu
290 295 300

Val Arg Ser Ala Ala Ala Glu Glu Pro Gly Ala Pro Leu Thr Thr Pro
305 310 315 320

Pro Val Leu Gln Gly Asn Gln Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Phe Met Leu
325 330 335

Leu Ile Arg Ala Lys Leu Asp Ser Tyr Ser Ser Val Ala Thr Ser Glu
340 345 350

Gly Glu Ser Val Met Arg Glu His Ala Tyr Ser Arg Gly Arg Thr Arg
355 360 365

Asn Asn Tyr Gly Ser Thr Ile Glu Gly Leu Leu Asp Leu Pro Asp Asp
370 375 380

Asp Asp Ala Pro Ala Glu Ala Gly Leu Val Ala Pro Arg Met Ser Phe
385 390 395 400

Leu Ser Ala Gly Gln Arg Pro Arg Arg Leu Ser Thr Thr Ala Pro Ile
405 410 415

Thr Asp Val Ser Leu Gly Asp Glu Leu Arg Leu Asp Gly Glu Glu Val
420 425 430

Asp Met Thr Pro Ala Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Glu Met Leu
435 440 445

Gly Asp Val Glu Ser Pro Ser Pro Gly Met Thr His Asp Pro Val Ser
450 455 460

10

20

30

40

Tyr Gly Ala Leu Asp Val Asp Asp Phe Glu Phe Glu Gln Met Phe Thr
 465 470 475 480

Asp Ala Met Gly Ile Asp Asp Phe Gly Gly
 485 490

<210> 206
 <211> 1443
 <212> DNA
 <213> HSV-2

10

<400> 206
 cccggccctg gggggccaaact acttctctctc catccgccag cccgtgggtg agcacgcccg 60
 cgagagcgcg gcgggggaga acgcgctgac ctacgcgctc atggcggggt acttcaagat 120
 gagccccgtg gccctgtatc accagctcaa gacgggcctc caccgccggg tcgggttcac 180
 cgtcgtgcgg caggaccgct tcgtgaccga gaacgtgctg ttttcgagc gcgcgtcgga 240
 ggcgacttt ctgggccagc tccaggtggc ccgccacgaa acgggcgggg gggtcagctt 300
 cacgctcacc cagccgcgcg gaaacgtgga cctgggtgtg ggctacaccg ccgtcgcggc 360
 cacggccacc gtcggcaacc ccgttacgga catgggcaac ctccccaaa acttttacct 420
 cggccgcggg gcccccgcgc tgctagacaa cgcggccgcc gtgtacctgc gcaacgcggt 480
 cgtggcgggg aaccggctgg ggccggccca gccctcccg gtctttggct gcgccagggt 540
 gccgcggcgc gccggcatgg accacgggca ggatgcggtg tgtgagttca tcgccacccc 600
 cgtggccacg gacatcaact actttcgccg gccctgcaac ccgcggggac gcgcggcccg 660
 cggcgtgtac gcgggggaca aggaggggga cgtcatagcc ctcatgtacg accacggcca 720
 gagcgacccg gcgcggccct tcgcggccac ggccaaccog tgggcgtcgc agcggttctc 780
 gtacggggac ctgctgtaca acggggccta tcacctcaac ggggcctcgc ccgtcctcag 840
 cccctgcttc aagttcttca ccgcggccga catcacggcc aaacatcgct gcctggagcg 900
 tcttatcgtg gaaacgggat cggcgttatc cacggccacc gctgccagcg acgtgcagtt 960
 taagcgcccg ccggggtgcc gcgagctcgt ggaagaccog tgcggcctgt ttcagggaagc 1020
 ctaccogata acctgcgcca gcgacccgc cctgctacgc agcgcccgcg atggggagcg 1080
 ccacgcgcga gagaccact ttacgcagta tctcatctac gacgcctccc cgctaaaggg 1140
 cctgtctctg taaaaattggc ttcttcttcc ccagctttcc ctccacccgc ccgtcttttt 1200
 tttttttttt ttttttctgt ttggggcatt ggggtttgatt ttccgacgtt gcttttaccc 1260
 acacacaccc cctgtccccc ccccccgggg ggggcttgga ctgggagccg cgattccgag 1320
 ggcaggtccc aataaaaccc agacccgagc tccgggggac tgattcttac ctggggctcc 1380
 tgcgcacgac agacctcccc gtgcgtgctg ctgagccctg ccccgcccc tctcccacac 1440
 ggt 1443

20

<210> 207
 <211> 1313
 <212> DNA
 <213> HSV-2

30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> 338
 <223> n = A,T,C or G

<400> 207
 gcgaacaat ccgtgatcat ggcgccgggc cgcgagacac cggaaacgcg ggggtcggga 60
 gggccggaaa gcgcaacgca accgggacga tgacgaaaca gagatggggg gcaccgaccg 120
 tgtgggagag gggcggggc agggctcagc agcacgcacg gggaggtctg tcgtgcgcag 180
 gagccccagg taagaatcag tccccggag ctccgggtctg ggttttattg ggacctgcc 240
 tcggaatcgc ggctccagc ccaagccccc ccgggggggc ggggacaggg ggtgtgtgtg 300
 ggtaaaaaga acgtcggaaa atcaaaccca atgcccnaa cagaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

40

```

aaaaaagacg ggcgggtgga gggaaagctg gggaagaaga agccaatttt acagagacag 420
gcccttttagc ggggagggcgt cgtagatgag atactgcgta aagtgggtot ctgcgcgctg 480
ggcctcccca tcgcggggcgc tgcgtagcag ggcggggctcg ctggcgccagg tgatcgggta 540
ggcttcctga aacaggccgc acgggtcttc cacgagctcg cggcaccocg gcgggcgctt 600
aaactgcacg tcgctggcag cgttggccgt ggataccgcc gatcccgttt ccacgataag 660
acgctccagg cagcgatgtt tggccgtgat gtcggcccgcg gtgaagaact tgaagcaggg 720
gctgaggacg ggcgagggccc cgttgagggtg ataggccccc ttgtacagca ggtccccgta 780
cgagaaccgc tgcgacggccc acgggttggc cgtggcccgcg aaggggcccg ccgggtcgct 840
ctggccgctg tcgtacatga ggcctatgac gtcccccctc ttgtcccccg cgtacacgcc 900
gcgggcccgc cgtccccgcg ggttgccagg ccggcgaaag tagttgatgt ccgtggccac 960
gggggtggcg atgaactcac aacggcatc ctgcccgtgg tccatgcggg cgcgcgcggg 1020
cacctggcg cagccaaaaga ccgggagggg ctgggcccgc ccacgcccgt ttcccgcac 1080
gacgcgcttg cgcaggtaca cggcgccgc gttgtctagc agcggggggg ccccgcgccc 1140
gaggtaaaag ttttggggga ggttgcccat gtccgtaacg gggttgcgga cggtgccgt 1200
ggccgcgacg gcggtgtagc ccacaccag gtccacgttt ccgcgcgctt gggtgagcgt 1260
gaagctgacc cccccgccg tttcgtggcg ggccacotgg agctggcca gaa 1313

```

<210> 208
 <211> 1251
 <212> DNA
 <213> HSV-2

```

<400> 208
ggaggcgtcg tagatgagat actgcgtaaa gtgggtctct cgcgcgtggg cctcccatc 60
gcgggcgctg cgtagcaggg cggggtcgct ggcgcagggt atcgggtagg ctctcgtaaa 120
caggccgcac ggttcttcca ctagctcgcg gcaccccgcc gggcgcttaa actgcacgtc 180
gctggcagcg gtggccgttg ataccgcga tccggtttcc acgataagac gctccaggca 240
gcgatgtttg gccgtgatgt cggcgcgctt gaagaacttg aagcaggggc tgaggacggg 300
cgaggccccc ttgaggtgat agggcccggt gtacagcagg tcccgtacg agaaccgctg 360
cgacgcccac ggtttggccg tggccgcgaa gggccgcgdc gggtcgctct ggccgtggtc 420
gtacatgagg gctatgacgt cccctctctt gtcccccgcg tacacgcgcg cggccgcgcg 480
tcccgcggg ttgcagggcc ggcgaaagta gttgatgtcc gtggccacgg ggttgccgat 540
gaactcacac acggcatcct gccgtggtc catgccggcg cgcgcggcca cctgggcgca 600
gocaaagacc gggaggggct gggccggccc cagccggttt ccgcacacga ccgcgttgcg 660
caggtacacg gcggccgctg tctctagcag cgggggggccc ccgcgcgcca ggtaaaagtt 720
ttgggggaggt ttgcccattg ccgtaacggg gttgcggacg gtggccgtgg ccgcgacggc 780
ggtgtagccc acacccaggt ccacgtttcc gcgcggctgg gtgagcgtga agctgacccc 840
ccgcgccgtt tcgtggcggg ccacctggag ctggcccaga aagtacgcct ccgacgcgcg 900
ctcgaaaaac agcacgttct cgtcacgaa gcggtcctgc cgcacgacgg tgaaccggaa 960
cccggggtgg agggccgtct tgagctggtg atacagggcc acggggctca tottgaaagta 1020
cccgcctatg agcgcgtagg tcagcgcgtt ctcccgcgcc gcgctctcgc gggcgtgctg 1080
caccacgggc ttggcggttg aggagaagta gttggcccc agggccgggg ggaccagggg 1140
gacgtggcgc gccaggtcgc gcagggccgg ggggaagttg ggcgcgttgg ccacgtgggtc 1200
ggcgcccgca aacagcgcgt ggacgggcag gacgtagaag tattcgccat t 1251

```

<210> 209
 <211> 881
 <212> DNA
 <213> HSV-2

```

<400> 209
ttctgggcca gctccagggt gcccgccacg aaacggggcg gggggtcagc ttacagctca 60
cccagccgcg cggaaaacgt gacctgggtg tgggtacac cgcgctcgcg gccacggcca 120
ccgtccgcaa ccccgttacg gacatgggca acctcccaca aaacttttac ctgcgcccgc 180
gggccccccc gctgctagac aacggggccg ccgtgtacct gcgcaacgcg gtcgtggcgg 240
gaaacccggt ggggcccggc cagcccctcc cggcttttgg ctgcgcccag gtgcgcggcg 300
gcgcgggcat ggaccacggg caggatgcgc tgtgtgagtt catcgccacc cccgtggcca 360
cggacatcaa ctactttcgc cgccctgca acctgcgggg acgcgcggcc ggcggcgtgt 420

```

10

20

30

40

```

acgcgggggga caaggaggggg gacgtcatag ccctcatgta cgaaccacggc cagagcgacc 480
cggcgcgggcc cttcgcgggcc acggccaacc cgtggggcgtc gcagcggttc tegtacgggg 540
acctgtctgta caacgggggccc tatcacctca acgggggectc gcccgctcctc agccctctgct 600
tcaagttcttt caccgcgggccc gacatcacgg ccaaacatcg ctgcctggag cgtctttatcg 660
tggaaacggg atcggcggtta tcaacggcca ccgttgccag cgacgtgcag tttaaagccc 720
cgccgggggtg ccgcgagctc gtggaagacc cgtgcggcct gtttcaggaa gctaccoga 780
tcacctgcgc cagcgacccc gccctgctac gcagcgccc cgatggggag gccacgcgc 840
gagagaccca ctttacgcag tatctcatct acgacgectc c 881

```

<210> 210
 <211> 4125
 <212> DNA
 <213> HSV-2

10

```

<400> 210
atggccgctc ctgcccgcga cccccgggt tacgggtacg ccgcggccat cctgcccacc 60
ggctccatcc tgagtacgat cgaggtggcg tcccacggca gactctttga ttttttcgcc 120
gccgtgcgct ccgacgaaaa cagcctgtat gacgtagagt ttgacgccct gctgggggtcc 180
tactgcaaca cctgtctgct cgtgcgcttt ctggagctcg gccctgcccgt ggcgctcgctg 240
tgcaccaagt tcccgagct ggcttacatg aacgaagggc gtgtgcagtt cgaggtccac 300
cagccccca tgccccgcga cggcccgacc cccgtogagc agcccggtgca taattacatg 360
acgaaggtca tcgaccgcgc ggccctgaac gccgccttca gccctggccac cgaggccatt 420
gccctgctca cgggggaggc cctggacggg acgggcatta gccctgcacg ccagctgcgc 480
gccatccagc agctcgcgcg caacgtccag gccgtcctgg gggcgtttga gcgcggcacg 540
gccgaccaga tgcctgcacgt gctgttgag aaggcgccct ccctggccct gctgttgccc 600
atgcaacgat atctcgacaa cgggcgcctg gcgaccaggg ttgcccgggc gacctgtgct 660
gccgagctga agcggagctt ttgcgacaag agcttcttcc tgggcaaggc gggccatgcg 720
cgcgaggcca tcgagccctg gctcgtggac ctgaccacgg cgacgcagcc gtcctgtggc 780
gtgccccgc tgacgcacgc cgacacgcgc gggcgcccg tcgacggggg gctgtgtcac 840
accgcgccca tcaaacagcg cctcctgcag tcttctctga aggtggagga caaccaggcc 900
gacgtgccgg tgacctacgg cgagatggtc ttgaacgggg ccaacctcgt caccgcgctg 960
gtgatgggca aggcctgctg gacgtgggac gacgtgggac gccacctgct ggatatgcag 1020
gaggagcaac tcgaggcgaa cggggagacg ctggatgaac tcgaaagcgc ccccacagca 1080
acgcgcgtgc gcgcggtct ggtggccata ggacacaggc tggctcttct ggaggccctg 1140
gagagacgca tctacgcgcg caccacagtg ccttaccccc tgggtgggcg catggacctg 1200
acgttctgct tgccccctgg gctgttcaac ccggccatgg agcgtttcgc cgggcacgcc 1260
ggggacctgg tgcccccccc cggccacccg gacccccgag cgttccctcc ccggcagctg 1320
tttttttggg gaaaggacca ccaggttctg ccgctgtcca tggagaacgc ggtcgggacc 1380
gtgtgtcatc cttcgtcat gaacatcgac gcggccgtcg gggcggtgaa ccacgacccc 1440
gtcgaggcgc cgaatccgta cggggcgtae gtgcgggccc cggccggccc cggcgcgga 1500
atgcageagc gttttctgaa cgcctggcg cagcgctcg ccacggccc ggtcgggtgg 1560
gtcgccgagt gccagatgac cgcggagcag ttcatgcag ccgacaaagc caacctggct 1620
ctggagctgc accccgcgtt cgaactcttc gcggcggtg ccgacgtcga gcttcccgcc 1680
ggcgaagtcc ccccgcgccg tccgggggag atccaggcca cctggcgct ggtcaacgcc 1740
aacctgcccc tggcgctgtg tccgggtggc ttctgtgacg ccgggggctt ggagctcgcc 1800
gttggcgccc accgcatggc gccggtacc atagccgccg tccgcggggc gttcgaggac 1860
cgcagctacc cggcggtgtt ttacctgctg caagccgcga ttacggcaa cgagcacgtg 1920
ttctgcgccc tggcgcggt cgtgactcag tgcataacca gctactggaa caacacgcga 1980
tgcgcgcgct tcgtgaacga ctactcgtg gtctcgtaca tcgtgacctt cctcgggggc 2040
gacctcccc agggagtgc atggcgctgtat cgggacctgg tggccacgt cgaggccctg 2100
gccagctgg tggacgactt taccctgccg ggcccgagc tggcgggca ggctcaggcc 2160
gagctgaatc acctgatgc cgaccggcg ctgctgccgc cctcgtgtg ggactgcgac 2220
ggccttatgc gacacgcggc cctggaccgc caccgagact gccggattga cgcggggggg 2280
cacgagcccg tctacgcggc ggcggtgcaac gtggcgacgc ccgactttaa ccgcaacgac 2340
ggccggctgc tgcacaacac ccaggccgc gcggcgacg ccgcgcaga ccggccgcac 2400
cggccggccg actggaccgt ccaccacaaa atctactatt acgtgtggt gccggccttc 2460
tcgcgggggc gctgctgcac cgcgggggtc cgttctgacc gctgtacgc caccgtgcag 2520
aacatggtg tcccggagat cgcgcccggt gaggagtgc cgagcgatcc cgtgaccgac 2580

```

20

30

40

Cys Asn Pro Arg Gly Arg Ala Ala Gly Gly Val Tyr Ala Gly Asp Lys

40

40

100	105	110
Glu Gln Pro Val His Asn Tyr Met Thr Lys Val Ile Asp Arg Arg Ala 115 120 125		
Leu Asn Ala Ala Phe Ser Leu Ala Thr Glu Ala Ile Ala Leu Leu Thr 130 135 140		
Gly Glu Ala Leu Asp Gly Thr Gly Ile Ser Leu His Arg Gln Leu Arg 145 150 155 160		
Ala Ile Gln Gln Leu Ala Arg Asn Val Gln Ala Val Leu Gly Ala Phe 165 170 175		
Glu Arg Gly Thr Ala Asp Gln Met Leu His Val Leu Leu Glu Lys Ala 180 185 190		
Pro Pro Leu Ala Leu Leu Leu Pro Met Gln Arg Tyr Leu Asp Asn Gly 195 200 205		
Arg Leu Ala Thr Arg Val Ala Arg Ala Thr Leu Val Ala Glu Leu Lys 210 215 220		
Arg Ser Phe Cys Asp Thr Ser Phe Phe Leu Gly Lys Ala Gly His Arg 225 230 235 240		
Arg Glu Ala Ile Glu Ala Trp Leu Val Asp Leu Thr Thr Ala Thr Gln 245 250 255		
Pro Ser Val Ala Val Pro Arg Leu Thr His Ala Asp Thr Arg Gly Arg 260 265 270		
Pro Val Asp Gly Val Leu Val Thr Thr Ala Ala Ile Lys Gln Arg Leu 275 280 285		
Leu Gln Ser Phe Leu Lys Val Glu Asp Thr Glu Ala Asp Val Pro Val 290 295 300		
Thr Tyr Gly Glu Met Val Leu Asn Gly Ala Asn Leu Val Thr Ala Leu 305 310 315 320		
Val Met Gly Lys Ala Val Arg Ser Leu Asp Asp Val Gly Arg His Leu 325 330 335		
Leu Asp Met Gln Glu Glu Gln Leu Glu Ala Asn Arg Glu Thr Leu Asp 340 345 350		
Glu Leu Glu Ser Ala Pro Gln Thr Thr Arg Val Arg Ala Asp Leu Val 355 360 365		
Ala Ile Gly Asp Arg Leu Val Phe Leu Glu Ala Leu Glu Arg Arg Ile 370 375 380		
Tyr Ala Ala Thr Asn Val Pro Tyr Pro Leu Val Gly Ala Met Asp Leu 385 390 395 400		
Thr Phe Val Leu Pro Leu Gly Leu Phe Asn Pro Ala Met Glu Arg Phe 405 410 415		

10

20

30

40

Ala Ala His Ala Gly Asp Leu Val Pro Ala Pro Gly His Pro Glu Pro
420 425 430

Arg Ala Phe Pro Pro Arg Gln Leu Phe Phe Trp Gly Lys Asp His Gln
435 440 445

Val Leu Arg Leu Ser Met Glu Asn Ala Val Gly Thr Val Cys His Pro
450 455 460

Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Ala Val Gly Gly Val Asn His Asp Pro
465 470 475 480

Val Glu Ala Ala Asn Pro Tyr Gly Ala Tyr Val Ala Ala Pro Ala Gly
485 490 495

Pro Gly Ala Asp Met Gln Gln Arg Phe Leu Asn Ala Trp Arg Gln Arg
500 505 510

Leu Ala His Gly Arg Val Arg Trp Val Ala Glu Cys Gln Met Thr Ala
515 520 525

Glu Gln Phe Met Gln Pro Asp Asn Ala Asn Leu Ala Leu Glu Leu His
530 535 540

Pro Ala Phe Asp Phe Phe Ala Gly Val Ala Asp Val Glu Leu Pro Gly
545 550 555 560

Gly Glu Val Pro Pro Ala Gly Pro Gly Ala Ile Gln Ala Thr Trp Arg
565 570 575

Val Val Asn Gly Asn Leu Pro Leu Ala Leu Cys Pro Val Ala Phe Arg
580 585 590

Asp Ala Arg Gly Leu Glu Leu Gly Val Gly Arg His Ala Met Ala Pro
595 600 605

Ala Thr Ile Ala Ala Val Arg Gly Ala Phe Glu Asp Arg Ser Tyr Pro
610 615 620

Ala Val Phe Tyr Leu Leu Gln Ala Ala Ile His Gly Asn Glu His Val
625 630 635 640

Phe Cys Ala Leu Ala Arg Leu Val Thr Gln Cys Ile Thr Ser Tyr Trp
645 650 655

Asn Asn Thr Arg Cys Ala Ala Phe Val Asn Asp Tyr Ser Leu Val Ser
660 665 670

Tyr Ile Val Thr Tyr Leu Gly Gly Asp Leu Pro Glu Glu Cys Met Ala
675 680 685

Val Tyr Arg Asp Leu Val Ala His Val Glu Ala Leu Ala Gln Leu Val
690 695 700

Asp Asp Phe Thr Leu Pro Gly Pro Glu Leu Gly Gly Gln Ala Gln Ala
705 710 715 720

10

20

30

40

Glu Leu Asn His Leu Met Arg Asp Pro Ala Leu Leu Pro Pro Leu Val
 725 730 735
 Trp Asp Cys Asp Gly Leu Met Arg His Ala Ala Leu Asp Arg His Arg
 740 745 750
 Asp Cys Arg Ile Asp Ala Gly Gly His Glu Pro Val Tyr Ala Ala Ala
 755 760 765
 Cys Asn Val Ala Thr Ala Asp Phe Asn Arg Asn Asp Gly Arg Leu Leu
 770 775 780
 His Asn Thr Gln Ala Arg Ala Ala Asp Ala Ala Asp Asp Arg Pro His
 785 790 795 800
 Arg Pro Ala Asp Trp Thr Val His His Lys Ile Tyr Tyr Tyr Val Leu
 805 810 815
 Val Pro Ala Phe Ser Arg Gly Arg Cys Cys Thr Ala Gly Val Arg Phe
 820 825 830
 Asp Arg Val Tyr Ala Thr Leu Gln Asn Met Val Val Pro Glu Ile Ala
 835 840 845
 Pro Gly Glu Glu Cys Pro Ser Asp Pro Val Thr Asp Pro Ala His Pro
 850 855 860
 Leu His Pro Ala Asn Leu Val Ala Asn Thr Val Lys Arg Met Phe His
 865 870 875 880
 Asn Gly Arg Val Val Val Asp Gly Pro Ala Met Leu Thr Leu Gln Val
 885 890 895
 Leu Ala His Asn Met Ala Glu Arg Thr Thr Ala Leu Leu Cys Ser Ala
 900 905 910
 Ala Pro Asp Ala Gly Ala Asn Thr Ala Ser Thr Ala Asn Met Arg Ile
 915 920 925
 Phe Asp Gly Ala Leu His Ala Gly Val Leu Leu Met Ala Pro Gln His
 930 935 940
 Leu Asp His Thr Ile Gln Asn Gly Glu Tyr Phe Tyr Val Leu Pro Val
 945 950 955 960
 His Ala Leu Phe Ala Gly Ala Asp His Val Ala Asn Ala Pro Asn Phe
 965 970 975
 Pro Pro Ala Leu Arg Asp Leu Ala Arg Asp Val Pro Leu Val Pro Pro
 980 985 990
 Ala Leu Gly Ala Asn Tyr Phe Ser Ser Ile Arg Gln Pro Val Val Gln
 995 1000 1005
 His Ala Arg Glu Ser Ala Ala Gly Glu Asn Ala Leu Thr Tyr Ala Leu
 1010 1015 1020
 Met Ala Gly Tyr Phe Lys Met Ser Pro Val Ala Leu Tyr His Gln Leu

10

20

30

40

1025	1030	1035	1040
Lys Thr Gly Leu His Pro Gly Phe Gly Phe Thr Val Val Arg Gln Asp			
1045		1050	1055
Arg Phe Val Thr Glu Asn Val Leu Phe Ser Glu Arg Ala Ser Glu Ala			
1060		1065	1070
Tyr Phe Leu Gly Gln Leu Gln Val Ala Arg His Glu Thr Gly Gly Gly			
1075		1080	1085
Val Asn Phe Thr Leu Thr Gln Pro Arg Gly Asn Val Asp Leu Gly Val			
1090		1095	1100
Gly Tyr Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Thr Val Arg Asn Pro Val Thr			
1105		1110	1115
Asp Met Gly Asn Leu Pro Gln Asn Phe Tyr Leu Gly Arg Gly Ala Pro			
1125		1130	1135
Pro Leu Leu Asp Asn Ala Ala Ala Val Tyr Leu Arg Asn Ala Val Val			
1140		1145	1150
Ala Gly Asn Arg Leu Gly Pro Ala Gln Pro Leu Pro Val Phe Gly Cys			
1155		1160	1165
Ala Gln Val Pro Arg Arg Ala Gly Met Asp His Gly Gln Asp Ala Val			
1170		1175	1180
Cys Glu Phe Ile Ala Thr Pro Val Ala Thr Asp Ile Asn Tyr Phe Arg			
1185		1190	1195
Arg Pro Cys Asn Pro Arg Gly Arg Ala Ala Gly Gly Val Tyr Ala Gly			
1205		1210	1215
Asp Lys Glu Gly Asp Val Ile Ala Leu Met Tyr Asp His Gly Gln Ser			
1220		1225	1230
Asp Pro Ala Arg Pro Phe Ala Ala Thr Ala Asn Pro Trp Ala Ser Gln			
1235		1240	1245
Arg Phe Ser Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr Asn Gly Ala Tyr His Leu Asn			
1250		1255	1260
Gly Ala Ser Pro Val Leu Ser Pro Cys Phe Lys Phe Phe Thr Ala Ala			
1265		1270	1275
Asp Ile Thr Ala Lys His Arg Cys Leu Glu Arg Leu Ile Val Glu Thr			
1285		1290	1295
Gly Ser Ala Val Ser Thr Ala Thr Ala Ala Ser Asp Val Gln Phe Lys			
1300		1305	1310
Arg Pro Pro Gly Cys Arg Glu Leu Val Glu Asp Pro Cys Gly Leu Phe			
1315		1320	1325
Gln Glu Ala Tyr Pro Ile Thr Cys Ala Ser Asp Pro Ala Leu Leu Arg			
1330		1335	1340

10

20

30

40

Ser Ala Arg Asp Gly Glu Ala His Ala Arg Glu Thr His Phe Thr Gln
 1345 1350 1355 1360

Tyr Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Pro Leu Lys Gly Leu Ser Leu
 1365 1370

<210> 213
 <211> 1644
 <212> DNA
 <213> Herpes Simplex Virus Type 2

<400> 213
 gctcgcgggg cggggttggt gttttttgtt ggagtttggg tcgtatcgtg cctggcgggca 60
 gcacccagaa cgtcctggaa acgggtaacc tcgggagagg acgtggtgtt gcttccggcg 120
 cccgcggggc cggaggaacg caccggggcc cacaactac tgtgggcccgc ggaacccctg 180
 gatgcctgcg gtccctcgcg ccgctcgtgg gtggcgctgt ggcccccccg acgggtgctc 240
 gagacggtcg tggatgcggc gtgcatgcgc gcccggaac cgtcgcgat agcatacagt 300
 ccccggttcc ccgcgggcga cgagggactg tattcggagt tggcgtggcg cgatcgcgta 360
 gccgtggtca acgagagtct ggtcatctac ggggccctgg agacggacag cggctctgtac 420
 accctgtccg tggtcggcct aagcgacgag gcgcgccaag tggcgtcggg ggttctggtc 480
 gtggagcccc cccctgtgcc gaccccgacc ccgacgact acgacgaaga agacgacgcg 540
 ggctgagcgc aacgcacgcc ggtcagcgtt cccccccaa ccccccccg tcgtccccc 600
 gtccgcccc cgcgcacccc tcgtgttacc ccgaggtgt cccacgtcg cggggtaacg 660
 gtccatattg agaccccgga ggccattctg tttgccccg gggagacggt tgggacgaac 720
 gtctccatcc acgccattgc ccacgacgac ggtccgtacg ccattggact cgtctggatg 780
 cgggtttgac tgcgtctcgc gtgcgcgag atgcggatct acgaagcttg tctgtatcac 840
 ccgcagcttc cagagtgtct atctccggcc gacgcgcgt gcgcgtaag ttctggggcg 900
 tacgcctcgg cggtcgcgag ctacgcggcg tgttcaggga ctacgcccc gccgcgatgt 960
 tttgcccagg ctgcgatgga accggctccg ggggttggcg ggctggcctc caccgtcaat 1020
 ctggaattcc agcacgcctc cccccagcac accatcagca ccgcggcgca gtaccggaac 1080
 gacgatcata tccacgcctg gggccacatg cagcccgagc ccgtcgagcc caccgccccg 1140
 ggggtggtgg agcagcacct cccccagcgc cagcccgagc ccgtcgagcc caccgccccg 1200
 cagctgagag cccccctcc cgcgcctcc gcgcgcggcc cgtcgcgct cggggcgatg 1260
 ctggggggcg cctgtttgct ggccgcctc gggctgtccg cgtggcggtg catgacctgc 1320
 tggcgcgagg cctcctggcg ggcggttaaa agccgggct cggcgacggg cccacttac 1380
 attcgcgtgg cggacagcga gctgtacgcg gactggagtt cggacagoga gggggagcgc 1440
 gacgggtccc tgtggcagga cctcgcggag agacccgact ctccctccac aaatggatcc 1500
 ggctttgaga tcttatcacc aacggctccg tctgtatacc cccatagcga ggggcgtaaa 1560
 tctcgcggcc cgtcaccac ctttgggtcg ggaagcccg gccgtcgtca ctcccaggcc 1620
 tcctatccgt ccgtcctctg gtaa 1644

<210> 214
 <211> 1644
 <212> DNA
 <213> Herpes Simplex Virus Type 2

<400> 214
 gctcgcgggg cggggttggt gttttttgtt ggagtttggg tcgtatcgtg cctggcgggca 60
 gcacccagaa cgtcctggaa acgggtaacc tcgggagagg acgtggtgtt gcttccggcg 120
 cccgcggggc cggaggaacg caccggggcc cacaactac tgtgggcccgc ggaacccctg 180
 gatgcctgcg gtccctcgcg ccgctcgtgg gtggcgctgt ggcccccccg acgggtgctc 240
 gagacggtcg tggatgcggc gtgcatgcgc gcccggaac cgtcgcgat agcatacagt 300
 ccccggttcc ccgcgggcga cgagggactg tattcggagt tggcgtggcg cgatcgcgta 360
 gccgtggtca acgagagtct ggtcatctac ggggccctgg agacggacag cggctctgtac 420
 accctgtccg tggtcggcct aagcgacgag gcgcgccaag tggcgtcggg ggttctggtc 480
 gtggagcccc cccctgtgcc gaccccgacc ccgacgact acgacgaaga agacgacgcg 540

```

ggcgtgagcg aacgcacgcc ggtcagcggt ccccccgcaa ccccccccg tctgtccccc 600
gtcgccccc cgacgcaccc tctgtttatc cccgaggtgt cccacgtgcg cggggtaacg 660
gtccatatgg agaccccgga ggccattctg tttgccccg gggagacgtt tgggacgaac 720
gtctccatcc acgccattgc ccacgacgac ggtccgtacg ccattggacgt cgtctggatg 780
cggttttgacg tgcgttcctc gtgcgcgcag atgcggatct acgaagcttg tctgtatcac 840
cgcgagcttc cagagtgtct atctccggcc gacgcgcgtt gcgcgtaag ttctgtggcg 900
taccgcctgg cgttcgcgag ctacgcgcgc tgttccagga ctacgcccc gccgcgatgt 960
tttgccgagg ctgcgatgga accggtcccg ggggttgcggt ggttgccctc caccgtcaat 1020
ctgggaattcc agcagccctc cccccagcac gccggcctct acctgtgctt ggtgtacgct 1080
gacgatcata tccacgcctg gggccacatg accatcagca ccgcggcgca gtaccggaac 1140
ggcgttggtg aacagcacct cccccagcgc cagcccgagc ccgtcgagcc caccgcgccg 1200
cacgtgagag ccccccatcc cgcgcctcc gcgcgcggcc cgtgcgcct cggggcggtg 1260
ctggggcgcg cctgtttgct ggcgcctc gggtgttccg cgtggcgctg catgacctgc 1320
tggcgcgagg cctcctggcg ggoggttaaa agccggcctt cggcgacggg cccacttac 1380
attcgcgtgg cggacagcga gctgtacgct gactggagtt cggacagcga gggggagcgc 1440
gacgggtccc tgtggcagga cctccggag agaccgact ctccctccac aaatggatcc 1500
ggctttgaga tcttatcacc aacggctccg tctgtatacc cccatagcga ggggcgtaaa 1560
tctcgccgcc cgtcaccac ctttggttcg ggaagcccg gccgtcgtca ctcccaggcc 1620
tcctatccgt ccgtcctctg gtaa 1644

```

<210> 215

<211> 547

<212> PRT

<213> Herpes Simplex Virus Type 2

<400> 215

```

Ala Arg Gly Ala Gly Leu Val Phe Phe Val Gly Val Trp Val Val Ser
      5                      10                      15

```

```

Cys Leu Ala Ala Ala Pro Arg Thr Ser Trp Lys Arg Val Thr Ser Gly
      20                      25                      30

```

```

Glu Asp Val Val Leu Leu Pro Ala Pro Ala Gly Pro Glu Glu Arg Thr
      35                      40                      45

```

```

Arg Ala His Lys Leu Leu Trp Ala Ala Glu Pro Leu Asp Ala Cys Gly
      50                      55                      60

```

```

Pro Leu Arg Pro Ser Trp Val Ala Leu Trp Pro Pro Arg Arg Val Leu
      65                      70                      75                      80

```

```

Glu Thr Val Val Asp Ala Ala Cys Met Arg Ala Pro Glu Pro Leu Ala
      85                      90                      95

```

```

Ile Ala Tyr Ser Pro Pro Phe Pro Ala Gly Asp Glu Gly Leu Tyr Ser
      100                     105                     110

```

```

Glu Leu Ala Trp Arg Asp Arg Val Ala Val Val Asn Glu Ser Leu Val
      115                     120                     125

```

```

Ile Tyr Gly Ala Leu Glu Thr Asp Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Val
      130                     135                     140

```

```

Val Gly Leu Ser Asp Glu Ala Arg Gln Val Ala Ser Val Val Leu Val
      145                     150                     155                     160

```

```

Val Glu Pro Ala Pro Val Pro Thr Pro Thr Pro Asp Asp Tyr Asp Glu
      165                     170                     175

```

10

20

30

40

Glu Asp Asp Ala Gly Val Ser Glu Arg Thr Pro Val Ser Val Pro Pro
 180 185 190
 Pro Thr Pro Pro Arg Arg Pro Pro Val Ala Pro Pro Thr His Pro Arg
 195 200 205
 Val Ile Pro Glu Val Ser His Val Arg Gly Val Thr Val His Met Glu
 210 215 220
 Thr Pro Glu Ala Ile Leu Phe Ala Pro Gly Glu Thr Phe Gly Thr Asn
 225 230 235 240
 Val Ser Ile His Ala Ile Ala His Asp Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp
 245 250 255
 Val Val Trp Met Arg Phe Asp Val Pro Ser Ser Cys Ala Glu Met Arg
 260 265 270
 Ile Tyr Glu Ala Cys Leu Tyr His Pro Gln Leu Pro Glu Cys Leu Ser
 275 280 285
 Pro Ala Asp Ala Pro Cys Ala Val Ser Ser Trp Ala Tyr Arg Leu Ala
 290 295 300
 Val Arg Ser Tyr Ala Gly Cys Ser Arg Thr Thr Pro Pro Pro Arg Cys
 305 310 315 320
 Phe Ala Glu Ala Arg Met Glu Pro Val Pro Gly Leu Ala Trp Leu Ala
 325 330 335
 Ser Thr Val Asn Leu Glu Phe Gln His Ala Ser Pro Gln His Ala Gly
 340 345 350
 Leu Tyr Leu Cys Val Val Tyr Val Asp Asp His Ile His Ala Trp Gly
 355 360 365
 His Met Thr Ile Ser Thr Ala Ala Gln Tyr Arg Asn Ala Val Val Glu
 370 375 380
 Gln His Leu Pro Gln Arg Gln Pro Glu Pro Val Glu Pro Thr Arg Pro
 385 390 395 400
 His Val Arg Ala Pro Pro Pro Ala Pro Ser Ala Arg Gly Pro Leu Arg
 405 410 415
 Leu Gly Ala Met Leu Gly Ala Ala Leu Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu
 420 425 430
 Ser Ala Trp Ala Cys Met Thr Cys Trp Arg Arg Arg Ser Trp Arg Ala
 435 440 445
 Val Lys Ser Arg Ala Ser Ala Thr Gly Pro Thr Tyr Ile Arg Val Ala
 450 455 460
 Asp Ser Glu Leu Tyr Ala Asp Trp Ser Ser Asp Ser Glu Gly Glu Arg
 465 470 475 480

10

20

30

40

Asp Gly Ser Leu Trp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Pro Asp Ser Pro Ser
 485 490 495

Thr Asn Gly Ser Gly Phe Glu Ile Leu Ser Pro Thr Ala Pro Ser Val
 500 505 510

Tyr Pro His Ser Glu Gly Arg Lys Ser Arg Arg Pro Leu Thr Thr Phe
 515 520 525

Gly Ser Gly Ser Pro Gly Arg Arg His Ser Gln Ala Ser Tyr Pro Ser
 530 535 540

Val Leu Trp
 545

10

<210> 216
 <211> 547
 <212> PRT
 <213> Herpes Simplex Virus Type 2

<400> 216
 Ala Arg Gly Ala Gly Leu Val Phe Phe Val Gly Val Trp Val Val Ser
 5 10 15

Cys Leu Ala Ala Ala Pro Arg Thr Ser Trp Lys Arg Val Thr Ser Gly
 20 25 30

Glu Asp Val Val Leu Leu Pro Ala Pro Ala Gly Pro Glu Glu Arg Thr
 35 40 45

Arg Ala His Lys Leu Leu Trp Ala Ala Glu Pro Leu Asp Ala Cys Gly
 50 55 60

Pro Leu Arg Pro Ser Trp Val Ala Leu Trp Pro Pro Arg Arg Val Leu
 65 70 75 80

Glu Thr Val Val Asp Ala Ala Cys Met Arg Ala Pro Glu Pro Leu Ala
 85 90 95

Ile Ala Tyr Ser Pro Pro Phe Pro Ala Gly Asp Glu Gly Leu Tyr Ser
 100 105 110

Glu Leu Ala Trp Arg Asp Arg Val Ala Val Val Asn Glu Ser Leu Val
 115 120 125

Ile Tyr Gly Ala Leu Glu Thr Asp Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Val
 130 135 140

Val Gly Leu Ser Asp Glu Ala Arg Gln Val Ala Ser Val Val Leu Val
 145 150 155 160

Val Glu Pro Ala Pro Val Pro Thr Pro Thr Pro Asp Asp Tyr Asp Glu
 165 170 175

Glu Asp Asp Ala Gly Val Ser Glu Arg Thr Pro Val Ser Val Pro Pro
 180 185 190

20

30

40

Ala Thr Pro Pro Arg Arg Pro Pro Val Ala Pro Pro Thr His Pro Arg
195 200 205

Val Ile Pro Glu Val Ser His Val Arg Gly Val Thr Val His Met Glu
210 215 220

Thr Pro Glu Ala Ile Leu Phe Ala Pro Gly Glu Thr Phe Gly Thr Asn
225 230 235 240

Val Ser Ile His Ala Ile Ala His Asp Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Val Val Trp Met Arg Phe Asp Val Pro Ser Ser Cys Ala Glu Met Arg
260 265 270

Ile Tyr Glu Ala Cys Leu Tyr His Pro Gln Leu Pro Glu Cys Leu Ser
275 280 285

Pro Ala Asp Ala Pro Cys Ala Val Ser Ser Trp Ala Tyr Arg Leu Ala
290 295 300

Val Arg Ser Tyr Ala Gly Cys Ser Arg Thr Thr Pro Pro Pro Arg Cys
305 310 315 320

Phe Ala Glu Ala Arg Met Glu Pro Val Pro Gly Leu Ala Trp Leu Ala
325 330 335

Ser Thr Val Asn Leu Glu Phe Gln His Ala Ser Pro Gln His Ala Gly
340 345 350

Leu Tyr Leu Cys Val Val Tyr Ala Asp Asp His Ile His Ala Trp Gly
355 360 365

His Met Thr Ile Ser Thr Ala Ala Gln Tyr Arg Asn Ala Val Val Glu
370 375 380

Gln His Leu Pro Gln Arg Gln Pro Glu Pro Val Glu Pro Thr Arg Pro
385 390 395 400

His Val Arg Ala Pro His Pro Ala Pro Ser Ala Arg Gly Pro Leu Arg
405 410 415

Leu Gly Ala Val Leu Gly Ala Ala Leu Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu
420 425 430

Ser Ala Trp Ala Cys Met Thr Cys Trp Arg Arg Arg Ser Trp Arg Ala
435 440 445

Val Lys Ser Arg Ala Ser Ala Thr Gly Pro Thr Tyr Ile Arg Val Ala
450 455 460

Asp Ser Glu Leu Tyr Ala Asp Trp Ser Ser Asp Ser Glu Gly Glu Arg
465 470 475 480

Asp Gly Ser Leu Trp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Pro Asp Ser Pro Ser
485 490 495

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

10

20

30

40

500 505 510

Tyr Pro His Ser Glu Gly Arg Lys Ser Arg Arg Pro Leu Thr Thr Phe
515 520 525

Gly Ser Gly Ser Pro Gly Arg Arg His Ser Gln Ala Ser Tyr Pro Ser
530 535 540

Val Leu Trp
545

<210> 217
<211> 1376
<212> DNA
<213> Herpes simplex virus

<400> 217

cgtgcaagtg	aagcacaatcg	accgtgttgt	gtccccgagc	gtctcttccg	cccccccgcc	60
gagcgccccc	gacgcgagtc	tgcgcgcccc	ggggctccag	gaggccgccc	cgccggggccc	120
cccgcctcagg	gagctgttgt	gggtgttcta	cgccggcgac	cgggcgctgg	aggagcccca	180
cgccgagtcg	ggattgacgc	gcgaggaggt	cgccgcccgtg	catgggttcc	gggagcaggc	240
gtggaagctg	tttgggtcgg	tgggggctcc	gcgggcgctt	ctcggggccc	cgctggccct	300
gagcccgacc	caaaagctcg	ccgtctacta	ctatctcacc	caccgggagc	ggcgcatgtc	360
ccccttcccc	gcgctcgtgc	ggctcgtcgg	tcggtacatc	cagcgccacg	gctgtacgt	420
tccccgcgcc	gacgaaccga	cgttggccga	tgccatgaac	gggctgttcc	gcgacgcgct	480
ggcgcccggg	accgtggccg	agcagctcct	catgttcgac	ctcctccccc	ccaaggacgt	540
gccgtgtggg	agcgacgcgc	gggcccacag	cgccgccctg	ctgcgctttg	tggactcgca	600
acgcctgacc	ccgggggggt	ccgtctcgcc	cgagcacgtc	atgtacctcg	gcgcgttcc	660
gggcgtgttg	tacgccggcc	acggacgcct	ggccgcggcc	acgcataacc	cgcgcccgac	720
gggcgtgacg	tccctgttcc	tgaccgtggg	ggacgtcgac	cggtatgtcc	cgtttgacgc	780
cgggccggcg	ggggcggtcg	gcgcacgcgc	aaccgcggcg	tacctggacg	cgctgcttac	840
cgtttgcctg	gctcgcgccc	agcacggcca	gtctgtgtga	gatatcccaa	taaagtgcag	900
tcgttttcta	acccacggat	gccgttgtat	gcctatacgg	gggactatgg	ggggggggga	960
aaggaaagga	aacaggaatg	gagaaggga	aggaacagag	gcggtagcgg	acgcacggcg	1020
gacacaataa	caaacagacc	gcggacacgg	agggagtcgg	ttgggttggg	cgtggacgcc	1080
gctgcgtcca	cacaccggtt	tattcgcgtc	tccacaaaaa	tgggacgcac	gttcggacca	1140
ccctgaggat	gcccgcaggg	gcgcgggtga	tcataacgac	ccccagcgcg	gacgcggcca	1200
gaaaccgggg	ggcgatgggt	gcgatgggca	gcgtgtcaaa	ggccagcaga	tgaatcacag	1260
ttccgttggg	gaacaacaac	agggccacgg	acggcacgtc	gctggaaaaa	acgttcgggg	1320
tgcccgccac	cgggccctcg	gccagctgct	gttgggtggc	atccgtgtcc	accagc	1376

<210> 218
<211> 1599
<212> DNA
<213> Herpes simplex virus

<400> 218

atggagctca	gctatgccac	caccctgcac	caccgggacg	ttgtgtttta	cgtcacggca	60
gacagaaacc	gcgcctactt	tgtgtgcggg	gggtccgttt	attccgtagg	gcggcctcgg	120
gattctcagc	cgggggaaat	tgccaagt	ggcctgggtg	tccgggggac	aggcccaaaa	180
gaccgcctgg	tcgccaacta	cgtacgaagc	gagctccgcc	agcgcgccct	gcgggacgtg	240
cgcccgctgg	gggaggacga	ggtgttcctg	gacagcgtgt	gtctgctaaa	ccgaacgtg	300
agctccgagc	gagacgtgat	taataccaac	gacgttgaag	tgctggacga	atgcctggcc	360
gaatactgca	cctcgtcgcg	aaccagcccg	ggggtgctgg	tgaccggggg	gcgcgtgcgc	420
gcgcgagaca	gggtcatcga	gctatttgag	caccgggcga	tcgtcaacat	ttcctcgcgc	480

10

20

30

40

ttgcggtaca	ccccctcccc	ctacgtatcc	gccttgcccc	aggcgcacct	ccccggctc	540
ccgagctcgc	tggagccccc	ggtgagcggc	ctgtttgacg	gcattccccc	ccccggccag	600
cccttgacg	cccgccaccc	gcgcacggat	gtcgtgatca	cgggcacccc	cgccccaga	660
ccgatggccg	ggacccgggc	cgggggcgcg	ggggccaagc	gggccaccgt	cagcgagttc	720
gtgcaagtga	agcacatcga	ccgtgttggt	tccccgagcg	tctcttccgc	cccccccgcc	780
agcgccccc	acgcgagttc	gcgcccccc	gggtccaggg	aggccgcccc	gcggggcccc	840
ccgctcaggg	agctgtgggt	ggtgtttctac	gcgcgcgacc	ggcgcgctga	ggagccccac	900
gcccagtcgg	gattgacggc	cgaggaggtc	cgcgcgctgc	atgggttccg	ggagcaggcg	960
tggaagctgt	ttgggtcggg	gggggctccg	cgggcgcttc	tgggggcccc	gctggccctg	1020
agcccgaccc	aaaagctcgc	cgtctactac	tatctcatcc	acggggagcg	gcgatgtcc	1080
cccttcccc	cgtcgttgcc	gctcgtcggg	cgggtacatcc	agcgccacgg	cctgtacgtt	1140
cccgccccc	acgaaccggc	gttgcccgat	gccatgaacg	ggctgttccg	cgacgcgctg	1200
gcggccggga	ccgtggccga	gcagctcctc	atgttcgacc	tcctccccgc	caaggacgtg	1260
ccggtgggga	gcgacgcggc	ggccgacagc	gcgcgcctgc	tgcgctttgt	ggactcgcaa	1320
cgctgaccc	cggggggggtc	cgtctcgcgc	gagcacgtca	tgtacctcgg	cgcgttcctg	1380
ggcgtgttgt	acgcgcggca	cggacgcctg	gcgcgcgcca	cgcataccgc	gcgcctgacg	1440
ggcgtgacgt	ccctggctct	gacgctgggg	gacgtcgacc	ggatgtccgc	gtttgacccg	1500
gggcgcggcg	gggcgcgctg	cgccacgcga	accgcgggtg	acctggacgc	gctgcttacc	1560
gtttgcctgg	ctcgcgcccc	gcacggccag	tctgtgtga			1599

<210> 219

<211> 746

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 219

cgtcgcgccc	ctcatcgctc	gcctgacccg	ggagagcggg	tttgaggcca	acgtggccgc	60
ggtcgtcggg	tcccgacaga	cgggccttgg	ggggacccgc	gtgtccctca	agcttatgcc	120
ctcgcactac	agcccgctcc	tctacgtctt	tcacgcgggc	cgcacactgg	ccccagcac	180
ccaggccccc	aacctgacgc	ggctctgcga	gcgggcgcgc	cgcacatttg	gcttctcgga	240
ctacgcgccc	cgccctcgcc	acctaaagca	cgagacgacg	ggggacgcgc	tgtgcgagcg	300
gctcggactg	gacccggacc	gggccttgct	gtatctgggtg	atcacggagg	gcttccggga	360
ggcgtgtgtc	atcagcaaca	ccttctcgca	cctgggcggg	atggacaagg	taaccatcgg	420
ggacgcggag	gttcacccga	tcccctgtga	tccgctgcag	atgtttatgc	cggattttag	480
ccgggtcatc	gcgatccctg	ttaactgcaa	ccacgatcgc	atcggggaga	atttcaacta	540
cccccttcgc	tttttcaacc	gcgccctcgc	ccgcctgctg	ttcgaggcgg	tcgtcggggc	600
cgccgcgctg	gccttgcgtg	ctcggaaact	ggacgcgctg	gcccgcgcgc	cgcgccacct	660
ggcgttgcag	gaaaaccacg	agggcgcggc	cctccccgcg	gacattacgt	tcagggcctt	720
cgaggccagc	cagggttaagc	ccagc				746

<210> 220

<211> 823

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 220

ggcctggagc	tgtgtgtcgt	actgtcggcg	cgcagcggcg	acgcggacgt	cgcgctcgcg	60
cccctcatcg	tccgcctgac	cgtggagagc	gggtttgagg	ccaacgtggc	cgcggtcgtc	120
gggtcccgca	cgacgggcct	tggggggacc	gcggtgtccc	tcaagcttat	gccctcgcac	180
tacagcccg	ccgtctacgt	ctttcacggc	ggccgccacc	tggcccccag	cacccaggcc	240
cccaacctga	cgcggctctg	cgagcggggc	cgcgcgccatt	ttggcttctc	ggactacgcg	300
ccccggccct	gcgacctaaa	gcacgagacg	acgggggacg	cgcgtgtgca	gcggtctgga	360
ctggacccgg	acggggccct	gctgtatctg	gtgatcaacg	agggttccg	ggaggccgtg	420
tgcatacaga	acaccttcct	gcacctgggc	gggatggaca	aggtaaccat	cggggacgcg	480
gaggttcacc	gcacccccgt	gtatccgctg	cagatgttta	tgcgggattt	tagccgggtc	540
atcgccgacg	cgttttaactg	caaccaccga	tcgatcgggg	agaatttcaa	ctaccccttt	600
ccgtttttca	acgcgccccc	cgcgcgcctg	ctgttcgagg	cggtcgtcgg	gcccgcgcgc	660
gtggccctgc	gtgctcggaa	cgtggacgcg	gtggcccgcg	cggccgcccc	cctggcgctc	720

10

20

30

40

gacgaaaacc	acgaggggcg	ggccctcccc	gccgacatta	cggtcacggc	cttcgagggc	780
agccagggtg	agccccagcg	gggcgcgcgc	gacgcccggg	acc		823

<210> 221

<211> 3591

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 221

atggacacca	agcccaaaac	gacgaccacc	gtcaagggttc	ctccgggggc	gatgggggtac	60
gtgtatggcc	ggcctctgtcc	ggccgaaggc	ctggagctgc	tgtcgctact	gtcggcgcgcc	120
agcggcgacg	cggacgtcgc	cgctcgccgc	ctcatcgtcg	gcctgaccgt	ggagagcggg	180
tttgaggcca	acgtggccgc	ggtcgtcggg	tcccgcaoga	cgggccttgg	ggggaccgcg	240
gtgtccctca	agcttatgcc	ctcgcaactac	agcccgctccg	tttacgtctt	tcacggcggc	300
cggcacctgg	ccccagcac	ccaggccccc	aacctgacgc	ggctctgcga	gcggcgcgcc	360
ccgcattttg	gcttcgcgga	ctacgcgcgc	cggccctgog	acctaaagca	cgagacgacg	420
ggggacgcgc	tgtgcgagcg	gctcggactg	gacccggacc	gggccttgct	gtatctggtg	480
atcacggagc	gcttcgggga	ggcgtgtgtc	atcagcaaca	ccttctgca	tctgggcggg	540
atggacaagg	taaccatcgg	ggacgcggag	gttcaccgca	tcccgctgta	tccgctgcag	600
atgtttatgc	cggatttttag	ccgggtcatc	gccgatccgt	tttaactgca	ccaccgatcg	660
atcggggaga	atttcaacta	cccccttcog	tttttcaacc	gccccctcgc	ccgcctgctg	720
ttcaggggcg	tgcctggggc	cgcgcgcgtg	gcccctgcgtg	cccggaaagt	ggacgcctgt	780
gcccgcgcgc	ccgcccaccc	ggcgttcgac	gaaaaccacg	agggcgcggc	cctccccgcc	840
gacattacgt	tcacggcctt	cggagccagc	cagggttaagc	cccagcgggg	cgcgcgcgac	900
gcccgggaaca	agggcccggc	gggcgggttt	gagcagcgcc	tggcctcggg	gatggcgggc	960
gacgcgcgcc	tggccctgga	gtccatcgtg	tccgatggcg	tctttgacga	gcccgcgcc	1020
gacatcacca	agtgccccc	gcttgagggc	caggaaacgc	cgcgggcccg	cgcggcgccc	1080
gtcggggcgt	acctggcgcg	cgcgcggggc	ctcgtggggc	ccatggtgtt	cagcaaccaat	1140
tccgcccctc	acctgaccga	ggtggaacgc	gcccggccgg	cggaccccaa	ggaccacagc	1200
aagccctcct	tttaccgctt	ctttctcgtg	cccggcacgc	acgtggcggc	caaccgcgag	1260
ctggaccgcg	agggccacgt	ggtgcccggg	tacgaggggc	gccccacggc	gcccctcgtc	1320
ggcgggaacc	aggagtctgc	cggcgagcac	ctggccatgc	tgtgcgggtt	ctctccggcc	1380
ctgctggcca	agatgctgtt	ttacctggag	cgtgcgacgc	gcggagtcac	cgtcggcgcc	1440
caggagatgg	acgtgtttcg	ctacgtcgcg	gactcgggcc	agaccgacgt	gcccctgcaac	1500
ctgtgtacct	tccgagaccg	ccacgcctgc	gcccacacga	cgtgatgcg	gctgcggggc	1560
cgcacaccga	agttcgcgag	cgcgcgcccg	ggggccattg	gggtcttcgg	aacgatgaac	1620
agcgcgtaca	gcgactgcga	cgtgctgggg	aactacgcgc	ccttctcggc	cctgaagcgc	1680
gcggacgggt	ccgagaacac	ccggaccatc	atgcaggaga	cgtaccgcgc	ggccaccgag	1740
cgcgtcatgg	ccgagctcga	ggccctgcag	tacgtggacc	agggcgtgcc	caaggccctg	1800
gggaggctgg	agacgattat	cggcaaccgc	gaggccctgc	acacgggtgt	gaacaacatc	1860
aagcagctgg	tggatcgcga	ggtggaacag	ctgatgcgca	acctgatcga	ggggcgcaac	1920
tttaagttcc	gcgacggtct	ggccgaggcc	aaccacgcga	tgtcgtgtgc	gctggaccgc	1980
tacacctgcg	ggcgtgccc	cctgctgcag	ctctcgcgc	ggcgggtcaa	cctcgcctgt	2040
taccaggacc	tggccctgag	ccagtgcac	ggggtgttcg	ccgggcagtc	ggtcagaggg	2100
cgcacacttc	gcaatcaatt	ccaaccggtg	ctgcggcgcc	gcgtcatgga	cctgttcaac	2160
aacgggttcc	tgtcggcgaa	gacgttgacg	gtcgcgtctc	cggagggggc	ggctatctgc	2220
gccccagacc	taacggcccg	ccagacggcc	cccgcggaga	gcagcttcga	gggcgacgtt	2280
gcccgcgtga	cccttggttt	tccaaggaa	ctgcgcgtca	agagcccgct	gttggttcgcg	2340
ggcgcgagcg	ccaacgcgtc	cggagccgcc	aaggcgcggg	tcgccagcct	ccagagcgcc	2400
taccagaagc	cgcacaagcg	cgtggacatc	ctcctcggac	cgctgggctt	cctgctgaag	2460
cagttccaag	cgtcatcttt	tccaacggc	aagcccccgc	ggtcgaacca	gccgaacccg	2520
cagtgtgtct	ggacgcctct	ccagcgcaac	cagctccccg	cccggctctt	gtcgcgcgag	2580
gacatagaga	ccatcgcgtt	cattaaagag	ttctccctgg	actacggcgc	gattaaactt	2640
atcaacctgg	cccccaataa	cgtgagcgaa	ctggccatgt	actacatggc	caaccagatc	2700
ttgaggtact	gcgaccactc	gacgtacttc	ataaacaccc	tcacggcgtt	catcgccggg	2760
tcccgcgcgc	ccccagcgt	gcaggcggcg	gcccctggg	cccgcaggg	cggcgcgggc	2820
ctggaggccg	gggcccgcgc	gctgatggac	tccctcgaag	cgcaccccg	cgcctggacg	2880
tccatgttcg	cagactgcaa	cctgctgcgg	cccgtgatgg	cgcgcgcgcc	gatggtcgtg	2940

10

20

30

40

```

ctgggcctca gcatcagcaa atactacggc atggccggca acgaccggc gtttcaggcc 3000
gggaactggg ccagcctgct gggcgggcaa aacgcgtgcc cgtgctgat ctttgaccgc 3060
accgcgaagt ttgtcctggc ctgcccagg gccgggtttg tgtgcgggc gtcgagtctc 3120
gggggcgggg ccacagagca ttctgtgtgc gagcagctcc ggggcatcat tgcggagggc 3180
ggggcgggcg tcggcagcag cgtgtttgtg gcgaccgtca agagcctggg ccccgccacc 3240
cagcagctgc agatcgagga ctggctggcg ctgctggagg acgagtaoct gagcgaggaa 3300
atgatggagt ttaccacccg cgccttgagg cgggggcatg gcgagtggtc gaccgacgcg 3360
gccctggagg tggcccaaga ggcggaggcc ctggtcagcc agctcggcgc cgcgggggag 3420
gtgttttaact ttggggattt cggcgacgag gatgaccacg cggcgtogtt cggcggtttg 3480
gcggcgggcg cggggggcgc cggcgtcgcc gaaaagcggg cgtttcacgg cgacgatccg 3540
tttggggagg gaccaccgga gaaaaaggac ctgacgttgg atatgctcta g 3591

```

<210> 222

<211> 761

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

10

<400> 222

```

gcgcccgtc gcggctcagc gcgaggccgc cggggtttac gacgcgtgc ggacctgggg 60
gccagacgcg gagccgaac cggaccagat ggaaaacacg tatctgctgc ccgacgatga 120
cgccgccatg ccgcggggcg tcgggctttg cgcacccccc gccgcgcaga ccaccgccgc 180
cgccctggccg gccgaagacc acgccccccg cgcgccctcc gaggaacgag attccattta 240
cgagtcggtg agcgaggatg gggggcgcgct ctacgaggag atccctggg ttccgggtata 300
cgaaaacatc tgccttcgcc ggcaagacgc cggcgggggc gccccgcggg gagacgcccc 360
ggactcccg tacatcgagg cggaaaatcc cctgtacgac tggggcgggg ctgccctctt 420
ctccctccg ggggccacac gcgcccggga cccgggacta agcctgtcgc ccatgccgcg 480
ccgcccccg accaacgcgc tggccaacga cggcccgaca aacgtcgcg cctcagcgc 540
cctgttgacg aagctcaaac gcggccgaca ccagagccat taaaaaatg cgaccgccgg 600
cccaccgtc tcggtttccg gcccttttcc cgtatgtct gttttcaata aaaagtaaca 660
aacagagaaa aaaaaacagc gagtccgca tggttgtcg tacgcaatta gctgtttatt 720
gtttttttt tggggggggg aagagaaaaa gaaaaaagg g 761

```

<210> 223

<211> 1031

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

20

<400> 223

```

cggaccggc gcgacaacgc acccccgccg ctccccggg ctgcgcccc ctgcaccccc 60
gcgcccctc ggaggtgcag gcgccaccgc gaggacctcc ccgagcccc gcacgtcgac 120
gcggccgaac ggggtccga gccctgcgcc ggcgggcgg ccacgtatta caogcatatg 180
gccggggcgc ccccgccct cccgccccgc aaccccggc ccccgagca gcggccggca 240
gccgcggcgc gcccgctcgc ggctcagcgc gaggccggc ggggtctacg cgcggtgccg 300
acctggggc cggacgcgga ggcggaaccg gaccagatgg aaaaacagta tctgctgcc 360
gacgatgacg ccgccatgcc cgcggcgctc gggcttggc ccaccccgcc cgcgcacacc 420
accgcgcgc ccgctggcc ggccgaaaac cagcccccc gcgccccctc cgaggacgca 480
gattccattt acgagtcggg gggcgaggat gggggcgcg tctacgagga gateccctgg 540
gttcgggtat acgaaaacat ctgccctcgc cggcgtcttg ccggcgggg cgcctgccg 600
ggagacgccc cggactcccc gtacatcgag gcggaaaatc ccctgtacg ctgggggggg 660
tgtgcctct tctccctcg gcgggccaca cgcgcccg acccgggact aagcctgtcg 720
cccatgcccg ccgcgcccg gaccaacgc ctggccaac acggcccgac gaacgtcgcc 780
gccctcagcg cctgttgac gaagctcaaa cggcgccgac accagagcca ttaaaaaaat 840
gcgaccgcg gccccaccgt ctcggtttcc ggccctttc ccgtatgtc tgtttcaata 900
aaaaagtaaca aacagagaaa aaaaacagc agttccgcat ggtttgtgt acgcaattag 960
ctgtttattg ttttttttgg ggggggggga agagaaaaag aaaaaaggag ggtattggcc 1020
aaacgcgcg g 1031

```

<210> 224

30

40

<211> 2169
 <212> DNA
 <213> Herpes simplex virus

<400> 224
 atgcaacgcc gggcgcgcg ggcgagctcc ctgcggctgg cgcgggtgect gacgcgcggcc 60
 aacctcatcc gggcgcgccaa cgcgggctgc cccgagcggc gcatcttctc cgggtgtctg 120
 ctccccaccc cggaggggct cctcagcgcg gccgtggggc tcttcgcgca gcgcgcgcac 180
 gacctgcagc cggcggtttct gaccggcgcc gatcgacgcg tcgggtggc ggcgcgccac 240
 cataacacccg tccccgagag cctgatcgta gacgggctcg ccagcgaccc gcaactacgac 300
 tacatccggc actacgcgtc ggcgcgcaag caggcgctcg gcgaggtgga gctgtcgggc 360
 ggccagctga gcgcgcctat cctagcgacg tactggaagt acctccagac ggtcgtgccc 420
 agcggcctgg acatccccga cgaaccggcg ggcgactgcg accccagcct gcacgtgctg 480
 ctgcggccca ccctgctccc gaagctgctg gtgcgcgccc cgttcaagag cggggccgccc 540
 ggggccaaagt acgcgcgcgc ggtggcgggg ttgcgcgacg cggccacacg gctccagcag 600
 tacatgttct ttatgcccc cgcagaccgc agcggcgga gcacggacac cgcactgcgg 660
 ctgagcgagc tcttgcccta cgtctccgtg ttgtaccatt gggcctcgtg gatgctgtgg 720
 acggcggaaca agtacgtgtg tcgcgcctg ggcgcgcgcg atgcgcggtt cgtggcgctc 780
 agcgggagtc tggaggcgcc cgcggagacg tttgcgcgcc acctggaccg cggggccagc 840
 ggcacacacg gctcgatgca gtgcattggc ctgcggcgcg cggtcagcga cgtcctgggc 900
 cacctgacgc gcctggccca cctgtgggag accggcaagc gcagcgcgcg cacgtacggg 960
 atcgtggagc ccactgctc gaccgtcgag gttctatcca tagtccacca ccacgcccag 1020
 tatataatta acgcgacgct taccgggtat gtcgtctggg cctccgacag cctgaacac 1080
 gactacotta cggcgcggtt ggacagccag gacgccttct gcaggacgcg cgcctccctg 1140
 ttccccacga tgaccgccc gactgtgggc cggatggaac tcagcatcaa gtcctggttc 1200
 ggggcgcgcc tggccccga cctgcttcgc agcggaaacc cgtcgcacca ctacgagtc 1260
 atcctgcgcg tcgcggcgct cggccacacg gggggcgcg gcgcggtcgc cgggagctgc 1320
 cgggacaaga tacaacggac cggcgcgac aacgcacccc cgcgcctccc cgggctcgc 1380
 cccactcga ccccgcggc cctcggagg tgcaggcgcc accgagagga cctccccgag 1440
 ccccgcacg tcgacgcgc cgaaccgggt cccgagccct gcgcgcgcgc gcgcgcacg 1500
 tattacacgc atatggccgg ggcgcgcccg cgcctccgc cccgcaaccc cgcgcctccc 1560
 gagcagcggc cggcagcgcc ggcgcgcgcg ctgcggtc agcgcgagc cgcggggtc 1620
 tacgacggcg tgcggacctg gggcgcgac ggcgagggc aaccggacca gatggaaaac 1680
 acgtatctgc tgcccacga tgacgcgcg atgcgcgcg gcgtcgggct tggcgccacc 1740
 cccgcgcgcg acaccacgc cgcgcgcgcg tggcgcgcg aaagccacgc ccccgcgcc 1800
 cctccgagag acgcagatt catttacgag tcgggtggcg aggatgggg gcgcgtctac 1860
 gagggagatc cctgggttcg ggtatacga aacatctgcc ctgcgcgcgc tottgccggc 1920
 ggggcgcgcc tgccgggaga cgcgccgac tccccgtaca tcgaggcgga aaatccctg 1980
 tacgactggg gcgggtctgc cctcttctcc cctcggcgcg ccacacgcgc cccgacccg 2040
 ggactaagcc tgtcgcctat gccgcgcgc ccccggaacca acgcgctggc caacgacggc 2100
 ccgacgaacg tcgcgcct cagcgccctg ttgacgaagc tcaaacgcgc ccgacaccag 2160
 agccattaa 2169

<210> 225
 <211> 1765
 <212> DNA
 <213> Herpes simplex virus

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(1765)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 225
 cccgatggac ccacgcgacg ttttgggggc ggtggggcgt tcgcgggtgg tgccctgcgc 60
 gctgttcctg gacgagctca gctacgagga ggacgactac cccgcgcgcg tcgcgcacga 120
 tgacgncgoc ggggcgcgcg ctccccgcac ggtcgagatt ctgcggggcc gctgtcggg 180
 cccggagctg caggcgccat tccccctgga ccgcctgacc ccccgagtcg ccgcgtggga 240

```

cgagtcctgt  cgtctggccc  tggccctggg  acatccggcc  gggttctacc  cgtgtccgga  300
tagcgcgttc  gggctgtcgc  gctgsggggt  catgcacttt  gcctcccggg  cagacccaaa  360
ggtgtttttc  cgcagacgc  tgcagcaggg  cgaggcgctg  gcctggtaag  tcacggggga  420
cgcgatccctc  gacntgacgg  atcggcgggc  aaaaaccagc  ccctcccggg  cgatgggctt  480
tctgggtggc  gccatcgtgc  ggggtgggat  caacgggtgg  gtctnnngga  cgcgcctgca  540
cacggagggg  cgcggctcgg  agctcgacga  caggcgggcc  gagctccgac  ggcagttcgc  600
ganccctennn  ncgnnnegnn  ncgtgggggc  cgcgcgcgtg  ccgctgctca  gcgcgggagg  660
ggcgcgcgcc  cccaccccg  gccccgacgc  cgcggctctt  cgcagttcgc  tggggtccct  720
gctgtactgg  cccgggggtg  gcgcgctcct  ggggcgcgac  tgtcgcgtgg  ccgcccgtca  780
cgcggggggc  atgacgtaca  tcgccaccgg  ggctctgctc  gcccgcttca  accccggcgc  840
cgtcaaatgc  gtgctcccg  gggaggccgc  gtttgcggn  cgcgtcctgg  acgtgctggc  900
ggtcctggcg  gagnagacgg  tccagtggct  ctcggtggtc  gtggggggcg  gcctgcaccc  960
gcactccgcc  caccocggt  ttgcggacgt  ggagcaggag  gcgtgtttc  gcgccctgcc  1020
cctgggttagc  cccgggggtg  tggcggcgga  gcacgaggcg  ctgggcgaca  ccgcggcgcg  1080
ccgcctgctc  gccaccagcg  ggtgaacgc  cgtgctgggc  gcggccgtgt  acgcgctgca  1140
cacggccctg  gcgaccgtta  ccctgaaata  cgcctggcn  tgggggagcg  cnncccgcg  1200
cagggaacgc  gggcgggcg  cgcgcgcgt  gctggcgacg  gggctcatcc  tgcagcggt  1260
gctgggcctg  gccgacacg  tggtcgcgtg  cgtggccctg  gccgcgtttg  acggcgggtc  1320
gacggccccc  gaggtgggca  cgtacacccc  cctgcgctac  gcgtgcgtcc  tcgcgcgcgc  1380
ccagccctg  taogcgcgga  ccaccccgcc  caaattttgg  gcggacgtgc  gcgccgcgc  1440
ggaacacgtg  gaccttcgcc  ccgcgtcctc  ggcgcgcccg  gcgcccggtg  gcgggacggc  1500
agaccccgcc  ttcctgctcg  aagacctggc  ggccttcccc  cccgcccccc  tgaatagcga  1560
gtccgtgctg  gggccgcggg  tccgcgtcgt  ggacatcatg  gcgcagtttc  ggaaactgct  1620
catgggcgac  gaggagacgg  ccgcctccg  ggcgcacgtg  tccgggaggg  gcgcgacgg  1680
gctgggcggc  ccgccacgcc  cataggcgcc  tccccataaa  aagcaaccct  atatcccggg  1740
acggggcata  cctccgacgg  gcggg  1765

```

<210> 226

<211> 2091

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 226

```

atgtccgtgc  gcgggcatgc  cgtacgcgg  aggcgcgcct  ccacccggtc  ccatgccccg  60
tccgcgcctc  gcgcgcactc  gcccggtgag  gacgagcccg  agggcggtgg  agtcgggtta  120
atgggggtacc  tgcgggcggg  gtttaacgtg  gacgacgaca  gcgaggtcga  ggcgcggggg  180
gagatggcga  gcgaagagcc  gcccccgcgc  cgtcgcgggg  agcccccggg  tcaccccggg  240
tcccgaacgc  cgtccgaggg  ccggcgggcg  gcgccccccc  gccggcgctc  ctttccgcgc  300
cccaggtccg  ttacggccag  gagccagtc  gttcgcggac  gccgggacag  cgcctatcac  360
cgggccccgc  ggggaggtca  cctgggccc  atggacccac  gcgacgtttt  gggcggggtg  420
ggcggttcgc  ggggtggtgc  ctgcgcgtg  ttcttggaag  agctcaacta  cagaggaggc  480
gactaccccg  ccgcgcgtcg  gcacgatgac  ggccccgggg  cgcggccctc  cgcgacggtc  540
gagattctcg  cgggcgcgct  gtcgggccc  gagctgcagg  cggcattccc  cctggacggc  600
ctgacccccc  gagtcgcgc  gtgggacgag  tccgtgcgct  cggccctggc  cctgggacat  660
ccggccgggt  tctaccggtg  tccgatatgc  gcgttcgggc  tgtcgcgcgt  gggggtcagt  720
cactttgcct  ccccggcoga  cccaaagggt  tttttccgcc  agacgctgca  gcaggcgag  780
gcgctggcct  ggtacgtcac  gggcgacgg  atcctcgacc  tgacggatcg  gcggggcaaaa  840
accagccct  cccgcgcgat  gggttttctg  gtggacgcca  tcgtgcgggt  ggcgatcaac  900
gggtgggtct  gcgggacgg  cctgcacacg  gagggcgcg  gctcggagct  cgcgacagg  960
gcggccgagc  tccgacggca  gttcgcgagc  ctacggcgct  tgcggcccg  gggggccgcc  1020
gccgtgcgc  tgcctacgc  gggaggggcc  gcgccccccc  accccggccc  cgcgcgcgc  1080
gtctttcgca  gttcgcgtgg  gtccctgctg  tactggccc  ggggtgcgc  gctcctgggg  1140
cgcgactgct  gcgtggccgc  ccgctacgg  gggcgcatga  cgtacatcgc  caccggggct  1200
ctgctgcgcc  gcttcaaccc  cggcgccgtc  aaatgcgtgc  tcccgggga  ggcgcggtt  1260
gcggggcgcg  tcttggaagt  gctggcggtc  ctggcgagc  agacgggtca  gtggctctcg  1320
gtggtcgtgg  gggcgccct  gcacccgcac  tccgccacc  ccgcgtttgc  ggacgtggag  1380
caggaggcgc  tgtttcgcgc  cctgcocctg  ggcagcccg  gggctcgtgc  ggcgagcac  1440
gaggcgctgg  gcgacacgc  ggcgcgcgc  ctgctcgcca  ccagcgggct  gaacgcgctg  1500

```

10

20

30

40

```

ctggggcgcg cgtgtacgc gctgcacacg gccctggcga cgttaccct gaaatacgcc 1560
ctggcctgcg gggacgcgcg ccggcgcgag gaagacgcgc cggcgcgcgc cgcgtgctg 1620
gagacggggc tcatcctgca ggggtgctg ggcctggcgc acacgggtgt cgcgtgctg 1680
gccctggcgc cgtttgacgc ggggtgcacg gcccccgcag tgggcacgta cccccctg 1740
cgtacgcgt ggcctcctcg cgcgaccag cccctgtacg cgcggaccac ccccgccaaa 1800
ttttggcgcg acgtgcgcgc cgcgcggaa cacgtggacc ttgcggcggc gtcctggcg 1860
ccccggcgcg cgtgagcgcg gacgcagac ccgccttcc tgctgaaga cctggcgcc 1920
ttccccccg ccccccgtgaa tagcgagtc gtgctggggc cgcgggtccg cgtcgtggac 1980
atcatggcgc agtttcggaa actgctcatg ggcgacgag agacgcgc cctccggcg 2040
cacgtgtccg ggaggcgcg gaccgggctg ggcggccgc cagcccata g 2091

```

<210> 227

<211> 292

<212> FRT

<213> Herpes simplex virus

10

<400> 227

```

Val Gln Val Lys His Ile Asp Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ser Ser
1      5      10      15
Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Asp Ala Ser Leu Pro Pro Pro Gly Leu
20      25      30
Gln Glu Ala Ala Pro Pro Gly Pro Leu Arg Glu Leu Trp Trp Val
35      40      45
Phe Tyr Ala Gly Asp Arg Ala Leu Glu Glu Pro His Ala Glu Ser Gly
50      55      60
Leu Thr Arg Glu Glu Val Arg Ala Val His Gly Phe Arg Glu Gln Ala
65      70      75      80
Trp Lys Leu Phe Gly Ser Val Gly Ala Pro Arg Ala Phe Leu Gly Ala
85      90      95
Ala Leu Ala Leu Ser Pro Thr Gln Lys Leu Ala Val Tyr Tyr Tyr Leu
100     105     110
Ile His Arg Glu Arg Arg Met Ser Pro Phe Pro Ala Leu Val Arg Leu
115     120     125
Val Gly Arg Tyr Ile Gln Arg His Gly Leu Tyr Val Pro Ala Pro Asp
130     135     140
Glu Pro Thr Leu Ala Asp Ala Met Asn Gly Leu Phe Arg Asp Ala Leu
145     150     155     160
Ala Ala Gly Thr Val Ala Glu Gln Leu Leu Met Phe Asp Leu Leu Pro
165     170     175
Pro Lys Asp Val Pro Val Gly Ser Asp Ala Arg Ala Asp Ser Ala Ala
180     185     190
Leu Leu Arg Phe Val Asp Ser Gln Arg Leu Thr Pro Gly Gly Ser Val
195     200     205
Ser Pro Glu His Val Met Tyr Leu Gly Ala Phe Leu Gly Val Leu Tyr
210     215     220
Ala Gly His Gly Arg Leu Ala Ala Thr His Thr Ala Arg Leu Thr
225     230     235     240
Gly Val Thr Ser Leu Val Leu Thr Val Gly Asp Val Asp Arg Met Ser
245     250     255
Ala Phe Asp Arg Gly Pro Ala Gly Ala Gly Arg Thr Arg Thr Ala
260     265     270
Gly Tyr Leu Asp Ala Leu Leu Thr Val Cys Leu Ala Arg Ala Gln His
275     280     285
Gly Gln Ser Val
290

```

20

30

<210> 228

<211> 532

40

<212> PRT

<213> Herpes simplex virus

<400> 228

```

Met Glu Leu Ser Tyr Ala Thr Thr Leu His His Arg Asp Val Val Phe
 1          5          10          15
Tyr Val Thr Ala Asp Arg Asn Arg Ala Tyr Phe Val Cys Gly Gly Ser
      20          25          30
Val Tyr Ser Val Gly Arg Pro Arg Asp Ser Gln Pro Gly Glu Ile Ala
      35          40          45
Lys Phe Gly Leu Val Val Arg Gly Thr Gly Pro Lys Asp Arg Met Val
      50          55          60
Ala Asn Tyr Val Arg Ser Glu Leu Arg Gln Arg Gly Leu Arg Asp Val
      65          70          75          80
Arg Pro Val Gly Glu Asp Glu Val Phe Leu Asp Ser Val Cys Leu Leu
      85          90          95
Asn Pro Asn Val Ser Ser Glu Arg Asp Val Ile Asn Thr Asn Asp Val
      100          105          110
Glu Val Leu Asp Glu Cys Leu Ala Glu Tyr Cys Thr Ser Leu Arg Thr
      115          120          125
Ser Pro Gly Val Leu Val Thr Gly Val Arg Val Arg Ala Arg Asp Arg
      130          135          140
Val Ile Glu Leu Phe Glu His Pro Ala Ile Val Asn Ile Ser Ser Arg
      145          150          155          160
Phe Ala Tyr Thr Pro Ser Pro Tyr Val Phe Ala Leu Ala Gln Ala His
      165          170          175
Leu Pro Arg Leu Pro Ser Ser Leu Glu Pro Leu Val Ser Gly Leu Phe
      180          185          190
Asp Gly Ile Pro Ala Pro Arg Gln Pro Leu Asp Ala Arg Asp Arg Arg
      195          200          205
Thr Asp Val Val Ile Thr Gly Thr Arg Ala Pro Arg Pro Met Ala Gly
      210          215          220
Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Lys Arg Ala Thr Val Ser Glu Phe
      225          230          235          240
Val Gln Val Lys His Ile Asp Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ser Ser
      245          250          255
Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Asp Ala Ser Leu Pro Pro Pro Gly Leu
      260          265          270
Gln Glu Ala Ala Pro Pro Gly Pro Pro Leu Arg Glu Leu Trp Trp Val
      275          280          285
Phe Tyr Ala Gly Asp Arg Ala Leu Glu Glu Pro His Ala Glu Ser Gly
      290          295          300
Leu Thr Arg Glu Glu Val Arg Ala Val His Gly Phe Arg Glu Gln Ala
      305          310          315          320
Trp Lys Leu Phe Gly Ser Val Gly Ala Pro Arg Ala Phe Leu Gly Ala
      325          330          335
Ala Leu Ala Leu Ser Pro Thr Gln Lys Leu Ala Val Tyr Tyr Tyr Leu
      340          345          350
Ile His Arg Glu Arg Arg Met Ser Pro Phe Pro Ala Leu Val Arg Leu
      355          360          365
Val Gly Arg Tyr Ile Gln Arg His Gly Leu Tyr Val Pro Ala Pro Asp
      370          375          380
Glu Pro Thr Leu Ala Asp Ala Met Asn Gly Leu Phe Arg Asp Ala Leu
      385          390          395          400
Ala Ala Gly Thr Val Ala Glu Gln Leu Leu Met Phe Asp Leu Leu Pro
      405          410          415
Pro Lys Asp Val Pro Val Gly Ser Asp Ala Arg Ala Asp Ser Ala Ala
      420          425          430

```

10

20

30

40

Leu Leu Arg Phe Val Asp Ser Gln Arg Leu Thr Pro Gly Gly Ser Val
 435 440 445
 Ser Pro Glu His Val Met Tyr Leu Gly Ala Phe Leu Gly Val Leu Tyr
 450 455 460
 Ala Gly His Gly Arg Leu Ala Ala Thr His Thr Ala Arg Leu Thr
 465 470 475 480
 Gly Val Thr Ser Leu Val Leu Thr Val Gly Asp Val Asp Arg Met Ser
 485 490 495
 Ala Phe Asp Arg Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Arg Thr Arg Thr Ala
 500 505 510
 Gly Tyr Leu Asp Ala Leu Leu Thr Val Cys Leu Ala Arg Ala Gln His
 515 520 525
 Gly Gln Ser Val
 530

10

<210> 229
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 229
 Pro Leu Arg Glu Leu Trp Trp Val Phe Tyr Ala Gly Asp Arg Ala Leu
 1 5 10 15
 Glu Glu Pro His
 20

<210> 230
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

20

<400> 230
 Val Ala Pro Leu Ile Val Gly Leu Thr Val Glu Ser Gly Phe Glu Ala
 1 5 10 15
 Asn Val Ala Ala Val Val Gly Ser Arg Thr Thr Gly Leu Gly Gly Thr
 20 25 30
 Ala Val Ser Leu Lys Leu Met Pro Ser His Tyr Ser Pro Ser Val Tyr
 35 40 45
 Val Phe His Gly Gly Arg His Leu Ala Pro Ser Thr Gln Ala Pro Asn
 50 55 60
 Leu Thr Arg Leu Cys Glu Arg Ala Arg Arg His Phe Gly Phe Ser Asp
 65 70 75 80
 Tyr Ala Pro Arg Pro Cys Asp Leu Lys His Glu Thr Thr Gly Asp Ala
 85 90 95
 Leu Cys Glu Arg Leu Gly Leu Asp Pro Asp Arg Ala Leu Leu Tyr Leu
 100 105 110
 Val Ile Thr Glu Gly Phe Arg Glu Ala Val Cys Ile Ser Asn Thr Phe
 115 120 125
 Leu His Leu Gly Gly Met Asp Lys Val Thr Ile Gly Asp Ala Glu Val
 130 135 140
 His Arg Ile Pro Val Tyr Pro Leu Gln Met Phe Met Pro Asp Phe Ser
 145 150 155 160
 Arg Val Ile Ala Asp Pro Phe Asn Cys Asn His Arg Ser Ile Gly Glu
 165 170 175
 Asn Phe Asn Tyr Pro Leu Pro Phe Phe Asn Arg Pro Leu Ala Arg Leu
 180 185 190
 Leu Phe Glu Ala Val Val Gly Pro Ala Ala Val Ala Leu Arg Ala Arg
 195 200 205

30

40

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

<210> 231
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 231

Gly Leu Glu Leu Leu Ser Leu Leu Ser Ala Arg Ser Gly Asp Ala Asp
 1 5 10 15
 Val Ala Val Ala Pro Leu Ile Val Gly Leu Thr Val Glu Ser Gly Phe
 20 25 30
 Glu Ala Asn Val Ala Ala Val Val Gly Ser Arg Thr Thr Gly Leu Gly
 35 40 45
 Gly Thr Ala Val Ser Leu Lys Leu Met Pro Ser His Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Val Tyr Val Phe His Gly Gly Arg His Leu Ala Pro Ser Thr Gln Ala
 65 70 75 80
 Pro Asn Leu Thr Arg Leu Cys Glu Arg Ala Arg Arg His Phe Gly Phe
 85 90 95
 Ser Asp Tyr Ala Pro Arg Pro Cys Asp Leu Lys His Glu Thr Thr Gly
 100 105 110
 Asp Ala Leu Cys Glu Arg Leu Gly Leu Asp Pro Asp Arg Ala Leu Leu
 115 120 125
 Tyr Leu Val Ile Thr Glu Gly Phe Arg Glu Ala Val Cys Ile Ser Asn
 130 135 140
 Thr Phe Leu His Leu Gly Gly Met Asp Lys Val Thr Ile Gly Asp Ala
 145 150 155 160
 Glu Val His Arg Ile Pro Val Tyr Pro Leu Gln Met Phe Met Pro Asp
 165 170 175
 Phe Ser Arg Val Ile Ala Asp Pro Phe Asn Cys Asn His Arg Ser Ile
 180 185 190
 Gly Glu Asn Phe Asn Tyr Pro Leu Pro Phe Phe Asn Arg Pro Leu Ala
 195 200 205
 Arg Leu Leu Phe Glu Ala Val Val Gly Pro Ala Ala Val Ala Leu Arg
 210 215 220
 Ala Arg Asn Val Asp Ala Val Ala Arg Ala Ala Ala His Leu Ala Phe
 225 230 235 240
 Asp Glu Asn His Glu Gly Ala Ala Leu Pro Ala Asp Ile Thr Phe Thr
 245 250 255
 Ala Phe Glu Ala Ser Gln Gly Lys Pro Gln Arg Gly Ala Arg Asp Ala
 260 265 270
 Gly Asn

<210> 232
 <211> 1196
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 232

Met Asp Thr Lys Pro Lys Thr Thr Thr Thr Val Lys Val Pro Pro Gly
 1 5 10 15

10

20

30

40

Pro Met Gly Tyr Val Tyr Gly Arg Ala Cys Pro Ala Glu Gly Leu Glu
 20 25 30
 Leu Leu Ser Leu Leu Ser Ala Arg Ser Gly Asp Ala Asp Val Ala Val
 35 40 45
 Ala Pro Leu Ile Val Gly Leu Thr Val Glu Ser Gly Phe Glu Ala Asn
 50 55 60
 Val Ala Ala Val Val Gly Ser Arg Thr Thr Gly Leu Gly Gly Thr Ala
 65 70 75 80
 Val Ser Leu Lys Leu Met Pro Ser His Tyr Ser Pro Ser Val Tyr Val
 85 90 95
 Phe His Gly Gly Arg His Leu Ala Pro Ser Thr Gln Ala Pro Asn Leu
 100 105 110
 Thr Arg Leu Cys Glu Arg Ala Arg Pro His Phe Gly Phe Ala Asp Tyr
 115 120 125
 Ala Pro Arg Pro Cys Asp Leu Lys His Glu Thr Thr Gly Asp Ala Leu
 130 135 140
 Cys Glu Arg Leu Gly Leu Asp Pro Asp Arg Ala Leu Leu Tyr Leu Val
 145 150 155 160
 Ile Thr Glu Gly Phe Arg Glu Ala Val Cys Ile Ser Asn Thr Phe Leu
 165 170 175
 His Leu Gly Gly Met Asp Lys Val Thr Ile Gly Asp Ala Glu Val His
 180 185 190
 Arg Ile Pro Val Tyr Pro Leu Gln Met Phe Met Pro Asp Phe Ser Arg
 195 200 205
 Val Ile Ala Asp Pro Phe Asn Cys Asn His Arg Ser Ile Gly Glu Asn
 210 215 220
 Phe Asn Tyr Pro Leu Pro Phe Phe Asn Arg Pro Leu Ala Arg Leu Leu
 225 230 235 240
 Phe Glu Ala Val Val Gly Pro Ala Ala Val Ala Leu Arg Ala Arg Asn
 245 250 255
 Val Asp Ala Val Ala Arg Ala Ala Ala His Leu Ala Phe Asp Glu Asn
 260 265 270
 His Glu Gly Ala Ala Leu Pro Ala Asp Ile Thr Phe Thr Ala Phe Glu
 275 280 285
 Ala Ser Gln Gly Lys Pro Gln Arg Gly Ala Arg Asp Ala Gly Asn Lys
 290 295 300
 Gly Pro Ala Gly Gly Phe Glu Gln Arg Leu Ala Ser Val Met Ala Gly
 305 310 315 320
 Asp Ala Ala Leu Ala Leu Glu Ser Ile Val Ser Met Ala Val Phe Asp
 325 330 335
 Glu Pro Pro Pro Asp Ile Thr Thr Trp Pro Leu Leu Glu Gly Gln Glu
 340 345 350
 Thr Pro Ala Ala Arg Ala Gly Ala Val Gly Ala Tyr Leu Ala Arg Ala
 355 360 365
 Ala Gly Leu Val Gly Ala Met Val Phe Ser Thr Asn Ser Ala Leu His
 370 375 380
 Leu Thr Glu Val Asp Asp Ala Gly Pro Ala Asp Pro Lys Asp His Ser
 385 390 395 400
 Lys Pro Ser Phe Tyr Arg Phe Phe Leu Val Pro Gly Thr His Val Ala
 405 410 415
 Ala Asn Pro Gln Leu Asp Arg Glu Gly His Val Val Pro Gly Tyr Glu
 420 425 430
 Gly Arg Pro Thr Ala Pro Leu Val Gly Gly Thr Gln Glu Phe Ala Gly
 435 440 445
 Glu His Leu Ala Met Leu Cys Gly Phe Ser Pro Ala Leu Leu Ala Lys
 450 455 460
 Met Leu Phe Tyr Leu Glu Arg Cys Asp Gly Gly Val Ile Val Gly Arg
 465 470 475 480

10

20

30

40

Gln Glu Met Asp Val Phe Arg Tyr Val Ala Asp Ser Gly Gln Thr Asp
 485 490 495
 Val Pro Cys Asn Leu Cys Thr Phe Glu Thr Arg His Ala Cys Ala His
 500 505 510
 Thr Thr Leu Met Arg Leu Arg Ala Arg His Pro Lys Phe Ala Ser Ala
 515 520 525
 Ala Arg Gly Ala Ile Gly Val Phe Gly Thr Met Asn Ser Ala Tyr Ser
 530 535 540
 Asp Cys Asp Val Leu Gly Asn Tyr Ala Ala Phe Ser Ala Leu Lys Arg
 545 550 555 560
 Ala Asp Gly Ser Glu Asn Thr Arg Thr Ile Met Gln Glu Thr Tyr Arg
 565 570 575
 Ala Ala Thr Glu Arg Val Met Ala Glu Leu Glu Ala Leu Gln Tyr Val
 580 585 590
 Asp Gln Ala Val Pro Thr Ala Leu Gly Arg Leu Glu Thr Ile Ile Gly
 595 600 605
 Asn Arg Glu Ala Leu His Thr Val Val Asn Asn Ile Lys Gln Leu Val
 610 615 620
 Asp Arg Glu Val Glu Gln Leu Met Arg Asn Leu Ile Glu Gly Arg Asn
 625 630 635 640
 Phe Lys Phe Arg Asp Gly Leu Ala Glu Ala Asn His Ala Met Ser Leu
 645 650 655
 Ser Leu Asp Pro Tyr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Leu Leu Gln Leu Leu
 660 665 670
 Ala Arg Arg Ser Asn Leu Ala Val Tyr Gln Asp Leu Ala Leu Ser Gln
 675 680 685
 Cys His Gly Val Phe Ala Gly Gln Ser Val Glu Gly Arg Asn Phe Arg
 690 695 700
 Asn Gln Phe Gln Pro Val Leu Arg Arg Arg Val Met Asp Leu Phe Asn
 705 710 715 720
 Asn Gly Phe Leu Ser Ala Lys Thr Leu Thr Val Ala Leu Ser Glu Gly
 725 730 735
 Ala Ala Ile Cys Ala Pro Ser Leu Thr Ala Gly Gln Thr Ala Pro Ala
 740 745 750
 Glu Ser Ser Phe Glu Gly Asp Val Ala Arg Val Thr Leu Gly Phe Pro
 755 760 765
 Lys Glu Leu Arg Val Lys Ser Arg Val Leu Phe Ala Gly Ala Ser Ala
 770 775 780
 Asn Ala Ser Glu Ala Ala Lys Ala Arg Val Ala Ser Leu Gln Ser Ala
 785 790 795 800
 Tyr Gln Lys Pro Asp Lys Arg Val Asp Ile Leu Leu Gly Pro Leu Gly
 805 810 815
 Phe Leu Leu Lys Gln Phe His Ala Val Ile Phe Pro Asn Gly Lys Pro
 820 825 830
 Pro Gly Ser Asn Gln Pro Asn Pro Gln Trp Phe Trp Thr Ala Leu Gln
 835 840 845
 Arg Asn Gln Leu Pro Ala Arg Leu Leu Ser Arg Glu Asp Ile Glu Thr
 850 855 860
 Ile Ala Phe Ile Lys Arg Phe Ser Leu Asp Tyr Gly Ala Ile Asn Phe
 865 870 875 880
 Ile Asn Leu Ala Pro Asn Asn Val Ser Glu Leu Ala Met Tyr Tyr Met
 885 890 895
 Ala Asn Gln Ile Leu Arg Tyr Cys Asp His Ser Thr Tyr Phe Ile Asn
 900 905 910
 Thr Leu Thr Ala Val Ile Ala Gly Ser Arg Arg Pro Pro Ser Val Gln
 915 920 925
 Ala Ala Ala Ala Trp Ala Pro Gln Gly Gly Ala Gly Leu Glu Ala Gly
 930 935 940

10

20

30

40

Ala Arg Ala Leu Met Asp Ser Leu Asp Ala His Pro Gly Ala Trp Thr
 945 950 955 960
 Ser Met Phe Ala Ser Cys Asn Leu Leu Arg Pro Val Met Ala Ala Arg
 965 970 975
 Pro Met Val Val Leu Gly Leu Ser Ile Ser Lys Tyr Tyr Gly Met Ala
 980 985 990
 Gly Asn Asp Arg Val Phe Gln Ala Gly Asn Trp Ala Ser Leu Leu Gly
 995 1000 1005
 Gly Lys Asn Ala Cys Pro Leu Leu Ile Phe Asp Arg Thr Arg Lys Phe
 1010 1015 1020
 Val Leu Ala Cys Pro Arg Ala Gly Phe Val Cys Ala Ala Ser Ser Leu
 1025 1030 1035 1040
 Gly Gly Gly Ala His Glu His Ser Leu Cys Glu Gln Leu Arg Gly Ile
 1045 1050 1055
 Ile Ala Glu Gly Gly Ala Ala Val Ala Ser Ser Val Phe Val Ala Thr
 1060 1065 1070
 Val Lys Ser Leu Gly Pro Arg Thr Gln Gln Leu Gln Ile Glu Asp Trp
 1075 1080 1085
 Leu Ala Leu Leu Glu Asp Glu Tyr Leu Ser Glu Glu Met Met Glu Phe
 1090 1095 1100
 Thr Thr Arg Ala Leu Glu Arg Gly His Gly Glu Trp Ser Thr Asp Ala
 1105 1110 1115 1120
 Ala Leu Glu Val Ala His Glu Ala Glu Ala Leu Val Ser Gln Leu Gly
 1125 1130 1135
 Ala Ala Gly Glu Val Phe Asn Phe Gly Asp Phe Gly Asp Glu Asp Asp
 1140 1145 1150
 His Ala Ala Ser Phe Gly Gly Leu Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly
 1155 1160 1165
 Val Ala Arg Lys Arg Ala Phe His Gly Asp Asp Pro Phe Gly Glu Gly
 1170 1175 1180
 Pro Pro Glu Lys Lys Asp Leu Thr Leu Asp Met Leu
 1185 1190 1195

10

20

<210> 233
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 233
 Arg Pro Leu Ala Ala Gln Arg Glu Ala Ala Gly Val Tyr Asp Ala Val
 1 5 10 15
 Arg Thr Trp Gly Pro Asp Ala Glu Ala Glu Pro Asp Gln Met Glu Asn
 20 25 30
 Thr Tyr Leu Leu Pro Asp Asp Asp Ala Ala Met Pro Ala Gly Val Gly
 35 40 45
 Leu Gly Ala Thr Pro Ala Ala Asp Thr Thr Ala Ala Trp Pro Ala
 50 55 60
 Glu Ser His Ala Pro Arg Ala Pro Ser Glu Asp Ala Asp Ser Ile Tyr
 65 70 75 80
 Glu Ser Val Ser Glu Asp Gly Gly Arg Val Tyr Glu Glu Ile Pro Trp
 85 90 95
 Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile Cys Leu Arg Arg Gln Asp Ala Gly Gly
 100 105 110
 Ala Ala Pro Pro Gly Asp Ala Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala Glu
 115 120 125
 Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly Gly Ser Ala Leu Phe Ser Pro Pro Gly
 130 135 140
 Ala Thr Arg Ala Pro Asp Pro Gly Leu Ser Leu Ser Pro Met Pro Ala

30

40

145 150 155 160
 Arg Pro Arg Thr Asn Ala Leu Ala Asn Asp Gly Pro Thr Asn Val Ala
 165 170 175
 Ala Leu Ser Ala Leu Leu Thr Lys Leu Lys Arg Gly Arg His Gln Ser
 180 185 190
 His

<210> 234
 <211> 277
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 234
 Arg Thr Arg Arg Asp Asn Ala Pro Pro Pro Leu Pro Arg Ala Arg Pro
 1 5 10 15
 His Ser Thr Pro Ala Ala Pro Arg Arg Cys Arg Arg His Arg Glu Asp
 20 25 30
 Leu Pro Glu Pro Pro His Val Asp Ala Ala Asp Arg Gly Pro Glu Pro
 35 40 45
 Cys Ala Gly Arg Pro Ala Thr Tyr Tyr Thr His Met Ala Gly Ala Pro
 50 55 60
 Pro Arg Leu Pro Pro Arg Asn Pro Ala Pro Pro Glu Gln Arg Pro Ala
 65 70 75 80
 Ala Ala Ala Arg Pro Leu Ala Ala Gln Arg Glu Ala Ala Gly Val Tyr
 85 90 95
 Asp Ala Val Arg Thr Trp Gly Pro Asp Ala Glu Ala Glu Pro Asp Gln
 100 105 110
 Met Glu Asn Thr Tyr Leu Leu Pro Asp Asp Asp Ala Ala Met Pro Ala
 115 120 125
 Gly Val Gly Leu Gly Ala Thr Pro Ala Ala Asp Thr Thr Ala Ala Ala
 130 135 140
 Ala Trp Pro Ala Glu Ser His Ala Pro Arg Ala Pro Ser Glu Asp Ala
 145 150 155 160
 Asp Ser Ile Tyr Glu Ser Val Gly Glu Asp Gly Gly Arg Val Tyr Glu
 165 170 175
 Glu Ile Pro Trp Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile Cys Pro Arg Arg Arg
 180 185 190
 Leu Ala Gly Gly Ala Ala Leu Pro Gly Asp Ala Pro Asp Ser Pro Tyr
 195 200 205
 Ile Glu Ala Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly Gly Ser Ala Leu Phe
 210 215 220
 Ser Pro Arg Arg Ala Thr Arg Ala Pro Asp Pro Gly Leu Ser Leu Ser
 225 230 235 240
 Pro Met Pro Ala Arg Pro Arg Thr Asn Ala Leu Ala Asn Asp Gly Pro
 245 250 255
 Thr Asn Val Ala Ala Leu Ser Ala Leu Leu Thr Lys Leu Lys Arg Gly
 260 265 270
 Arg His Gln Ser His
 275

<210> 235
 <211> 722
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 235
 Met Gln Arg Arg Ala Arg Gly Ala Ser Ser Leu Arg Leu Ala Arg Cys

10

20

30

40

1	5	10	15
Leu Thr Pro Ala Asn Leu Ile Arg Gly Ala Asn Ala Gly Val Pro Glu			
20	25	30	
Arg Arg Ile Phe Ala Gly Cys Leu Leu Pro Thr Pro Glu Gly Leu Leu			
35	40	45	
Ser Ala Ala Val Gly Val Leu Arg Gln Arg Ala Asp Asp Leu Gln Pro			
50	55	60	
Ala Phe Leu Thr Gly Ala Asp Arg Ser Val Arg Leu Ala Ala Arg His			
65	70	75	80
His Asn Thr Val Pro Glu Ser Leu Ile Val Asp Gly Leu Ala Ser Asp			
85	90	95	
Pro His Tyr Asp Tyr Ile Arg His Tyr Ala Ser Ala Ala Lys Gln Ala			
100	105	110	
Leu Gly Glu Val Glu Leu Ser Gly Gly Gln Leu Ser Arg Ala Ile Leu			
115	120	125	
Ala Gln Tyr Trp Lys Tyr Leu Gln Thr Val Val Pro Ser Gly Leu Asp			
130	135	140	
Ile Pro Asp Asp Pro Ala Gly Asp Cys Asp Pro Ser Leu His Val Leu			
145	150	155	160
Leu Arg Pro Thr Leu Leu Pro Lys Leu Leu Val Arg Ala Pro Phe Lys			
165	170	175	
Ser Gly Ala Ala Ala Lys Tyr Ala Ala Ala Val Ala Gly Leu Arg			
180	185	190	
Asp Ala Ala His Arg Leu Gln Gln Tyr Met Phe Phe Met Arg Pro Ala			
195	200	205	
Asp Pro Ser Arg Pro Ser Thr Asp Thr Ala Leu Arg Leu Ser Glu Leu			
210	215	220	
Leu Ala Tyr Val Ser Val Leu Tyr His Trp Ala Ser Trp Met Leu Trp			
225	230	235	240
Thr Ala Asp Lys Tyr Val Cys Arg Arg Leu Gly Pro Ala Asp Arg Arg			
245	250	255	
Phe Val Ala Leu Ser Gly Ser Leu Glu Ala Pro Ala Glu Thr Phe Ala			
260	265	270	
Arg His Leu Asp Arg Gly Pro Ser Gly Thr Thr Gly Ser Met Gln Cys			
275	280	285	
Met Ala Leu Arg Ala Ala Val Ser Asp Val Leu Gly His Leu Thr Arg			
290	295	300	
Leu Ala His Leu Trp Glu Thr Gly Lys Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Gly			
305	310	315	320
Ile Val Asp Ala Ile Val Ser Thr Val Glu Val Leu Ser Ile Val His			
325	330	335	
His His Ala Gln Tyr Ile Ile Asn Ala Thr Leu Thr Gly Tyr Val Val			
340	345	350	
Trp Ala Ser Asp Ser Leu Asn Asn Glu Tyr Leu Thr Ala Ala Val Asp			
355	360	365	
Ser Gln Glu Arg Phe Cys Arg Thr Ala Ala Pro Leu Phe Pro Thr Met			
370	375	380	
Thr Ala Pro Ser Trp Ala Arg Met Glu Leu Ser Ile Lys Ser Trp Phe			
385	390	395	400
Gly Ala Ala Leu Ala Pro Asp Leu Leu Arg Ser Gly Thr Pro Ser Pro			
405	410	415	
His Tyr Glu Ser Ile Leu Arg Leu Ala Ala Ser Gly Pro Pro Gly Gly			
420	425	430	
Arg Gly Ala Val Gly Gly Ser Cys Arg Asp Lys Ile Gln Arg Thr Arg			
435	440	445	
Arg Asp Asn Ala Pro Pro Pro Leu Pro Arg Ala Arg Pro His Ser Thr			
450	455	460	
Pro Ala Ala Pro Arg Arg Cys Arg Arg His Arg Glu Asp Leu Pro Glu			

10

20

30

40

465 470 475 480
 Pro Pro His Val Asp Ala Ala Asp Arg Gly Pro Glu Pro Cys Ala Gly
 485 490 495
 Arg Pro Ala Thr Tyr Tyr Thr His Met Ala Gly Ala Pro Pro Arg Leu
 500 505 510
 Pro Pro Arg Asn Pro Ala Pro Pro Glu Gln Arg Pro Ala Ala Ala Ala
 515 520 525
 Arg Pro Leu Ala Ala Gln Arg Glu Ala Ala Gly Val Tyr Asp Ala Val
 530 535 540
 Arg Thr Trp Gly Pro Asp Ala Glu Ala Glu Pro Asp Gln Met Glu Asn
 545 550 555 560
 Thr Tyr Leu Leu Pro Asp Asp Asp Ala Ala Met Pro Ala Gly Val Gly
 565 570 575
 Leu Gly Ala Thr Pro Ala Ala Asp Thr Thr Ala Ala Ala Trp Pro
 580 585 590
 Ala Glu Ser His Ala Pro Arg Ala Pro Ser Glu Asp Ala Asp Ser Ile
 595 600 605
 Tyr Glu Ser Val Gly Glu Asp Gly Gly Arg Val Tyr Glu Glu Ile Pro
 610 615 620
 Trp Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile Cys Pro Arg Arg Arg Leu Ala Gly
 625 630 635 640
 Gly Ala Ala Leu Pro Gly Asp Ala Pro Asp Ser Pro Tyr Ile Glu Ala
 645 650 655
 Glu Asn Pro Leu Tyr Asp Trp Gly Gly Ser Ala Leu Phe Ser Pro Arg
 660 665 670
 Arg Ala Thr Arg Ala Pro Asp Pro Gly Leu Ser Leu Ser Pro Met Pro
 675 680 685
 Ala Arg Pro Arg Thr Asn Ala Leu Ala Asn Asp Gly Pro Thr Asn Val
 690 695 700
 Ala Ala Leu Ser Ala Leu Leu Thr Lys Leu Lys Arg Gly Arg His Gln
 705 710 715 720
 Ser His

10

<210> 236
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 236
 Glu Glu Ile Pro Trp Val Arg Val Tyr Glu Asn Ile Cys Leu Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Asp Ala

30

<210> 237
 <211> 567
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(567)
 <223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 237
 Pro Met Asp Pro Arg Asp Val Leu Gly Arg Val Gly Gly Ser Arg Val
 1 5 10 15

40

Val Pro Ser Pro Leu Phe Leu Asp Glu Leu Ser Tyr Glu Glu Asp Asp
 20 25 30
 Tyr Pro Ala Ala Val Ala His Asp Asp Xaa Ala Gly Ala Arg Pro Pro
 35 40 45
 Ala Thr Val Glu Ile Leu Ala Gly Arg Val Ser Gly Pro Glu Leu Gln
 50 55 60
 Ala Ala Phe Pro Leu Asp Arg Leu Thr Pro Arg Val Ala Ala Trp Asp
 65 70 75 80
 Glu Ser Val Arg Ser Ala Leu Ala Leu Gly His Pro Ala Gly Phe Tyr
 85 90 95
 Pro Cys Pro Asp Ser Ala Phe Gly Leu Ser Arg Val Gly Val Met His
 100 105 110
 Phe Ala Ser Pro Ala Asp Pro Lys Val Phe Phe Arg Gln Thr Leu Gln
 115 120 125
 Gln Gly Glu Ala Leu Ala Trp Tyr Val Thr Gly Asp Ala Ile Leu Asp
 130 135 140
 Xaa Thr Asp Arg Arg Ala Lys Thr Ser Pro Ser Arg Ala Met Gly Phe
 145 150 155 160
 Leu Val Asp Ala Ile Val Arg Val Ala Ile Asn Gly Trp Val Xaa Gly
 165 170 175
 Thr Arg Leu His Thr Glu Gly Arg Gly Ser Glu Leu Asp Asp Arg Ala
 180 185 190
 Ala Glu Leu Arg Arg Gln Phe Ala Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Val
 195 200 205
 Gly Ala Ala Ala Val Pro Leu Leu Ser Ala Gly Gly Ala Ala Pro Pro
 210 215 220
 His Pro Gly Pro Asp Ala Ala Val Phe Arg Ser Ser Leu Gly Ser Leu
 225 230 235 240
 Leu Tyr Trp Pro Gly Val Arg Ala Leu Leu Gly Arg Asp Cys Arg Val
 245 250 255
 Ala Ala Arg Tyr Ala Gly Arg Met Thr Tyr Ile Ala Thr Gly Ala Leu
 260 265 270
 Leu Ala Arg Phe Asn Pro Gly Ala Val Lys Cys Val Leu Pro Arg Glu
 275 280 285
 Ala Ala Phe Ala Gly Arg Val Leu Asp Val Leu Ala Val Leu Ala Glu
 290 295 300
 Xaa Thr Val Gln Trp Leu Ser Val Val Val Gly Ala Arg Leu His Pro
 305 310 315 320
 His Ser Ala His Pro Ala Phe Ala Asp Val Glu Gln Glu Ala Leu Phe
 325 330 335
 Arg Ala Leu Pro Leu Gly Ser Pro Gly Val Val Ala Ala Glu His Glu
 340 345 350
 Ala Leu Gly Asp Thr Ala Ala Arg Arg Leu Leu Ala Thr Ser Gly Leu
 355 360 365
 Asn Ala Val Leu Gly Ala Ala Val Tyr Ala Leu His Thr Ala Leu Ala
 370 375 380
 Thr Val Thr Leu Lys Tyr Ala Leu Ala Cys Gly Asp Ala Xaa Arg Arg
 385 390 395 400
 Arg Asp Asp Ala Ala Ala Arg Ala Val Leu Ala Thr Gly Leu Ile
 405 410 415
 Leu Gln Arg Leu Leu Gly Leu Ala Asp Thr Val Val Ala Cys Val Ala
 420 425 430
 Leu Ala Ala Phe Asp Gly Gly Ser Thr Ala Pro Glu Val Gly Thr Tyr
 435 440 445
 Thr Pro Leu Arg Tyr Ala Cys Val Leu Arg Ala Thr Gln Pro Leu Tyr
 450 455 460
 Ala Arg Thr Thr Pro Ala Lys Phe Trp Ala Asp Val Arg Ala Ala Ala
 465 470 475 480

10

20

30

40

Glu His Val Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ser Ala Pro Arg Ala Pro Val
 485 490 495
 Ser Gly Thr Ala Asp Pro Ala Phe Leu Leu Glu Asp Leu Ala Ala Phe
 500 505 510
 Pro Pro Ala Pro Leu Asn Ser Glu Ser Val Leu Gly Pro Arg Val Arg
 515 520 525
 Val Val Asp Ile Met Ala Gln Phe Arg Lys Leu Leu Met Gly Asp Glu
 530 535 540
 Glu Thr Ala Ala Xaa Arg Ala His Val Ser Gly Arg Arg Ala Thr Gly
 545 550 555 560
 Leu Gly Gly Pro Pro Arg Pro
 565

<210> 238

<211> 696

<212> PRT

<213> Herpes simplex virus

<400> 238

Met Ser Val Arg Gly His Ala Val Arg Arg Arg Arg Ala Ser Thr Arg
 1 5 10 15
 Ser His Ala Pro Ser Ala His Arg Ala Asp Ser Pro Val Glu Asp Glu
 20 25 30
 Pro Glu Gly Gly Gly Val Gly Leu Met Gly Tyr Leu Arg Ala Val Phe
 35 40 45
 Asn Val Asp Asp Asp Ser Glu Val Glu Ala Ala Gly Glu Met Ala Ser
 50 55 60
 Glu Glu Pro Pro Pro Arg Arg Arg Arg Glu Ala Arg Gly His Pro Gly
 65 70 75 80
 Ser Arg Arg Ala Ser Glu Ala Arg Ala Ala Pro Pro Arg Arg Ala
 85 90 95
 Ser Phe Pro Arg Pro Arg Ser Val Thr Ala Arg Ser Gln Ser Val Arg
 100 105 110
 Gly Arg Arg Asp Ser Ala Ile Thr Arg Ala Pro Arg Gly Gly Tyr Leu
 115 120 125
 Gly Pro Met Asp Pro Arg Asp Val Leu Gly Arg Val Gly Gly Ser Arg
 130 135 140
 Val Val Pro Ser Pro Leu Phe Leu Asp Glu Leu Asn Tyr Glu Glu Asp
 145 150 155 160
 Asp Tyr Pro Ala Ala Val Ala His Asp Asp Gly Pro Gly Ala Arg Pro
 165 170 175
 Ser Ala Thr Val Glu Ile Leu Ala Gly Arg Val Ser Gly Pro Glu Leu
 180 185 190
 Gln Ala Ala Phe Pro Leu Asp Arg Leu Thr Pro Arg Val Ala Ala Trp
 195 200 205
 Asp Glu Ser Val Arg Ser Ala Leu Ala Leu Gly His Pro Ala Gly Phe
 210 215 220
 Tyr Pro Cys Pro Asp Ser Ala Phe Gly Leu Ser Arg Val Gly Val Met
 225 230 235 240
 His Phe Ala Ser Pro Ala Asp Pro Lys Val Phe Phe Arg Gln Thr Leu
 245 250 255
 Gln Gln Gly Glu Ala Leu Ala Trp Tyr Val Thr Gly Asp Ala Ile Leu
 260 265 270
 Asp Leu Thr Asp Arg Arg Ala Lys Thr Ser Pro Ser Arg Ala Met Gly
 275 280 285
 Phe Leu Val Asp Ala Ile Val Arg Val Ala Ile Asn Gly Trp Val Cys
 290 295 300
 Gly Thr Arg Leu His Thr Glu Gly Arg Gly Ser Glu Leu Asp Asp Arg

10

20

30

40

305 310 315 320
 Ala Ala Glu Leu Arg Arg Gln Phe Ala Ser Leu Thr Ala Leu Arg Pro
 Val Gly Ala Ala Val Pro Leu Leu Ser Ala Gly Gly Ala Ala Pro
 Pro His Pro Gly Pro Asp Ala Ala Val Phe Arg Ser Ser Leu Gly Ser
 Leu Leu Tyr Trp Pro Gly Val Arg Ala Leu Leu Gly Arg Asp Cys Arg
 Val Ala Ala Arg Tyr Ala Gly Arg Met Thr Tyr Ile Ala Thr Gly Ala
 Leu Leu Ala Arg Phe Asn Pro Gly Ala Val Lys Cys Val Leu Pro Arg
 Glu Ala Ala Phe Ala Gly Arg Val Leu Asp Val Leu Ala Val Leu Ala
 Glu Gln Thr Val Gln Trp Leu Ser Val Val Val Gly Ala Arg Leu His
 Pro His Ser Ala His Pro Ala Phe Ala Asp Val Glu Gln Glu Ala Leu
 Phe Arg Ala Leu Pro Leu Gly Ser Pro Gly Val Val Ala Ala Glu His
 Glu Ala Leu Gly Asp Thr Ala Ala Arg Arg Leu Leu Ala Thr Ser Gly
 Leu Asn Ala Val Leu Gly Ala Ala Val Tyr Ala Leu His Thr Ala Leu
 Ala Thr Val Thr Leu Lys Tyr Ala Leu Ala Cys Gly Asp Ala Arg Arg
 Arg Arg Asp Asp Ala Ala Ala Ala Arg Ala Val Leu Ala Thr Gly Leu
 Ile Leu Gln Arg Leu Leu Gly Leu Ala Asp Thr Val Val Ala Cys Val
 Ala Leu Ala Ala Phe Asp Gly Gly Ser Thr Ala Pro Glu Val Gly Thr
 Tyr Thr Pro Leu Arg Tyr Ala Cys Val Leu Arg Ala Thr Gln Pro Leu
 Tyr Ala Arg Thr Thr Pro Ala Lys Phe Trp Ala Asp Val Arg Ala Ala
 Ala Glu His Val Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ser Ala Pro Arg Ala Pro
 Val Ser Gly Thr Ala Asp Pro Ala Phe Leu Leu Glu Asp Leu Ala Ala
 Phe Pro Pro Ala Pro Leu Asn Ser Glu Ser Val Leu Gly Pro Arg Val
 Arg Val Val Asp Ile Met Ala Gln Phe Arg Lys Leu Leu Met Gly Asp
 Glu Glu Thr Ala Ala Leu Arg Ala His Val Ser Gly Arg Arg Ala Thr
 Gly Leu Gly Gly Pro Pro Arg Pro
 690 695

<210> 239

<211> 19

<212> PRT

<213> Herpes simplex virus

<400> 239

Leu Gly Arg Val Gly Gly Ser Arg Val Val Pro Ser Pro Leu Phe Leu
 1 5 10 15

10

20

30

40

Asp Glu Leu

<210> 240
 <211> 725
 <212> DNA
 <213> Herpes simplex virus

<400> 240
 ccacacacaaa cccccgcggg cgcgtctcca gaaacgcccc caaccaaggg ggtcgccacc 60
 ccgcgtcggc ggcggacggac ggccccggcg ccaccacagg cgaggcggcg cgcggagggg 120
 agcagctcga cgtctccggg ggccccggcg cacgaggcac gcgccaggcc cccctccgc 180
 tgatggcgtt gtcctgacc cccccgcacg cggacggcgg cgccccggtc cggagcgaa 240
 aggcgccttc tgcgacacc atagacccc cgttcgggg ggttctgca tccatatccg 300
 agcgcgcggc ggtcgagcgc atcagcgaag gctttggacg cagtgccttg gtcattgcaag 360
 acccctttgg cgggatgccc tttccgcgg cgaacagccc ctgggctccc gtgctggcca 420
 cccaagcggg ggggtttgac gccgagaccc gtcgggtttc ctgggaaacc ctggtcgctc 480
 acggcccgag cctctaccg acattcgag ccaaccggcg ggccgcgtcg acagccaagg 540
 ccattgcgga ctgcgtgctg cgcaggaaa atctcatcga ggccctggcg tccgcggatg 600
 agacgctggc gtggtgcaag atgtgcattc accacaatct gccgctccgc cccaggacc 660
 ctatcatcgg aacggcggcc gccgtgctgg aaaactcgc cagcgctcg cgccccttc 720
 tgcag 725

<210> 241
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 241
 Thr Pro Asn Pro Arg Arg Val Ser Arg Asn Ala His Asn Gln Gly
 1 5 10 15
 Gly Arg His Pro Ala Ser Ala Arg Thr Asp Gly Pro Gly Ala Thr His
 20 25 30
 Gly Glu Ala Arg Arg Gly Gly Glu Gln Leu Asp Val Ser Gly Gly Pro
 35 40 45
 Arg Pro Arg Gly Thr Arg Gln Ala Pro Pro Pro Leu Met Ala Leu Ser
 50 55 60
 Leu Thr Pro Pro His Ala Asp Gly Arg Ala Pro Val Pro Glu Arg Lys
 65 70 75 80
 Ala Pro Ser Ala Asp Thr Ile Asp Pro Ala Val Arg Ala Val Leu Arg
 85 90 95
 Ser Ile Ser Glu Arg Ala Ala Val Glu Arg Ile Ser Glu Ser Phe Gly
 100 105 110
 Arg Ser Ala Leu Val Met Gln Asp Pro Phe Gly Gly Met Pro Phe Pro
 115 120 125
 Ala Ala Asn Ser Pro Trp Ala Pro Val Leu Ala Thr Gln Ala Gly Gly
 130 135 140
 Phe Asp Ala Glu Thr Arg Arg Val Ser Trp Glu Thr Leu Val Ala His
 145 150 155 160
 Gly Pro Ser Leu Tyr Arg Thr Phe Ala Ala Asn Pro Arg Ala Ala Ser
 165 170 175
 Thr Ala Lys Ala Met Arg Asp Cys Val Leu Arg Gln Glu Asn Leu Ile
 180 185 190
 Glu Ala Leu Ala Ser Ala Asp Glu Thr Leu Ala Trp Cys Lys Met Cys
 195 200 205
 Ile His His Asn Leu Pro Leu Arg Pro Gln Asp Pro Ile Ile Gly Thr
 210 215 220
 Ala Ala Ala Val Leu Glu Asn Leu Ala Thr Arg Leu Arg Pro Phe Leu

10

20

30

40

225
Gln

230

235

240

<210> 242
<211> 1539
<212> DNA
<213> Herpes simplex virus

<400> 242
atggctaccg acattgatat gctaatacgac ctaggattgg acctgtccga cagcgagctc 60
gaggaggacg ctctggagcg ggacgaggag ggccggccgg acgaccccg gtcgacacg 120
agcggggaggt gtctctcgtc ggacgaggac atggaagacc cctgoggaga cggagggggg 180
gaggccatcg acgcggcgat tcccaaagggt ccccgggccc gcccggagga cgcgggcacc 240
cccgaagcct cgaagcctcg cccggcagcg cggcggggag ccgaacgatcc gccaccgcg 300
accacccggcg tgtggtcgcg cctcgggacc agggcggtcgg ctcccccccg ggaaccgcac 360
ggggggaaagg tggcccgcat ccaaccccg tgcaccaagg caccgcaccc ccgagggcgg 420
cggcgaggtc gccgcggggg ccgggggtcga tacggccccg gcggcgccga ctccacacca 480
aaaccccgcc ggcgcgctct cagaaacgcc caaaaccaag ggggtcgcca ccccgctcg 540
gcggcgacgg acggcccccg gccacccac ggcgaggcgc ggcgcgagg ggagcagctc 600
gacgtctccg ggggcccccg gccacgaggc acgcgccagg cccccctcc gctgatggg 660
ctgtccctga cccccccgca cgcggacggc cgcgcccccg tcccgagcg aaaggcgccc 720
tctgccgaca ccacgcaccc cgcggttcgg gcggttctgc gatccatata cgaagcgcg 780
gcggtcgagc gcatcagcga aagctttgga cgcagtgccc tggtcattga agacccctt 840
ggcggggatgc cgtttcccg cgcgaacagc cctggggctc ccgtgctggc caccacaagc 900
gggggggttg acgcgagac ccgtcggtt tcctgggaaa ccctggtgc tcaaggcccg 960
agcctctacc gcacattcgc agccaacccg cgggcccgcg cgacagccaa ggccatgcg 1020
gactgcgtgc tgcgccagga aaatctcatc gaggcctgg cgtcccgga tgagacgctg 1080
gcgtggtgca agatgtgcat tcaccacaat ctgcccgtcc gcccccagga cctatcatc 1140
ggaacggcgg ccgcccgtct ggaacacctc gccacgcgcc tgcgccctt tctgcagtgc 1200
tacctgaagg cccgagggcgt gtgcgggctg gacgacctgt gctcgggcg acgcctgtc 1260
gacattagg atattgcctc cttgtgttg gtcacccctg cccgcctgc caaccgctg 1320
gagcgcgcg tgtcggagat cgactacacg accgtggggg ttggggccgg cgagacgatg 1380
cacttttaca tcccgggggc ctgcatggcg ggtctcattg aaatactgga caccgaccgc 1440
caggagtgtt ccagtcgcgt gtgcgagctg acggccagtc acactatcgc ccccttatat 1500
gtgcacggca aatacttcta ctgcaactcc ctatttttag 1539

<210> 243
<211> 512
<212> PRT
<213> Herpes simplex virus

<400> 243
Met Ala Thr Asp Ile Asp Met Leu Ile Asp Leu Gly Leu Asp Leu Ser
1 5 10 15
Asp Ser Glu Leu Glu Glu Asp Ala Leu Glu Arg Asp Glu Glu Gly Arg
20 25 30
Arg Asp Asp Pro Glu Ser Asp Ser Ser Gly Glu Cys Ser Ser Ser Asp
35 40 45
Glu Asp Met Glu Asp Pro Cys Gly Asp Gly Gly Ala Glu Ala Ile Asp
50 55 60
Ala Ala Ile Pro Lys Gly Pro Pro Ala Arg Pro Glu Asp Ala Gly Thr
65 70 75 80
Pro Glu Ala Ser Thr Pro Arg Pro Ala Ala Arg Arg Gly Ala Asp Asp
85 90 95
Pro Pro Pro Ala Thr Thr Gly Val Trp Ser Arg Leu Gly Thr Arg Arg
100 105 110
Ser Ala Ser Pro Arg Glu Pro His Gly Gly Lys Val Ala Arg Ile Gln

10

20

30

40

```

      115      120      125
Pro Pro Ser Thr Lys Ala Pro His Pro Arg Gly Gly Arg Arg Gly Arg
130      135      140
Arg Arg Gly Arg Gly Arg Tyr Gly Pro Gly Gly Ala Asp Ser Thr Pro
145      150      155      160
Lys Pro Arg Arg Arg Val Ser Arg Asn Ala His Asn Gln Gly Gly Arg
165      170      175
His Pro Ala Ser Ala Arg Thr Asp Gly Pro Gly Ala Thr His Gly Glu
180      185      190
Ala Arg Arg Gly Gly Glu Gln Leu Asp Val Ser Gly Gly Pro Arg Pro
195      200      205
Arg Gly Thr Arg Gln Ala Pro Pro Pro Leu Met Ala Leu Ser Leu Thr
210      215      220
Pro Pro His Ala Asp Gly Arg Ala Pro Val Pro Glu Arg Lys Ala Pro
225      230      235      240
Ser Ala Asp Thr Ile Asp Pro Ala Val Arg Ala Val Leu Arg Ser Ile
245      250      255
Ser Glu Arg Ala Ala Val Glu Arg Ile Ser Glu Ser Phe Gly Arg Ser
260      265      270
Ala Leu Val Met Gln Asp Pro Phe Gly Gly Met Pro Phe Pro Ala Ala
275      280      285
Asn Ser Pro Trp Ala Pro Val Leu Ala Thr Gln Ala Gly Gly Phe Asp
290      295      300
Ala Glu Thr Arg Arg Val Ser Trp Glu Thr Leu Val Ala His Gly Pro
305      310      315      320
Ser Leu Tyr Arg Thr Phe Ala Ala Asn Pro Arg Ala Ala Ser Thr Ala
325      330      335
Lys Ala Met Arg Asp Cys Val Leu Arg Gln Glu Asn Leu Ile Glu Ala
340      345      350
Leu Ala Ser Ala Asp Glu Thr Leu Ala Trp Cys Lys Met Cys Ile His
355      360      365
His Asn Leu Pro Leu Arg Pro Gln Asp Pro Ile Ile Gly Thr Ala Ala
370      375      380
Ala Val Leu Glu Asn Leu Ala Thr Arg Leu Arg Pro Phe Leu Gln Cys
385      390      395      400
Tyr Leu Lys Ala Arg Gly Leu Cys Gly Leu Asp Asp Leu Cys Ser Arg
405      410      415
Arg Arg Leu Ser Asp Ile Lys Asp Ile Ala Ser Phe Val Leu Val Ile
420      425      430
Leu Ala Arg Leu Ala Asn Arg Val Glu Arg Gly Val Ser Glu Ile Asp
435      440      445
Tyr Thr Thr Val Gly Val Gly Ala Gly Glu Thr Met His Phe Tyr Ile
450      455      460
Pro Gly Ala Cys Met Ala Gly Leu Ile Glu Ile Leu Asp Thr His Arg
465      470      475      480
Gln Glu Cys Ser Ser Arg Val Cys Glu Leu Thr Ala Ser His Thr Ile
485      490      495
Ala Pro Leu Tyr Val His Gly Lys Tyr Phe Tyr Cys Asn Ser Leu Phe
500      505      510

```

<210> 244

<211> 1921

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 244

```

accgcggccc tggcgggcat cctcagggtg gtccgaacgt gcgtcccatt ttgtggaga      60
cgcaataaaa cgggtgtgtg gacgcagcgg cgtccacgcc caacccaacc gactccctcc      120

```

10

20

30

40

```

gtgtccgcgg tctgtttgtt atttgtgtccg ccgtgcgtcc gctaccgcct ctgttccttt 180
cccttctcca ttctgttttc ctttcccttc ccccccacca tagtcccccg tataggcata 240
caacggcatc cgtggggttag aaaacgactg cactttattg ggatatotca cacagactgg 300
ccgtgctggg cgcgagccag gcaaacggta agcagcgct ccaggtaccc ggcggttgcg 360
gtgcggccag tgggtccgac gaggccttc ccgtcgagta cgtcctgcgg ctcatgaacg 420
actgggccga tgtgcccgtc aacccctacc tgcgcgtgca gaacaccggc gtttcgggtc 480
tgtttcaggg tttttttaac cggccccaac gcgcccggg ggcgcgcatc acggcgagc 540
agaccaacgt gattctgcac tccaccgaga cgaogggact gtccctcgga gacctggacg 600
acgtcaaggg gcgcctcgcc ctggacgccc ggccgatgat ggccagcatg tggatcagct 660
gotttgtgcg catgcccgg gtgcagctcg cgtttcgggt catgggcccc gaggacgcgc 720
ttcgacgcg gcggatccgt tgtcgcgcgg ccgagcaggc cctcgcccg cgcgcgcgt 780
ccaggcggtc ccaggatgac tacggggcgg tggcggtggc ggcggcgacc cactcttccg 840
gagcgccgg gcggggggtc gcgcctcgg gcccgccagc gcgcgcgga cggggacgg 900
ccgtccgtg gcacaggcc gtgcagttgt tccgggcccc gctccgggc ccccgggcgc 960
ttctgttgcg ggcggcgggg ttgtttctgg ggcccgctat ctggtggggc gttggcgcg 1020
gootatgaaa gggggcgagc caccgtccc ccgcagtg catcccagac gcccgcgagc 1080
cgcacatccc ctccgtccc gcctccggcc cgattcttac ggcgcgacc aaggtcccg 1140
tggccgccc gcagtttcac ccaccagca ccattaccg cgacaacgtc cggcgctcg 1200
gcatgcgcgg gctcgtgtt gccaccaaca ccgtcagtt catcatggat aacagctacc 1260
cgcatccgca cggaaacgag ggtgcgggtc gagagttct tcgcgggcag gccgcggcg 1320
tgacggacct cgggtgacc caccgcaaca acacgttcgc ccgcagcct atgttcggc 1380
gcagcgccgc ggcgaatgg ctgcggccct cgttcggtct taagcgacg tattccccc 1440
ttgtcgttcg cgaccocaa acccccagca cccgtgagt cctcgcggg tccctccgc 1500
gcgctctctc gttgcccccc ctttccccct tccgggtgg ttcaataaaa aacaccaaca 1560
taogatattc gcgtttgata cgtttattgg ggggtgtagg gcccaacgat cggcgattaa 1620
caacacaaaa caatcgagcg cgtctaacc agtaacatgc gcacgtgat taggctggtc 1680
agcacggcgt tgcgcgctg aaacagcgcc ctgcgggtcc gctgcagctg ttgttgtatg 1740
cggcgccatg cgcggatcaa aaccgcccag gcgtacgac cgggtgcttc tagtagcgt 1800
cgcgacaaga cggcatttgc ctgtaaggcc aaggggcca attgcagtg tggtagctgg 1860
agggtgctgg cggccaatgg gcgggtggt tgcgcggcg ggggcaagt cggttccggt 1920
c 1921

```

<210> 245

<211> 1599

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 245

```

atggagctca gctatgccac caccctgcac caccgggacg ttgtgtttta cgtacggca 60
gacagaaacc gcgcctactt tgtgtgoggg gggtccgttt attccgtagg gcggcctcgg 120
gattctcagc cgggggaaat tgccaagttt ggctgggtgg tccgggggac agggcccaaa 180
gaccgcctgg tcgccaacta cgtacgaagc gagctccgcc agcgcggcct gcgggacgtg 240
cggcccggtg gggaggacga ggtgttcctg gacagcgtgt gtctgctaaa cccgaacgtg 300
agctccgagc gagaogtgat taataccaac gacgttgaag tgctggacga atgcctggcc 360
gaatactgca cctcgctgcg aaccagccc ggggtgctgg tgaccggggt gcgcgtgcgc 420
gcgcgagaca ggtcctcga gctatttgag caccggcgca tgcacaacat ttccctgcgc 480
ttcgctaca cccctcccc ctacgtattc gccctggccc aggcgcacct ccccgggctc 540
ccgagctcgc tggagccccc ggtgagcggc ctgtttgacg gcattcccgc cccgcgcag 600
cccctggaag cccgcgacgg gcgcacggat gtcgtgatca cgggcacccg cggccccaag 660
ccgatggccg ggaccggggc cgggggccc ggggccaagc gggccaocgt cagcgagttc 720
gtgcaagtga agcacatcga ccgtgttgtg tcccagagcg tctcttcgc ccccccgcgc 780
agcgcgcccg acgcgagctt gccgccccg gggctccagg aggcgcgcc gccgggcccc 840
ccgctcaggg agctgtggtg ggtgttctac gccgcgacc gggcgctgga ggagcccaac 900
gccgagtcgg gattgacgc cgaggaggtc cgcgcgctgc atgggttcg ggagcaggcg 960
tggaagctgt ttgggtcggg gggggtccg cggcggttcc tggggcgcc gctggccctg 1020
agcccgaccc aaaagctcgc cgtctactac tatctcatcc accgggagcg gcgcagttcc 1080
cccttccccg cgtcgtgcg gctcgtcgt cgttacatcc agcgcacgg cctgtacgtt 1140
cccgccccc acgaacggac gttggccgat gccatgaacg ggctgttcg cgacgcgctg 1200

```

10

20

30

40

```

gcgggccggga ccggtggcga gcagctctc atgttcgacc tctcccgcc caaggacgtg 1260
ccggtgggga ggcagcgcg ggcgacagc gccgcccgtc tgcgctttgt ggactcgcaa 1320
cgcctgaccc cgggggggtc cgtctcgccc gagcacgtca tgtacctcgg cgcgttctctg 1380
ggcgtgttgt acgcccggca cggacgcctg gcccgggcca cgcataccgc gcgcctgacg 1440
ggcgtgacgt cctgtgtcct gaccgtggg gacgtcgacc ggatgtccgc gtttgaccgc 1500
gggcccggcg gggcggttg ccgcacgca acccgcggtt acctggacgc gctgcttacc 1560
gtttgccttg ctccgcccc gacggccag tctgtgtga 1599

```

<210> 246

<211> 2517

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 246

```

atgggccccg gtctgtgggt ggtgatgggg gtctgtgtgg gcgttgccgg gggccatgac 60
acgtactgga cggagcaaat cgaccggtgg tttttgcacg gtctgggggt ggcccgcacg 120
tactggcgcg acacaaacac cggcggtctg tggttgcccc acacccccga cgcagcgac 180
ccccagcgcg gacgcttggc gcccccgggc gaactcaacc tgactacggc atccgtgccc 240
atgcttcggg ggtacggcga gcgcttttgt ttctgtgttg tcaccaacgg cgagtttcc 300
ogggaccccc ggcagctgct ttacatccca aagacctatc tgctcgcccg gctcggaac 360
gcgagcctgc ccgagctccc cggggcgggg cccacgtccc gtccccccgc cgaggtgacc 420
cagctcaagg gactgtcgca caaccccggc gctcccgccg tgttgccgtc cggggcctgg 480
gtaacattcg cggcccgccc ggacgcgag gggcttacgt tcccgggggg agacgaagg 540
gcgaccgaga ggcacccgga cggccgacgc aacgcgcgc ccccgggggc gcccgcggg 600
acaccgaggg atccgacgac gaacctgagc atcgcgcatc tgcacaacgc atccgtgacc 660
tggctggcgg ccaggggcct gctacggact ccgggtcgg acgtgtacct ctcgccgtcg 720
gctcgacgt ggcccgtggg cgtctggaag acggcggggc tggcgcttcg gtgcgaagcc 780
gcgctcgtgc gcgcgcgata cgggaagggc ttcatggggc tctgatatac gatgcgggac 840
agccctccgg ccgagatcat agtgggtgct gcggacaaga cctcgctcg ggtcggaat 900
ccgaccgacg aaaacgcccc ccggtgtctc cccgggccc cggccggccc caggtatcgc 960
gtctttgttc tgggggcccc gacgcccgc gacaaagggt cggcgctgga cgcctccgg 1020
cgggtggcgg gctaccccga ggagagcac aactacgcc agtatatgtc gggggcctat 1080
gaggagtttt tgggggagga cccgggctcc ggacggagc cgcgtccgtc cctgtctctg 1140
cgcctcgcg ggctgctcgc ctctcgggg tttgcgttcg tcaacggggc ccacgcccac 1200
gacgcgattc gctctccga cctgctgggc tttttggccc actcgcgct gctggccggc 1260
ctggccggcc ggggagcagc gggtgcgcg gccgactcgg tgttccctgaa cgtgtccgtg 1320
ttggaccggg cggcccgcc cgggtggag gcgcgctcg ggcctctggt ggcgcgac 1380
ctcgagcgag agcagagcct ggtggcgcac gcgctgggct atcagctggc gttcgtgttg 1440
gacagccccg cggcctatgg ccggtggcc ccgagcgcg cccgctgat cgcgccttg 1500
tacgcgaggt ttctcgcgcg ccgcgcgcta accgccccga tggctccgcg agcgtgttt 1560
tacgcaacgg ccgtccctcg ggcccgctt ctggcgggg cgcctccggc cgagcagcg 1620
gaacgcgccc gccggggcct ctcataacc accgcccgt gtacgtccga cgtcgccgg 1680
gcgaccacgc ccgatctcc ggccgcgcta gccaggacc accaccagaa aaacctcttc 1740
tggctcccgg accactttc cccatgcga gcttccctgc gcttcgatct cgcgagggg 1800
gggttcatcc tggacgcgct ggccatggcc acccgatccg acatccgggc ggaagtcag 1860
gcacaacaga ccccgcggt ggctccgtt ctacgcgct ggcgcacta caacgcctg 1920
atccgcgctc tctcccgga ggccacccac cagtgtagcg gcccgctcga caacggggag 1980
ccccgatcc tctgccccat caccacaaac gccagctacg tctcaccca ccccccttg 2040
cccccgggga tcggatacaa gcttacgggc gttgacgtcc gccgccgct gttttacc 2100
tatctacccg ccacctgcga agggcacgc cgggagattg agccgaagc gctggtgcgc 2160
accgaaaacc ggcgcgacct cggcctcgtg gggcccggtt ttctgcgcta cccccgggc 2220
ggggaggtca tctcggtgct gctggtggac acggatgcca ccaacagca gctggcccag 2280
gggcccgttg cgggaccccc gaaagtgtt tccagcgacg tgcgctccgt ggccctgttg 2340
ttgttcccca acggaactgt gattcatctg ctggcctttg acacgtgcc catcgccacc 2400
atcgcccccg ggtttctggc cgcgtccgc ctgggggtcg ttatgattac cgcgccttg 2460
gcgggcatcc ttagggtggt ccgaacgtgc gtccatttt tgtggagac cgaataa 2517

```

<210> 247

10

20

30

40

<211> 9369
 <212> DNA
 <213> Herpes simplex virus

<400> 247

atgattccgg	ccgogotacc	tcaccccacg	atgaagcgcc	aggggggatcg	cgatatcggtg	60
gtcaccgggtg	ttcggaaacca	gttcgcgacc	gatctggagc	cggggggggtc	ggtatcggtgc	120
atgcgctcgt	ccctgtcgtt	tctcagtcctt	cttttcgaag	tgggggccccg	cgacgtgctg	180
tccgcggaggg	ccatcgaggg	atgtctgggtg	gagggggggcg	agtggacgcg	cgcgcccgcg	240
ggctccgggc	cgcgcgcgat	gtgttccatt	atcgagctcc	ccaaacttct	ggagtacccg	300
gcgggcgcgcg	gcggcctgcg	ttgcgtgttt	tgcgggtgtg	acggcgaggt	gggtttcttc	360
ggggagccca	cggcggggct	gctgggagacg	caatgcctccg	cgcacacgtt	cttcgcgcggc	420
ccctgggcca	tgcggccgct	gtcctacacg	ctcctgacca	tcgccccct	ggcatgggg	480
ctctaccggg	acggcgacac	ggcctatctg	tttgaccgcg	acggcctgcc	cgcgggaacg	540
cccgcgttta	tgcgaaggt	gcggcggggc	gacgtgtacc	cgtacctgac	gtattacgcc	600
cacgaccgcc	ccaaggtgcg	gtggcggggc	gccatggtgt	tttttgtgoc	ctcggccccg	660
ggggcggtgg	cgcggcgga	cctgaccgoc	gcgccctg	acctctacgg	ggccagcgag	720
acttacctgc	aggacgaac	gttcgtcgag	cggcgctgg	ccatcaccga	ccccctgocg	780
ggcgagatcg	gggggctcgg	ggcgtctctt	gtcgtgtgg	tccccagggg	ggacggagaa	840
ggctcggggc	cgtcgtccc	cgcgtccccc	gcgcccaccc	acgtccagac	ccctggggcc	900
gaccggcccc	ccgaggcccc	cgggggggccc	tcgggccccc	ccgacacacc	gcaggcgggg	960
caaccaaacc	gccccccga	tgatgtgtgg	gcagcagccc	tggaggggac	cccgcccccg	1020
aagccctcgg	ccccggacgc	cgcggcctcg	ggtccaccgc	acgcgcgcgc	gcccccgag	1080
acacccgccc	gggacgcggc	cgaagaagcc	gaggacctgc	gggtcctgga	ggtgggggca	1140
gtgcgggtgg	gtcgccaccg	ggcgcgctat	tctacgggct	tgcccagcg	ccgcccggcc	1200
acctggaacc	caccgtccag	cgtggaggat	ctgacctcgg	gcgagaggcc	cgcccccaa	1260
gccccctcgg	ccaaggccaa	gaagaagtc	gcgcccaga	agaaggcccc	cgtcgccgc	1320
gagggtcccg	cctcctcccc	gacgcccata	gcccgcacgg	tccctccgc	acgggatacc	1380
ccccgcagtc	cggggcaggg	cggcgggcag	gacgggcccc	cgagcccgtc	gtcgccgtcc	1440
gtgctcgaga	cgtggggg	ccgcgcgcgc	ccggagcccc	ccggcgccga	cctggcgag	1500
ctgttcgagg	tccaccccaa	tgtggcgccc	acggcggtcc	ggctcgcggc	gcgcgatgcc	1560
gccccctgccc	cggaggtggc	cgcgtgttcg	cagctcacca	tcaacgcct	gcggtcgccg	1620
taccgcggcg	accgggggct	gttgagctc	tgcgtcatct	tcttctttga	gcgcgtctc	1680
gcctttttga	tcgagaacgg	ggcccgcaag	catacgagg	ccggggtggc	cggcccggcc	1740
gcgccctcgc	tggacttcac	cctgcgcgat	ctgcgcgcga	aaacggccgt	cggggacttc	1800
ctggcgctcca	cgcgcgatg	cctggcgggc	gtggcgccgc	acgggcccc	catccagcac	1860
gtgctggagc	aaaattcgca	gatcgggcgc	ctggccctcg	ctaagctggt	cctggtcgcc	1920
agggacgtta	ttcgggagac	ggacgccttt	tacggggacc	tgcgggaact	ggatctcgag	1980
ctgcgcgcgc	ccccgcgggc	caatctgtac	gcacgcctcg	gagagtggct	cctggagcgc	2040
tgcgcgcgcc	accggaacac	cctgttcgcc	ccgcgcaccc	cgaacgcacc	ggagccgctt	2100
ctccatcgga	tccaggcgct	ggcccagttt	gcccggggcg	aagagatgcg	ggtcgaggcg	2160
gaggcccgcg	agatgcgcga	ggccttagac	gcccctcgcc	gcggggtcga	ctcggtctcg	2220
cagcgcgccg	ggcccctgac	cgtgatgccc	gtgcgcgcgc	ccccggggcg	cggcggcagg	2280
gccccgtgcc	gcgccgcct	ggcccccgag	gccatccagg	cgcggtcgga	ggacgtcgcg	2340
atccaggccc	gcggggcgat	cgagagcgcg	gtcaaggagt	acttccaccg	gggagccgta	2400
tacagcgcca	aggccctgca	ggccagcgac	agccacgact	gtcggtttca	cgtggcctcg	2460
gcgcgggtcg	tgcccattgt	ccagttgctg	gaatcgctac	cggcctttga	ccaacacacg	2520
cgggacgtcg	ctcagcgcg	cgcgtctccc	cccccgcccc	ccctcgccac	cagccccccg	2580
gccatcctgc	tgcgggaact	gctccagcgg	ggccagcccc	tagatgcccc	cagggacctg	2640
gcggcctggc	tctcggtcct	gaccgacgcc	gcgacccagg	ggctcatcga	acgcaagccc	2700
ctggaagagc	tggcgcgag	catccacggc	atcaacgacc	agcaggcgcg	gcgcagctcg	2760
gggctggccg	aaatgcagcg	cttcgacgoc	ctcgacgcgg	cgtcgcgcga	gcagctggac	2820
agcgacgcgg	ccttcgtccc	ggcgaccggc	ccgcgcgcgt	acgtcgacgg	ggcggggctg	2880
tcccccgagg	ccacgcgcct	ggccgaagac	gcgctggcgc	aggcgagggc	catggaggcg	2940
gccaagatga	cggcgagct	cgtccggag	gcgcgtccc	ggcttcggga	gcgcgccac	3000
gccctggagg	cgatgctcaa	cgacgcgcgg	gagcgcgcca	aggtggccca	cgaaccccg	3060
gagaagttcc	tgcacaaaact	ccaagggttc	ctgcgcgcgc	tcccggaactt	tgtggggcta	3120
aaggcgtgtc	cggccgtgct	ggcgaccctg	cgggcctccc	tgcgcgcggg	gtggaccgac	3180

10

20

30

40

ctggccgatg	cogtccgggg	ccccccccc	gaagtcacgg	cggcgctgcg	ggcggacctg	3240
tgggggctgc	tggggcagta	ccgggagggc	ctggaacac	cgaccccggg	taccgcgacg	3300
gctctggccg	gcctgcaccc	cgcccttcgt	gtgggtgctg	agacccctgt	cgccgacggc	3360
cccgagacgc	cggctcctcgt	gcagttcttt	tccgatcacg	ccccacacat	cgccaaagcc	3420
gtgtcaaacg	ccatcaacgc	cgggagcgcc	gcccgcgcga	cggcaagtcc	cgcggcgacg	3480
gtggacgcgg	cogtgcgggc	gcattggcgc	ctggcggacg	cgggtgtcgg	cctgggcgcg	3540
gcccgcgcgg	acccggcctc	gcccctgtcc	ttcctcgcgg	tgtgtggcga	tagcgcgcgg	3600
gggtatgtaa	aggcgactcg	gctggccctg	gaggcgcggg	gggcccacga	cgagctcacg	3660
acccctgggt	cggcgccgcg	cgacctggta	gtccagcgcg	gcggggcctg	cggccagccg	3720
gagggggacc	atgcgcctcc	catcgatgcc	gcggcccgcg	cgacgaacgc	tgtcgggaa	3780
agcctcgcgg	ggcacgaggg	tgggttcggg	ggcctgtctg	acgcgaaggg	gacggccggg	3840
gaccattccc	ccagcggggc	cgccctgcag	gagctgggca	aggtcacatg	cgccacgcga	3900
cgcgcgcgcg	acgaacttga	ggccgcgcgc	gccgacctga	cggcgaagat	ggcggcccag	3960
cgcgcgcgcg	gcagcagcga	gcgctgggcc	gcccgcgcgc	aggcggcgct	ggaccgcgtc	4020
gagaacccgc	ccgagttcga	cgtgggtcag	ctgcgcgcgc	tgcaggcgct	ggcgggcacg	4080
cacggctaca	accccccggg	cttcgcgaag	cgcgcgcgcg	aggcgcctgc	ggccaacgcc	4140
gagggcggtc	ccctcgcctc	ggatacggcc	ttcgcgttta	acccctacac	ccccgagaa	4200
cagcgcgcgc	ccatgcctcc	cccgcctgcc	gccatccacc	gcctcggcgt	gagcggcgcg	4260
ttccacgcgc	ccgcgcgaac	ctacgcgcgc	atgtttcggg	tgcagcccca	gcccctggcg	4320
cggctgctgc	gcacgcgcga	ggggctcctg	gaaatggccc	aggcgggcga	cgggtttatc	4380
gactaccacg	aggcgcgtgg	gcgcctggcg	gacgacatga	cgaagcgtgc	cggcctgcgc	4440
cggtagctgc	cgttcttcca	acatggctac	gccgactaag	tggagctcgc	cgtatgcctg	4500
gacgcctacc	gggcccagct	gcacccggcg	ctcggcgcg	tgcccttggg	cctggcgccg	4560
gcccgggagc	agatatccgc	ggcccgaat	gacccggagg	ccacccgcga	gctgggtccg	4620
acccggggtc	ccctgcctgc	tcccagcgag	gacgcgcctg	tgcgcgtgcg	ggcggcgctt	4680
gagcgcgtgg	accagagccc	cgtgaagaac	acggcgctac	ccgagtatgt	cgccttcctg	4740
acccggcagc	gacccggcga	gaccaaggac	gcagtggtgc	gcgcacaaac	gcagcgcgcg	4800
gagggccacc	agcgggtcat	ggcgggcctg	cgggagcgcg	tggccgcgcg	cgaagcgcgc	4860
gcccagatcg	aggcgcgagg	cctggccaac	ctcaagacca	tgttgaaggt	ggtcgcgcgc	4920
ccggcgaccg	tggccaagac	gctcgaccag	gcgcgcctcg	tggcggagat	cgcgcacacg	4980
gtcagaggtc	tgttggatca	gaccagaaaa	acgcgcgcgc	tgcagctgcc	cgcgggttat	5040
tggctagagc	acgcgcagcg	caccttcgag	acgcacccgc	taagcgcgcg	ccgcggcgac	5100
ggccccggcc	ccctggcgcg	gcacgcgcgc	cgcctggggg	cgtcttttga	tactcggcgc	5160
cgcgtcgacg	ccctgcggag	gtccctggag	gagggccgag	cggagtgagg	cgaggtctgg	5220
ggtcgccttg	gcgcgcctcg	ggggggcgcc	tggaaagtcc	ccgagggggt	ccgcgcctat	5280
cacgagcagc	tgcgcgcctc	gcaggacacc	accaaacacg	tgtcgggggt	gcgggcccag	5340
ccggcctacg	acgcgccttc	cgcaggtac	cagggcgtcc	tgggcgcgca	gggcgcgcag	5400
cgcgcggagg	cgtggaggga	gctgggcgcg	cgcgtcacca	agcacaccgc	cctgtgcgcg	5460
cggctgcggg	atgaggttgt	gcgcagggtg	ccctgggaga	tgaactttga	cgcctcgggg	5520
ggcctgtctg	cggagttcga	cgcggcgccg	goggacctgg	ccccgtgggc	ggtggaggag	5580
ttccggggcg	cgcgggaaat	catccaatac	cgcattgggt	tatatagcgc	gtacgcaggg	5640
gcccggcgcc	agacgggcgc	gggcgcggag	tcgcgcgcgc	cgcctcgtgt	cgcttatctt	5700
cgcgcctcgc	acgcgcgcgc	ccgggcctct	tcttcccccg	agggcacaga	ggtcgacccg	5760
cagctgctgc	gcccgcgggg	cgaaggctat	ctgcgcgcgc	gcggagaccc	ggggccctcg	5820
gtgctgcgtg	aggcgcctcag	cgtctctgat	ctgcgccttg	ccaccagctt	tttggccccc	5880
gacgggaacg	cgtgcagta	cgcctatgct	ttcccgcccg	tcacgcgaaa	actcggcgcg	5940
ctgctgatgc	gtcccagagg	ggcctgcgtg	cggcccccgc	ttccgacgga	cgtcctcgaa	6000
tggcccccga	cgttcacggc	catgtacgtg	ctgacgcctg	tgaacccgct	ccagctggcc	6060
ctcagcgacg	cccaggccgc	caactttcag	ctgttcggtc	gcttcgtggg	ccatcgcacg	6120
gcgacgtggg	gcgcctcgat	ggacgcggcg	gccgagctgt	acgtcgcctc	cgtcgcacac	6180
acccctcacg	gcgagtttgg	gtgtcgcctg	gcccagctgg	gctgggcgtc	cggagcggcg	6240
gcccgcgcgc	cgcgcgcggg	ccccgggggg	tcccagcgcc	actgcgtcgc	cttcaacgag	6300
aacgacgtgc	tggctgcgct	ggtggccggc	gttccggaa	acatctacaa	cttctggcgc	6360
ctggacctcg	ttcgccagca	caggtacatg	cacctcaccc	tgaacgcgcg	gttcgaggac	6420
gcagcggagt	ccatgctgtt	cgtccagcgc	ctgaccccg	atcccgacgc	ccgcctcgcg	6480
gtgttgcgca	cgttttttga	cggaggcccc	ccgacccggg	gcctcctgtt	cggcagcggg	6540
ctggccgact	ggcgcgcggg	caagctgtcc	gaaacgcgac	cgtcggcgcc	ctggcgctcg	6600
gccttgagag	tccggaccca	gcgcggggac	gtcccgcgcg	tccgggaagc	cagtcggggc	6660

10

20

30

40

caggccctgg cggcggtgag cgtccctggg cgcattgtgtc tgccgagcgc cgttttgccc 6720
 gcgctgtgga cctgcattgtt tcccgcagac tacaccaggt acgacagctt cgacgccttc 6780
 ctggccgcac gcttgagtc tggccagacg ctcggcccg cggggggggc cgaggcgctcc 6840
 ctcccgcagg ccccccacgc cctctaccga cccacgggccc agcacgtggc cgtgctggcc 6900
 gccgcgaccc accgcacccc cgcgcgcgcg gttacggcca tggacctggt tctggccgog 6960
 gtgctcctcg gcgcgcctgt cgtggtggcg ctcgcgaaca ccacgccctt ctcccgcgag 7020
 tcggaactgg aactgtgctt gacgctcttc gactcgcgcc cggcggggccc ggacgcgcgc 7080
 ctgcgcgacg tctgtctgtc cgcacatcgag acgtgggccc tgggctcctt ccacaccgat 7140
 ctcaaccoga tcgaaaacgc gtgtctggcg gcgcagctcc cgcgcctgtc ggcgctcctc 7200
 gccgagcgcc ctctgcoga cgggcccccg tgcctggctc tctgggacat ctccatgaac 7260
 ccggtcgcg tcttgtggga agccccggg cccccggccc cccctgacgt gcggtttgtg 7320
 ggcagcgagg ccaccgagga gcttcctgtt gtggtaccg cgggggacgt tctcgcgcg 7380
 agcgcgcgcg accgggaccc cttcttcgog cggggccatcc tggggcgccc cttcgacgcc 7440
 tccctcctga cgggggagct gttcccgga caccgggtt accagcgccc cctcgccgac 7500
 gaggcaggtc cctctgccc gacgcgcgc cgcgacccgc gggacottgc ggggggggat 7560
 ggcggatcgg gtcccagga ccccgctgc cccccgcac ggcaggggga cccgggggtc 7620
 ctgcgcccc ctctcctcac cgcgcgccc accggcgagc cgtcccccc tgcattgttg 7680
 gcctggatcc accgcttga ggagctggcg tcgcagcag cggcgggccc cagcccaat 7740
 ccggccccgg ccttcttcc ccccccgcc accgatcagt ccgtccccc gtccagta 7800
 gcacgcggc ccatcgggc ggcagctacg gctgcgaaa cagcaccgag tgtccgcct 7860
 caacaaaaca cggggcgct gcccggtggc cctcgcgacg acccagggc ctcgcacccc 7920
 acaccgagtc ccccgcgga tgcgcgctt cctccccgg ccttttcgg ctctgcgcgc 7980
 gctttctccg ccgcggtgc gcgcgtgcg aggtcccgcc ggcagcggtc caaatcgcg 8040
 gcgcgcggg cctccgccc ccccgaggg tggcgtccg cggcactccc cgcggcggtc 8100
 gcccggtcg ccgcttcgc gctcctccc gaccagccc ccccccggg gtccgcgccc 8160
 ccggttggg tttctgctt gcccttcgg cccggcccc cctcggtcg cggggccttt 8220
 cccgccccca cgtcgcgc cctccgcct cgcgcgcgc aaggagcgt cgtccccgg 8280
 ggcgacggc gccgcggcg ccgcagaca acagcggtc cctcgcgac accccccgg 8340
 ggcgcggcg ccggccacc ccggcgctc acgcgcccg cgtcgctc gctctgggc 8400
 tcttgaact cctccccc tcccgggac ccagcgacc acgcggcgc ggtttccgc 8460
 gcagcgggc cagtgcgc tctccgggc cttgcccc cgcacctcg cgtccagacc 8520
 agcccccg ctttggccc aggcgggtt gcccagagc agcctttgt cgttggtg 8580
 gtgcccggg gcccggttc ccgcgcgcc ccccccagt caccgcgac caaacccgc 8640
 gcgcggacg gcatcgcg gcgctcggt cccagcgcc cctgcccga gccgcccctg 8700
 cccagcgcc cctgcccga gccgcccct cccagcgcc cctgcccga gccgcccctg 8760
 cccagcgcc cctgcccga gccgcccct cccagcgcc cctgcccga gccgcccctg 8820
 cccagcgcc cctgcccga gccgcccct cccagcgcc cctgcccga gccgcccctg 8880
 ccgacgcgc agtctccac acatacaaac acccaactc cagtgtccg tgtacttcg 8940
 tgggttct ctctcgct tcacgtcgac tccgcgcgc caccgcgac gctgcttcag 9000
 acgtgcaca tctcctcga tgatgaacac tcgcagcag actcctcg tttctggac 9060
 tcggtatgata ccgagcgct cgcacccct ccacgggaa cgcacttgc cccgcgcac 9120
 gaaccaccg gccattggc gcgcgaccac ctccagtcac cactactgc atttggccc 9180
 ttgcccgtac aggcgaatgc cgtcttgcg cgcagctac tacgaagac cggctgtagc 9240
 gccctggcg ttttgatcc cgcattgcgc cgcatacaac aacagctga gccgacccgc 9300
 agggcgctgt ttcagcgag caacgcgct cgcaccagc tacatcacgt gcgcattga 9360
 ctgggttag

10

20

30

<210> 248
 <211> 532
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 248
 Met Glu Leu Ser Tyr Ala Thr Thr Leu His His Arg Asp Val Val Phe
 1 5 10 15
 Tyr Val Thr Ala Asp Arg Asn Arg Ala Tyr Phe Val Cys Gly Gly Ser

40

40

485 490 495
 Ala Phe Asp Arg Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Arg Thr Arg Thr Ala
 500 505 510
 Gly Tyr Leu Asp Ala Leu Leu Thr Val Cys Leu Ala Arg Ala Gln His
 515 520 525
 Gly Gln Ser Val
 530

<210> 249
 <211> 838
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 249
 Met Gly Pro Gly Leu Trp Val Val Met Gly Val Leu Val Gly Val Ala
 1 5 10 15
 Gly Gly His Asp Thr Tyr Trp Thr Glu Gln Ile Asp Pro Trp Phe Leu
 20 25 30
 His Gly Leu Gly Leu Ala Arg Thr Tyr Trp Arg Asp Thr Asn Thr Gly
 35 40 45
 Arg Leu Trp Leu Pro Asn Thr Pro Asp Ala Ser Asp Pro Gln Arg Gly
 50 55 60
 Arg Leu Ala Pro Pro Gly Glu Leu Asn Leu Thr Thr Ala Ser Val Pro
 65 70 75 80
 Met Leu Arg Trp Tyr Ala Glu Arg Phe Cys Phe Val Leu Val Thr Thr
 85 90 95
 Ala Glu Phe Pro Arg Asp Pro Gly Gln Leu Leu Tyr Ile Pro Lys Thr
 100 105 110
 Tyr Leu Leu Gly Arg Pro Arg Asn Ala Ser Leu Pro Glu Leu Pro Glu
 115 120 125
 Ala Gly Pro Thr Ser Arg Pro Pro Ala Glu Val Thr Gln Leu Lys Gly
 130 135 140
 Leu Ser His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Leu Leu Arg Ser Arg Ala Trp
 145 150 155 160
 Val Thr Phe Ala Ala Ala Pro Asp Arg Glu Gly Leu Thr Phe Pro Arg
 165 170 175
 Gly Asp Asp Gly Ala Thr Glu Arg His Pro Asp Gly Arg Arg Asn Ala
 180 185 190
 Pro Pro Pro Gly Pro Pro Ala Gly Thr Pro Arg His Pro Thr Thr Asn
 195 200 205
 Leu Ser Ile Ala His Leu His Asn Ala Ser Val Thr Trp Leu Ala Ala
 210 215 220
 Arg Gly Leu Leu Arg Thr Pro Gly Arg Tyr Val Tyr Leu Ser Pro Ser
 225 230 235 240
 Ala Ser Thr Trp Pro Val Gly Val Trp Thr Thr Gly Gly Leu Ala Phe
 245 250 255
 Gly Cys Asp Ala Ala Leu Val Arg Ala Arg Tyr Gly Lys Gly Phe Met
 260 265 270
 Gly Leu Val Ile Ser Met Arg Asp Ser Pro Pro Ala Glu Ile Ile Val
 275 280 285
 Val Pro Ala Asp Lys Thr Leu Ala Arg Val Gly Asn Pro Thr Asp Glu
 290 295 300
 Asn Ala Pro Ala Val Leu Pro Gly Pro Pro Ala Gly Pro Arg Tyr Arg
 305 310 315 320
 Val Phe Val Leu Gly Ala Pro Thr Pro Ala Asp Asn Gly Ser Ala Leu
 325 330 335
 Asp Ala Leu Arg Arg Val Ala Gly Tyr Pro Glu Glu Ser Thr Asn Tyr
 340 345 350

10

20

30

40

Ala Gln Tyr Met Ser Arg Ala Tyr Ala Glu Phe Leu Gly Glu Asp Pro
 355 360 365
 Gly Ser Gly Thr Asp Ala Arg Pro Ser Leu Phe Trp Arg Leu Ala Gly
 370 375 380
 Leu Leu Ala Ser Ser Gly Phe Ala Phe Val Asn Ala Ala His Ala His
 385 390 395 400
 Asp Ala Ile Arg Leu Ser Asp Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Ser Arg
 405 410 415
 Val Leu Ala Gly Leu Ala Ala Arg Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Asp
 420 425 430
 Ser Val Phe Leu Asn Val Ser Val Leu Asp Pro Ala Ala Arg Leu Arg
 435 440 445
 Leu Glu Ala Arg Leu Gly His Leu Val Ala Ala Ile Leu Glu Arg Glu
 450 455 460
 Gln Ser Leu Val Ala His Ala Leu Gly Tyr Gln Leu Ala Phe Val Leu
 465 470 475 480
 Asp Ser Pro Ala Ala Tyr Gly Ala Val Ala Pro Ser Ala Ala Arg Leu
 485 490 495
 Ile Asp Ala Leu Tyr Ala Glu Phe Leu Gly Gly Arg Ala Leu Thr Ala
 500 505 510
 Pro Met Val Arg Arg Ala Leu Phe Tyr Ala Thr Ala Val Leu Arg Ala
 515 520 525
 Pro Phe Leu Ala Gly Ala Pro Ser Ala Glu Gln Arg Glu Arg Ala Arg
 530 535 540
 Arg Gly Leu Leu Ile Thr Thr Ala Leu Cys Thr Ser Asp Val Ala Ala
 545 550 555 560
 Ala Thr His Ala Asp Leu Arg Ala Ala Leu Ala Arg Thr Asp His Gln
 565 570 575
 Lys Asn Leu Phe Trp Leu Pro Asp His Phe Ser Pro Cys Ala Ala Ser
 580 585 590
 Leu Arg Phe Asp Leu Ala Glu Gly Phe Ile Leu Asp Ala Leu Ala
 595 600 605
 Met Ala Thr Arg Ser Asp Ile Pro Ala Asp Val Met Ala Gln Gln Thr
 610 615 620
 Arg Gly Val Ala Ser Val Leu Thr Arg Trp Ala His Tyr Asn Ala Leu
 625 630 635 640
 Ile Arg Ala Phe Val Pro Glu Ala Thr His Gln Cys Ser Gly Pro Ser
 645 650 655
 His Asn Ala Glu Pro Arg Ile Leu Val Pro Ile Thr His Asn Ala Ser
 660 665 670
 Tyr Val Val Thr His Thr Pro Leu Pro Arg Gly Ile Gly Tyr Lys Leu
 675 680 685
 Thr Gly Val Asp Val Arg Arg Pro Leu Phe Ile Thr Tyr Leu Thr Ala
 690 695 700
 Thr Cys Glu Gly His Ala Arg Glu Ile Glu Pro Lys Arg Leu Val Arg
 705 710 715 720
 Thr Glu Asn Arg Arg Asp Leu Gly Leu Val Gly Ala Val Phe Leu Arg
 725 730 735
 Tyr Thr Pro Ala Gly Glu Val Met Ser Val Leu Leu Val Asp Thr Asp
 740 745 750
 Ala Thr Gln Gln Gln Leu Ala Gln Gly Pro Val Ala Gly Thr Pro Asn
 755 760 765
 Val Phe Ser Ser Asp Val Pro Ser Val Ala Leu Leu Leu Phe Pro Asn
 770 775 780
 Gly Thr Val Ile His Leu Leu Ala Phe Asp Thr Leu Pro Ile Ala Thr
 785 790 795 800
 Ile Ala Pro Gly Phe Leu Ala Ala Ser Ala Leu Gly Val Val Met Ile
 805 810 815

10

20

30

40

Thr Ala Ala Leu Ala Gly Ile Leu Arg Val Val Arg Thr Cys Val Pro
 820 825 830
 Phe Leu Trp Arg Arg Glu
 835

<210> 250
 <211> 3122
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 250
 Met Ile Pro Ala Ala Leu Pro His Pro Thr Met Lys Arg Gln Gly Asp
 1 5 10 15
 Arg Asp Ile Val Val Thr Gly Val Arg Asn Gln Phe Ala Thr Asp Leu
 20 25 30
 Glu Pro Gly Gly Ser Val Ser Cys Met Arg Ser Ser Leu Ser Phe Leu
 35 40 45
 Ser Leu Leu Phe Asp Val Gly Pro Arg Asp Val Leu Ser Ala Glu Ala
 50 55 60
 Ile Glu Gly Cys Leu Val Glu Gly Gly Glu Trp Thr Arg Ala Ala Ala
 65 70 75 80
 Gly Ser Gly Pro Pro Arg Met Cys Ser Ile Ile Glu Leu Pro Asn Phe
 85 90 95
 Leu Glu Tyr Pro Ala Ala Arg Gly Gly Leu Arg Cys Val Phe Ser Arg
 100 105 110
 Val Tyr Gly Glu Val Gly Phe Phe Gly Glu Pro Thr Ala Gly Leu Leu
 115 120 125
 Glu Thr Gln Cys Pro Ala His Thr Phe Phe Ala Gly Pro Trp Ala Met
 130 135 140
 Arg Pro Leu Ser Tyr Thr Leu Leu Thr Ile Gly Pro Leu Gly Met Gly
 145 150 155 160
 Leu Tyr Arg Asp Gly Asp Thr Ala Tyr Leu Phe Asp Pro His Gly Leu
 165 170 175
 Pro Ala Gly Thr Pro Ala Phe Ile Ala Lys Val Arg Ala Gly Asp Val
 180 185 190
 Tyr Pro Tyr Leu Thr Tyr Tyr Ala His Asp Arg Pro Lys Val Arg Trp
 195 200 205
 Ala Gly Ala Met Val Phe Phe Val Pro Ser Gly Pro Gly Ala Val Ala
 210 215 220
 Pro Ala Asp Leu Thr Ala Ala Ala Leu His Leu Tyr Gly Ala Ser Glu
 225 230 235 240
 Thr Tyr Leu Gln Asp Glu Pro Phe Val Glu Arg Arg Val Ala Ile Thr
 245 250 255
 His Pro Leu Arg Gly Glu Ile Gly Gly Leu Gly Ala Leu Phe Val Gly
 260 265 270
 Val Val Pro Arg Gly Asp Gly Glu Gly Ser Gly Pro Val Val Pro Ala
 275 280 285
 Leu Pro Ala Pro Thr His Val Gln Thr Pro Gly Ala Asp Arg Pro Pro
 290 295 300
 Glu Ala Pro Arg Gly Ala Ser Gly Pro Pro Asp Thr Pro Gln Ala Gly
 305 310 315 320
 His Pro Asn Arg Pro Pro Asp Asp Val Trp Ala Ala Ala Leu Glu Gly
 325 330 335
 Thr Pro Pro Ala Lys Pro Ser Ala Pro Asp Ala Ala Ala Ser Gly Pro
 340 345 350
 Pro His Ala Ala Pro Pro Pro Gln Thr Pro Ala Gly Asp Ala Ala Glu
 355 360 365
 Glu Ala Glu Asp Leu Arg Val Leu Glu Val Gly Ala Val Pro Val Gly

10

20

30

40

370 375 380
 Arg His Arg Ala Arg Tyr Ser Thr Gly Leu Pro Lys Arg Arg Arg Pro
 385 390 395 400
 Thr Trp Thr Pro Pro Ser Ser Val Glu Asp Leu Thr Ser Gly Glu Arg
 405 410 415
 Pro Ala Pro Lys Ala Pro Pro Ala Lys Ala Lys Lys Lys Ser Ala Pro
 420 425 430
 Lys Lys Lys Ala Pro Val Ala Ala Glu Val Pro Ala Ser Ser Pro Thr
 435 440 445
 Pro Ile Ala Ala Thr Val Pro Pro Ala Pro Asp Thr Pro Pro Gln Ser
 450 455 460
 Gly Gln Gly Gly Gly Asp Asp Gly Pro Ala Ser Pro Ser Ser Pro Ser
 465 470 475 480
 Val Leu Glu Thr Leu Gly Ala Arg Arg Pro Pro Glu Pro Pro Gly Ala
 485 490 495
 Asp Leu Ala Gln Leu Phe Glu Val His Pro Asn Val Ala Ala Thr Ala
 500 505 510
 Val Arg Leu Ala Ala Arg Asp Ala Ala Leu Ala Arg Glu Val Ala Ala
 515 520 525
 Cys Ser Gln Leu Thr Ile Asn Ala Leu Arg Ser Pro Tyr Pro Ala His
 530 535 540
 Pro Gly Leu Leu Glu Leu Cys Val Ile Phe Phe Phe Glu Arg Val Leu
 545 550 555 560
 Ala Phe Leu Ile Glu Asn Gly Ala Arg Thr His Thr Gln Ala Gly Val
 565 570 575
 Ala Gly Pro Ala Ala Ala Leu Leu Asp Phe Thr Leu Arg Met Leu Pro
 580 585 590
 Arg Lys Thr Ala Val Gly Asp Phe Leu Ala Ser Thr Arg Met Ser Leu
 595 600 605
 Ala Asp Val Ala Ala His Arg Pro Leu Ile Gln His Val Leu Asp Glu
 610 615 620
 Asn Ser Gln Ile Gly Arg Leu Ala Leu Ala Lys Leu Val Leu Val Ala
 625 630 635 640
 Arg Asp Val Ile Arg Glu Thr Asp Ala Phe Tyr Gly Asp Leu Ala Asp
 645 650 655
 Leu Asp Leu Gln Leu Arg Ala Ala Pro Pro Ala Asn Leu Tyr Ala Arg
 660 665 670
 Leu Gly Glu Trp Leu Leu Glu Arg Ser Arg Ala His Pro Asn Thr Leu
 675 680 685
 Phe Ala Pro Ala Thr Pro Thr His Pro Glu Pro Leu Leu His Arg Ile
 690 695 700
 Gln Ala Leu Ala Gln Phe Ala Arg Gly Glu Glu Met Arg Val Glu Ala
 705 710 715 720
 Glu Ala Arg Glu Met Arg Glu Ala Leu Asp Ala Leu Ala Arg Gly Val
 725 730 735
 Asp Ser Val Ser Gln Arg Ala Gly Pro Leu Thr Val Met Pro Val Pro
 740 745 750
 Ala Ala Pro Gly Ala Gly Gly Arg Ala Pro Cys Pro Pro Ala Leu Gly
 755 760 765
 Pro Glu Ala Ile Gln Ala Arg Leu Glu Asp Val Arg Ile Gln Ala Arg
 770 775 780
 Arg Ala Ile Glu Ser Ala Val Lys Glu Tyr Phe His Arg Gly Ala Val
 785 790 795 800
 Tyr Ser Ala Lys Ala Leu Gln Ala Ser Asp Ser His Asp Cys Arg Phe
 805 810 815
 His Val Ala Ser Ala Ala Val Val Pro Met Val Gln Leu Leu Glu Ser
 820 825 830
 Leu Pro Ala Phe Asp Gln His Thr Arg Asp Val Ala Gln Arg Ala Ala

10

20

30

40

835 840 845
 Leu Pro Pro Pro Pro Pro Leu Ala Thr Ser Pro Gln Ala Ile Leu Leu
 850 855 860
 Arg Asp Leu Leu Gln Arg Gly Gln Pro Leu Asp Ala Pro Glu Asp Leu
 865 870 875 880
 Ala Ala Trp Leu Ser Val Leu Thr Asp Ala Ala Thr Gln Gly Leu Ile
 885 890 895
 Glu Arg Lys Pro Leu Glu Glu Leu Ala Arg Ser Ile His Gly Ile Asn
 900 905 910
 Asp Gln Gln Ala Arg Arg Ser Ser Gly Leu Ala Glu Leu Gln Arg Phe
 915 920 925
 Asp Ala Leu Asp Ala Ala Leu Ala Gln Gln Leu Asp Ser Asp Ala Ala
 930 935 940
 Phe Val Pro Ala Thr Gly Pro Ala Pro Tyr Val Asp Gly Gly Gly Leu
 945 950 955 960
 Ser Pro Glu Ala Thr Arg Met Ala Glu Asp Ala Leu Arg Gln Ala Arg
 965 970 975
 Ala Met Glu Ala Ala Lys Met Thr Ala Glu Leu Ala Pro Glu Ala Arg
 980 985 990
 Ser Arg Leu Arg Glu Arg Ala His Ala Leu Glu Ala Met Leu Asn Asp
 995 1000 1005
 Ala Arg Glu Arg Ala Lys Val Ala His Asp Ala Arg Glu Lys Phe Leu
 1010 1015 1020
 His Lys Leu Gln Gly Val Leu Arg Pro Leu Pro Asp Phe Val Gly Leu
 1025 1030 1035 1040
 Lys Ala Cys Pro Ala Val Leu Ala Thr Leu Arg Ala Ser Leu Pro Ala
 1045 1050 1055
 Gly Trp Thr Asp Leu Ala Asp Ala Val Arg Gly Pro Pro Pro Glu Val
 1060 1065 1070
 Thr Ala Ala Leu Arg Ala Asp Leu Trp Gly Leu Leu Gly Gln Tyr Arg
 1075 1080 1085
 Glu Ala Leu Glu His Pro Thr Pro Asp Thr Ala Thr Ala Leu Ala Gly
 1090 1095 1100
 Leu His Pro Ala Phe Val Val Val Leu Lys Thr Leu Phe Ala Asp Ala
 1105 1110 1115 1120
 Pro Glu Thr Pro Val Leu Val Gln Phe Phe Ser Asp His Ala Pro Thr
 1125 1130 1135
 Ile Ala Lys Ala Val Ser Asn Ala Ile Asn Ala Gly Ser Ala Ala Val
 1140 1145 1150
 Ala Thr Ala Ser Pro Ala Ala Thr Val Asp Ala Ala Val Arg Ala His
 1155 1160 1165
 Gly Ala Leu Ala Asp Ala Val Ser Ala Leu Gly Ala Ala Ala Arg Asp
 1170 1175 1180
 Pro Ala Ser Pro Leu Ser Phe Leu Ala Val Leu Ala Asp Ser Ala Ala
 1185 1190 1195 1200
 Gly Tyr Val Lys Ala Thr Arg Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gly Ala Ile
 1205 1210 1215
 Asp Glu Leu Thr Thr Leu Gly Ser Ala Ala Ala Asp Leu Val Val Gln
 1220 1225 1230
 Ala Arg Arg Ala Cys Ala Gln Pro Glu Gly Asp His Ala Ala Leu Ile
 1235 1240 1245
 Asp Ala Ala Ala Arg Ala Thr Thr Ala Ala Arg Glu Ser Leu Ala Gly
 1250 1255 1260
 His Glu Ala Gly Phe Gly Gly Leu Leu His Ala Glu Gly Thr Ala Gly
 1265 1270 1275 1280
 Asp His Ser Pro Ser Gly Arg Ala Leu Gln Glu Leu Gly Lys Val Ile
 1285 1290 1295
 Gly Ala Thr Arg Arg Arg Ala Asp Glu Leu Glu Ala Ala Val Ala Asp

10

20

30

40

1300 1305 1310
Leu Thr Ala Lys Met Ala Ala Gln Arg Ala Arg Gly Ser Ser Glu Arg
1315 1320 1325
Trp Ala Ala Gly Val Glu Ala Ala Leu Asp Arg Val Glu Asn Arg Ala
1330 1335 1340
Glu Phe Asp Val Val Glu Leu Arg Arg Leu Gln Ala Leu Ala Gly Thr
1345 1350 1355 1360
His Gly Tyr Asn Pro Arg Asp Phe Arg Lys Arg Ala Glu Gln Ala Leu
1365 1370 1375
Ala Ala Asn Ala Glu Ala Val Thr Leu Ala Leu Asp Thr Ala Phe Ala
1380 1385 1390
Phe Asn Pro Tyr Thr Pro Glu Asn Gln Arg His Pro Met Leu Pro Pro
1395 1400 1405
Leu Ala Ala Ile His Arg Leu Gly Trp Ser Ala Ala Phe His Ala Ala
1410 1415 1420
Ala Glu Thr Tyr Ala Asp Met Phe Arg Val Asp Ala Glu Pro Leu Ala
1425 1430 1435 1440
Arg Leu Leu Arg Ile Ala Glu Gly Leu Leu Glu Met Ala Gln Ala Gly
1445 1450 1455
Asp Gly Phe Ile Asp Tyr His Glu Ala Val Gly Arg Leu Ala Asp Asp
1460 1465 1470
Met Thr Ser Val Pro Gly Leu Arg Arg Tyr Val Pro Phe Phe Gln His
1475 1480 1485
Gly Tyr Ala Asp Tyr Val Glu Leu Arg Asp Arg Leu Asp Ala Ile Arg
1490 1495 1500
Ala Asp Val His Arg Ala Leu Gly Gly Val Pro Leu Asp Leu Ala Ala
1505 1510 1515 1520
Ala Ala Glu Gln Ile Ser Ala Ala Arg Asn Asp Pro Glu Ala Thr Ala
1525 1530 1535
Glu Leu Val Arg Thr Gly Val Thr Leu Pro Cys Pro Ser Glu Asp Ala
1540 1545 1550
Leu Val Ala Cys Ala Ala Ala Leu Glu Arg Val Asp Gln Ser Pro Val
1555 1560 1565
Lys Asn Thr Ala Tyr Ala Glu Tyr Val Ala Phe Val Thr Arg Gln Asp
1570 1575 1580
Thr Ala Glu Thr Lys Asp Ala Val Val Arg Ala Lys Gln Gln Arg Ala
1585 1590 1595 1600
Glu Ala Thr Glu Arg Val Met Ala Gly Leu Arg Glu Ala Leu Ala Ala
1605 1610 1615
Arg Glu Arg Arg Ala Gln Ile Glu Ala Glu Gly Leu Ala Asn Leu Lys
1620 1625 1630
Thr Met Leu Lys Val Val Ala Val Pro Ala Thr Val Ala Lys Thr Leu
1635 1640 1645
Asp Gln Ala Arg Ser Val Ala Glu Ile Ala Asp Gln Val Glu Val Leu
1650 1655 1660
Leu Asp Gln Thr Glu Lys Thr Arg Glu Leu Asp Val Pro Ala Val Ile
1665 1670 1675 1680
Trp Leu Glu His Ala Gln Arg Thr Phe Glu Thr His Pro Leu Ser Ala
1685 1690 1695
Ala Arg Gly Asp Gly Pro Gly Pro Leu Ala Arg His Ala Gly Arg Leu
1700 1705 1710
Gly Ala Leu Phe Asp Thr Arg Arg Arg Val Asp Ala Leu Arg Arg Ser
1715 1720 1725
Leu Glu Glu Ala Glu Ala Glu Trp Asp Glu Val Trp Gly Arg Phe Gly
1730 1735 1740
Arg Val Arg Gly Gly Ala Trp Lys Ser Pro Glu Gly Phe Arg Ala Met
1745 1750 1755 1760
His Glu Gln Leu Arg Ala Leu Gln Asp Thr Thr Asn Thr Val Ser Gly

10

20

30

40

1765 1770 1775
 Leu Arg Ala Gln Pro Ala Tyr Glu Arg Leu Ser Ala Arg Tyr Gln Gly
 1780 1785 1790
 Val Leu Gly Ala Lys Gly Ala Glu Arg Ala Glu Ala Val Glu Glu Leu
 1795 1800 1805
 Gly Ala Arg Val Thr Lys His Thr Ala Leu Cys Ala Arg Leu Arg Asp
 1810 1815 1820
 Glu Val Val Arg Arg Val Pro Trp Glu Met Asn Phe Asp Ala Leu Gly
 1825 1830 1835 1840
 Gly Leu Leu Ala Glu Phe Asp Ala Ala Ala Ala Asp Leu Ala Pro Trp
 1845 1850 1855
 Ala Val Glu Glu Phe Arg Gly Ala Arg Glu Leu Ile Gln Tyr Arg Met
 1860 1865 1870
 Gly Leu Tyr Ser Ala Tyr Ala Arg Ala Gly Gly Gln Thr Gly Ala Gly
 1875 1880 1885
 Ala Glu Ser Ala Pro Ala Pro Leu Leu Val Asp Leu Arg Ala Leu Asp
 1890 1895 1900
 Ala Arg Ala Arg Ala Ser Ser Pro Glu Gly His Glu Val Asp Pro
 1905 1910 1915 1920
 Gln Leu Leu Arg Arg Arg Gly Glu Ala Tyr Leu Arg Ala Gly Gly Asp
 1925 1930 1935
 Pro Gly Pro Leu Val Leu Arg Glu Ala Val Ser Ala Leu Asp Leu Pro
 1940 1945 1950
 Phe Ala Thr Ser Phe Leu Ala Pro Asp Gly Thr Pro Leu Gln Tyr Ala
 1955 1960 1965
 Leu Cys Phe Pro Ala Val Thr Asp Lys Leu Gly Ala Leu Leu Met Arg
 1970 1975 1980
 Pro Glu Ala Ala Cys Val Arg Pro Pro Leu Pro Thr Asp Val Leu Glu
 1985 1990 1995 2000
 Ser Ala Pro Thr Val Thr Ala Met Tyr Val Leu Thr Val Val Asn Arg
 2005 2010 2015
 Leu Gln Leu Ala Leu Ser Asp Ala Gln Ala Ala Asn Phe Gln Leu Phe
 2020 2025 2030
 Gly Arg Phe Val Arg His Arg Gln Ala Thr Trp Gly Ala Ser Met Asp
 2035 2040 2045
 Ala Ala Ala Glu Leu Tyr Val Ala Leu Val Ala Thr Thr Leu Thr Arg
 2050 2055 2060
 Glu Phe Gly Cys Arg Trp Ala Gln Leu Gly Trp Ala Ser Gly Ala Ala
 2065 2070 2075 2080
 Ala Pro Arg Pro Pro Pro Gly Pro Arg Gly Ser Gln Arg His Cys Val
 2085 2090 2095
 Ala Phe Asn Glu Asn Asp Val Leu Val Ala Leu Val Ala Gly Val Pro
 2100 2105 2110
 Glu His Ile Tyr Asn Phe Trp Arg Leu Asp Leu Val Arg Gln His Glu
 2115 2120 2125
 Tyr Met His Leu Thr Leu Glu Arg Ala Phe Glu Asp Ala Ala Glu Ser
 2130 2135 2140
 Met Leu Phe Val Gln Arg Leu Thr Pro His Pro Asp Ala Arg Ile Arg
 2145 2150 2155 2160
 Val Leu Pro Thr Phe Leu Asp Gly Gly Pro Pro Thr Arg Gly Leu Leu
 2165 2170 2175
 Phe Gly Thr Arg Leu Ala Asp Trp Arg Arg Gly Lys Leu Ser Glu Thr
 2180 2185 2190
 Asp Pro Leu Ala Pro Trp Arg Ser Ala Leu Glu Leu Gly Thr Gln Arg
 2195 2200 2205
 Arg Asp Val Pro Ala Leu Gly Lys Leu Ser Pro Ala Gln Ala Leu Ala
 2210 2215 2220
 Ala Val Ser Val Leu Gly Arg Met Cys Leu Pro Ser Ala Ala Leu Ala

10

20

30

40

2225 2230 2235 2240
 Ala Leu Trp Thr Cys Met Phe Pro Asp Asp Tyr Thr Glu Tyr Asp Ser
 2245 2250 2255
 Phe Asp Ala Leu Leu Ala Ala Arg Leu Glu Ser Gly Gln Thr Leu Gly
 2260 2265 2270
 Pro Ala Gly Gly Arg Glu Ala Ser Leu Pro Glu Ala Pro His Ala Leu
 2275 2280 2285
 Tyr Arg Pro Thr Gly Gln His Val Ala Val Leu Ala Ala Ala Thr His
 2290 2295 2300
 Arg Thr Pro Ala Ala Arg Val Thr Ala Met Asp Leu Val Leu Ala Ala
 2305 2310 2315 2320
 Val Leu Leu Gly Ala Pro Val Val Val Ala Leu Arg Asn Thr Thr Ala
 2325 2330 2335
 Phe Ser Arg Glu Ser Glu Leu Glu Leu Cys Leu Thr Leu Phe Asp Ser
 2340 2345 2350
 Arg Pro Gly Gly Pro Asp Ala Ala Leu Arg Asp Val Val Ser Ser Asp
 2355 2360 2365
 Ile Glu Thr Trp Ala Val Gly Leu Leu His Thr Asp Leu Asn Pro Ile
 2370 2375 2380
 Glu Asn Ala Cys Leu Ala Ala Gln Leu Pro Arg Leu Ser Ala Leu Ile
 2385 2390 2395 2400
 Ala Glu Arg Pro Leu Ala Asp Gly Pro Pro Cys Leu Val Leu Val Asp
 2405 2410 2415
 Ile Ser Met Thr Pro Val Ala Val Leu Trp Glu Ala Pro Glu Pro Pro
 2420 2425 2430
 Gly Pro Pro Asp Val Arg Phe Val Gly Ser Glu Ala Thr Glu Glu Leu
 2435 2440 2445
 Pro Phe Val Ala Thr Ala Gly Asp Val Leu Ala Ala Ser Ala Ala Asp
 2450 2455 2460
 Ala Asp Pro Phe Phe Ala Arg Ala Ile Leu Gly Arg Pro Phe Asp Ala
 2465 2470 2475 2480
 Ser Leu Leu Thr Gly Glu Leu Phe Pro Gly His Pro Val Tyr Gln Arg
 2485 2490 2495
 Pro Leu Ala Asp Glu Ala Gly Pro Ser Ala Pro Thr Ala Ala Arg Asp
 2500 2505 2510
 Pro Arg Asp Leu Ala Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Pro Glu Asp Pro
 2515 2520 2525
 Ala Ala Pro Pro Ala Arg Gln Ala Asp Pro Gly Val Leu Ala Pro Thr
 2530 2535 2540
 Leu Leu Thr Asp Ala Thr Thr Gly Glu Pro Val Pro Pro Arg Met Trp
 2545 2550 2555 2560
 Ala Trp Ile His Gly Leu Glu Glu Leu Ala Ser Asp Asp Ala Gly Gly
 2565 2570 2575
 Pro Thr Pro Asn Pro Ala Pro Ala Leu Leu Pro Pro Pro Ala Thr Asp
 2580 2585 2590
 Gln Ser Val Pro Thr Ser Gln Tyr Ala Pro Arg Pro Ile Gly Pro Ala
 2595 2600 2605
 Ala Thr Ala Arg Glu Thr Arg Pro Ser Val Pro Pro Gln Gln Asn Thr
 2610 2615 2620
 Gly Arg Val Pro Val Ala Pro Arg Asp Asp Pro Arg Pro Ser Pro Pro
 2625 2630 2635 2640
 Thr Pro Ser Pro Pro Ala Asp Ala Ala Leu Pro Pro Pro Ala Phe Ser
 2645 2650 2655
 Gly Ser Ala Ala Ala Phe Ser Ala Ala Val Pro Arg Val Arg Arg Ser
 2660 2665 2670
 Arg Arg Thr Arg Ala Lys Ser Arg Ala Pro Arg Ala Ser Ala Pro Pro
 2675 2680 2685
 Glu Gly Trp Arg Pro Pro Ala Leu Pro Ala Pro Val Ala Pro Val Ala

10

20

30

40

2690 2695 2700
 Ala Ser Ala Arg Pro Pro Asp Gln Pro Pro Thr Pro Glu Ser Ala Pro
 2705 2710 2715 2720
 Pro Ala Trp Val Ser Ala Leu Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ala Ser Ala
 2725 2730 2735
 Arg Gly Ala Phe Pro Ala Pro Thr Leu Ala Pro Ile Pro Pro Pro Pro
 2740 2745 2750
 Ala Glu Gly Ala Val Val Pro Gly Gly Asp Arg Arg Arg Gly Arg Arg
 2755 2760 2765
 Gln Thr Thr Ala Gly Pro Ser Pro Thr Pro Pro Arg Gly Pro Ala Ala
 2770 2775 2780
 Gly Pro Pro Arg Arg Leu Thr Arg Pro Ala Val Ala Ser Leu Ser Ala
 2785 2790 2795 2800
 Ser Leu Asn Ser Leu Pro Ser Pro Arg Asp Pro Ala Asp His Ala Ala
 2805 2810 2815
 Ala Val Ser Ala Ala Ala Ala Val Pro Pro Ser Pro Gly Leu Ala
 2820 2825 2830
 Pro Pro Thr Ser Ala Val Gln Thr Ser Pro Pro Pro Leu Ala Pro Gly
 2835 2840 2845
 Pro Val Ala Pro Ser Glu Pro Leu Cys Gly Trp Val Val Pro Gly Gly
 2850 2855 2860
 Pro Val Ala Arg Arg Pro Pro Gln Ser Pro Ala Thr Lys Pro Ala
 2865 2870 2875 2880
 Ala Arg Thr Arg Ile Arg Ala Arg Ser Val Pro Gln Pro Pro Leu Pro
 2885 2890 2895
 Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln
 2900 2905 2910
 Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro
 2915 2920 2925
 Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro Leu Pro Gln Pro Pro
 2930 2935 2940
 Leu Pro Pro Val Thr Arg Thr Leu Thr Pro Gln Ser Arg Asp Ser Val
 2945 2950 2955 2960
 Pro Thr Pro Glu Ser Pro Thr His Thr Asn Thr His Leu Pro Val Ser
 2965 2970 2975
 Ala Val Thr Ser Trp Ala Ser Ser Leu Ala Leu His Val Asp Ser Ala
 2980 2985 2990
 Pro Pro Pro Ala Ser Leu Leu Gln Thr Leu His Ile Ser Ser Asp Asp
 2995 3000 3005
 Glu His Ser Asp Ala Asp Ser Leu Arg Phe Ser Asp Ser Asp Asp Thr
 3010 3015 3020
 Glu Ala Leu Asp Pro Leu Pro Pro Glu Pro His Leu Pro Pro Ala Asp
 3025 3030 3035 3040
 Glu Pro Pro Gly Pro Leu Ala Ala Asp His Leu Gln Ser Pro His Ser
 3045 3050 3055
 Gln Phe Gly Pro Leu Pro Val Gln Ala Asn Ala Val Leu Ser Arg Arg
 3060 3065 3070
 Tyr Val Arg Ser Thr Gly Arg Ser Ala Leu Ala Val Leu Ile Arg Ala
 3075 3080 3085
 Cys Arg Arg Ile Gln Gln Gln Leu Gln Arg Thr Arg Arg Ala Leu Phe
 3090 3095 3100
 Gln Arg Ser Asn Ala Val Leu Thr Ser Leu His His Val Arg Met Leu
 3105 3110 3115 3120
 Leu Gly

<210> 251

<211> 625

10

20

30

40

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 251

cggacgctcc	ccccggtcgc	ccagcccccc	caccccccca	acatogcggc	ggacccgagg	60
agtttgaggg	cgccggggac	ggcgaacccc	ccgatgacga	cgacagcgcc	accggcctcg	120
ccttcogaac	tccgaacccc	aacaaaccac	cccccgcgcg	ccccggggcc	atccgccccca	180
cgtcccgcc	aggaattctt	ggcgcgctcg	cccccaacac	gcctcgcccc	cccgcccaag	240
ctcccgctaa	ggacatgccc	tccggcccca	cacccccaaca	catccccctg	ttctggttcc	300
taacggcctc	ccctgctcta	gatatcctct	ttatcatcag	caccaccatc	cacacggcgg	360
cgttcgtttg	tctggtcgcc	ttggcagcac	aacttttgccg	cggccggggcg	ggcgcgaggc	420
gatacgcgca	cccgagcggtg	cgttacgtat	gtctgcccac	cgagcgggat	tagggggtgg	480
ggtggggggc	agaaacgatg	aaggacggga	aagggaacag	cgacccaaatg	ccacgataag	540
aacaataaac	ctgtgacgtc	aatcgatat	gtgagtttgg	ttgtgttttg	tgggactgct	600
cgtgcgcctc	gtgcgcgtcg	tgccc				625

10

<210> 252

<211> 2100

<212> DNA

<213> Herpes simplex virus

<400> 252

atgcacgcca	tgcctccag	gttgettctt	ctttttgttc	tttctggtct	tcgggggaca	60
cgcggcggtt	cgggtgtccc	cggaccaatt	aatcccccca	acagcgatgt	tgttttcccc	120
ggaggttccc	ccgtggctca	atattgttat	gcctatcccc	ggttggaaga	tcocggggccc	180
ttgggttccg	cggacgcggg	gcggcaagac	ctgccccggc	gcgtcgctcc	tcacgagccc	240
ctgggcgcgt	cgttccctcac	gggggggctg	gtttttgctg	cgcgcgcggt	acgcggattt	300
ggcgcaacca	acgcaacgta	tgccggcccg	gtgacgtact	accggctcac	ccgcgcctgc	360
cgtcagccca	tctcctctcg	gcagtatgga	gggtgtcgcg	gcggcgagcc	gcctccccca	420
aagacgtcgc	ggtcgtacac	gtacacgtac	cagggcggcg	ggcctccgac	ccggtacgct	480
ctcgtaaatg	cttccctgct	ggtgccgata	tgggaaccgg	ccgcggagac	attcgagtac	540
cagatcgaa	tccggcgcca	gctgcacgtg	ggtctgttgt	gggtagaggt	ggcgggggag	600
ggccccggcc	ccaccgcccc	cccacaggcg	gcgcgtcgcg	agggcgggcc	gtcgtcccc	660
ccgggtcccc	cgggcgcgcc	gtggcgctcg	gtgcccccg	tatggtatcc	cgcccccaac	720
cccggttttc	gtggcctgcg	tttccgggag	cgtgtctgct	ccccacagac	gcccgcgcgc	780
cccagcgacc	taccacgcgt	cgtttttgct	ccccagagcc	tgtgtgtggg	gattacgggc	840
cgcacgttta	ttcggatggc	acgacccacg	gaagacgtcg	gggtcctgcc	gccccatttg	900
gcccccgggg	ccctagatga	cgggtccgtac	gcccccttcc	caccccgccc	gcggtttcga	960
cgcgccttgc	ggacagaccc	cagagggggtc	gaccccgacg	ttcggggccc	ccgaaccggg	1020
cggcgctcca	tggccttgac	cagaggacacg	tctcctcgatt	cgcctacgct	cgtccggag	1080
aagacgcccc	tccctgtgtc	ggccaccgcc	atggcaccct	cagtcgaccc	aagcgcggaa	1140
ccgacggccc	ccgcaaacac	tactcccccc	gacgagatgg	ccacacaagc	cgcacacggtc	1200
gcccgttacgc	cggaggaaac	ggcagtogcc	tccccgcgcc	cgaactgcac	cgtggagtcc	1260
tcgccaactcc	ccgccgcggc	ggcggaacacg	cccgggggcg	ggcacacgaa	caccagcagc	1320
gcctccgcag	cgaaaaagcc	ccccaccaca	ccagccccca	cgaccccccc	gcccacgtct	1380
acccacgcga	ccccccgccc	cacgactccg	gggccccaaa	caacccctcc	cggaccgcga	1440
accccggttc	cgttggggcg	ctccgcgcgc	cccacggcgc	attccccctc	caccgcctcg	1500
ccccccgcta	ccgcgcggcg	gcccctcgcc	gccaacgttt	cggtcgcgcg	gaaccacgcc	1560
acgcccggaa	ccgggggcac	cgcctgtacc	cccccaacgg	acccaaagac	gcacccacac	1620
ggacccgcgc	acgctccccc	cggctcgcca	gccccccac	cccccgaaac	tcggggcgga	1680
cccagaggat	ttgaggggcg	cggggacggc	gaaccccccg	aggacgacga	cagcgccacc	1740
ggcctcgcc	tcogaactcc	gaacccccac	aaaccacccc	ccgcgcgcgc	cgggcccacc	1800
cgcgccacgc	tcccgccagg	aattcttggg	ccgctcgccc	ccaacacgcc	tcgccccccc	1860
gccccagctc	ccgctaagga	catgccctcg	ggccccacac	cccaacacat	ccccctgttc	1920
tggttccctaa	cggcctcccc	tgtctatgat	atcctcttta	tcacagcac	caccatccac	1980
acggcgcgct	tcgtttgtct	ggtcgccctg	gcagcacaac	tttggcgcg	ccggggcggg	2040
cgcaggcgat	acgcgcaccc	gagcgtcgct	tacgtatgtc	tgccacccga	gcgggattag	2100

20

30

40

<210> 253
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

<400> 253

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

10

<210> 254
 <211> 699
 <212> PRT
 <213> Herpes simplex virus

20

<400> 254

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

30

40

195 200 205
 Gln Ala Ala Arg Ala Glu Gly Gly Pro Cys Val Pro Pro Val Pro Ala
 210 215 220
 Gly Arg Pro Trp Arg Ser Val Pro Pro Val Trp Tyr Ser Ala Pro Asn
 225 230 235 240
 Pro Gly Phe Arg Gly Leu Arg Phe Arg Glu Arg Cys Leu Pro Pro Gln
 245 250 255
 Thr Pro Ala Ala Pro Ser Asp Leu Pro Arg Val Ala Phe Ala Pro Gln
 260 265 270
 Ser Leu Leu Val Gly Ile Thr Gly Arg Thr Phe Ile Arg Met Ala Arg
 275 280 285
 Pro Thr Glu Asp Val Gly Val Leu Pro Pro His Trp Ala Pro Gly Ala
 290 295 300
 Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Ala Pro Phe Pro Pro Arg Pro Arg Phe Arg
 305 310 315 320
 Arg Ala Leu Arg Thr Asp Pro Glu Gly Val Asp Pro Asp Val Arg Ala
 325 330 335
 Pro Arg Thr Gly Arg Arg Leu Met Ala Leu Thr Glu Asp Thr Ser Ser
 340 345 350
 Asp Ser Pro Thr Ser Ala Pro Glu Lys Thr Pro Leu Pro Val Ser Ala
 355 360 365
 Thr Ala Met Ala Pro Ser Val Asp Pro Ser Ala Glu Pro Thr Ala Pro
 370 375 380
 Ala Thr Thr Thr Pro Pro Asp Glu Met Ala Thr Gln Ala Ala Thr Val
 385 390 395 400
 Ala Val Thr Pro Glu Glu Thr Ala Val Ala Ser Pro Pro Ala Thr Ala
 405 410 415
 Ser Val Glu Ser Ser Pro Leu Pro Ala Ala Ala Ala Thr Pro Gly
 420 425 430
 Ala Gly His Thr Asn Thr Ser Ser Ala Ser Ala Ala Lys Thr Pro Pro
 435 440 445
 Thr Thr Pro Ala Pro Thr Thr Pro Pro Thr Ser Thr His Ala Thr
 450 455 460
 Pro Arg Pro Thr Thr Pro Gly Pro Gln Thr Thr Pro Pro Gly Pro Ala
 465 470 475 480
 Thr Pro Gly Pro Val Gly Ala Ser Ala Ala Pro Thr Ala Asp Ser Pro
 485 490 495
 Leu Thr Ala Ser Pro Pro Ala Thr Ala Pro Gly Pro Ser Ala Ala Asn
 500 505 510
 Val Ser Val Ala Ala Thr Thr Ala Thr Pro Gly Thr Arg Gly Thr Ala
 515 520 525
 Arg Thr Pro Pro Thr Asp Pro Lys Thr His Pro His Gly Pro Ala Asp
 530 535 540
 Ala Pro Pro Gly Ser Pro Ala Pro Pro Pro Pro Glu His Arg Gly Gly
 545 550 555 560
 Pro Glu Glu Phe Glu Gly Ala Gly Asp Gly Glu Pro Pro Glu Asp Asp
 565 570 575
 Asp Ser Ala Thr Gly Leu Ala Phe Arg Thr Pro Asn Pro Asn Lys Pro
 580 585 590
 Pro Pro Ala Arg Pro Gly Pro Ile Arg Pro Thr Leu Pro Pro Gly Ile
 595 600 605
 Leu Gly Pro Leu Ala Pro Asn Thr Pro Arg Pro Pro Ala Gln Ala Pro
 610 615 620
 Ala Lys Asp Met Pro Ser Gly Pro Thr Pro Gln His Ile Pro Leu Phe
 625 630 635 640
 Trp Phe Leu Thr Ala Ser Pro Ala Leu Asp Ile Leu Phe Ile Ile Ser
 645 650 655
 Thr Thr Ile His Thr Ala Ala Phe Val Cys Leu Val Ala Leu Ala Ala

10

20

30

40

Gln Leu Trp Arg Gly Arg Ala Gly Arg Arg Arg Tyr Ala His Pro Ser
675 680 685
Val Arg Tyr Val Cys Leu Pro Glu Arg Asp
690 695

```
<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> HSV-2
```

<400> 255

Ile Trp Thr Gly Asn Pro Arg Thr Ala Pro Arg Ser Leu Ser Leu
5 10 15

```
<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> HSV-2
```

<400> 256

Pro Arg Thr Ala Pro Arg Ser Leu Ser Leu Gly Gly His Thr Val
5 10 15

```
<210> 257
<211> 9
<212> PRT
<213> HSV-2
```

<400> 257

Arg Thr Ala Pro Arg Ser Leu Ser Leu
5

```
<210> 258
<211> 15
<212> PRT
<213> HSV-2
```

<400> 258

Pro Ala Pro Pro Ala Val Pro Val Asp Ala His Arg Ala Pro Arg
5 10 15

```
<210> 259
<211> 15
<212> PRT
<213> HSV-2
```

<400> 259

Ser Gly Arg Ala Ala Arg Pro Arg Ala Ala Val Ala Pro Arg Val
5 10 15

```
<210> 260
<211> 15
<212> PRT
```

<213> HSV-2

<400> 260

Ala Gln Val Ser Ser Gly Pro Gly Gly Gly Gly Leu Pro Gln Ser
5 10 15

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV-2

<400> 261

Tyr Ala Gly Arg Met Thr Tyr Ile Ala Thr Gly Ala Leu Leu Ala
5 10 15

10

<210> 262

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV-2

<400> 262

Met Thr Tyr Ile Ala Thr Gly Ala Leu Leu Ala Arg Phe Asn Pro
5 10 15

<210> 263

<211> 9

<212> PRT

<213> HSV

20

<400> 263

Thr Tyr Ile Ala Thr Gly Ala Leu Leu
5

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV-2

<400> 264

Ala Arg Leu His Pro His Ser Ala His Pro Ala Phe Ala Asp Val
5 10 15

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> HSV

30

<400> 265

His Pro His Ser Ala His Pro Ala Phe
5

<210> 266

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV

<400> 266

40

Ala Ser Thr Arg Ser His Ala Pro Ser Ala His Arg Ala Asp Ser
5 10 15

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> HSV

<400> 267

Met Ser Val Arg Gly His Ala Val Arg Arg Arg Arg Ala Ser Thr
5 10 15

10

20

30

40

【手続補正書】

【提出日】平成17年3月18日(2005.3.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2005522210000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/11231
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 39/12, 39/245; C12P 19/34 US CL : 424/204.1, 229.1; 435/91.1; 6, 69.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/204.1, 229.1; 435/91.1; 6, 69.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Extra Sheet.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/23414 A2 (UNIVERSITY OF WASHINGTON) 05 April 2001, see the claims.	1-13, 15-20
Y	WO 00/08051 A2 (UNIVERSITY OF WASHINGTON) 17 February 2000, see the claims.	1-13, 15-20
Y	WO 99/64633 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 16 December 1999, see the claims	1-13, 15-20
Y	McGEOCH et al. The Complete DNA Sequence of the Long Unique Region in the Genome of Herpes Simplex Virus Type 1. Journal of General Virology. 1988, Vol. 69, pages 1531-1574, see the entire document.	1-13, 15-20
A	US 6,210,929 B1 (SCHLOKAT et al) 03 April 2001, see the claims.	1-13, 15-20
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 JUNE 2003		Date of mailing of the international search report 10 DEC 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-8230		Authorized officer A. R. SALIMI <i>Janice Ford</i> Telephone No. (703) 308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/11231

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 14, 21-25
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/11231

B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

MEDLINE, BIOSIS, NPL, WEST, DERWENT, JPA, EPA

search terms: herpes, fragment?, UL19, vector, fusion, T helper, enhancer

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 48/00	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 31/22	C 0 7 K 14/035	
C 0 7 K 14/035	C 0 7 K 16/08	
C 0 7 K 16/08	C 0 7 K 19/00	
C 0 7 K 19/00	C 1 2 P 21/08	
C 1 2 P 21/08	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	N
G 0 1 N 33/569	G 0 1 N 33/569	J
	A 6 1 K 37/02	
	A 6 1 K 37/22	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 デイ, クレイグ エイチ.

アメリカ合衆国 ワシントン 98133-4124, ショアライン, ウォーリングフォード
アベニュー ノース 19020

(72)発明者 ホスケン, ナンシー エー.

アメリカ合衆国 ワシントン 98103, シアトル, ノース 56ティールエーチ ストリート 2314

(72)発明者 パーソンズ, ジョセフ エム.

アメリカ合衆国 ワシントン 98104, シアトル, ベルビュー アベニュー イースト 714, アpartment 501

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA32 BA53 CA03 CA07 CA20 DA02 DA03 DA06
EA02 EA04 GA11 HA11 HA15 HA17
4B064 AG27 CA10 CA20 CC01 CC24 DA01 DA15
4C084 AA02 AA03 AA07 AA13 AA19 BA01 BA19 BA20 BA22 BA41
BA47 CA01 MA02 NA05 ZB092 ZB331 ZB332
4C086 AA01 AA02 EA02 EA20 EA28 MA02 MA04 NA05 ZB09 ZB33
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA03 DA75 DA76 DA86 EA29
EA53 FA71 FA72 FA74