



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0009308
(43) 공개일자 2019년01월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/35 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
A61K 39/04 (2006.01) **A61P 31/06** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/35 (2013.01)
A61K 39/04 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7034750
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년11월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/033696
- (87) 국제공개번호 WO 2017/205225
국제공개일자 2017년11월30일
- (30) 우선권주장
62/339,858 2016년05월21일 미국(US)

- (71) 출원인
인페셔스 디지즈 리서치 인스티튜트 (아이디알아이)
미국 워싱턴 시애틀 슈트 400 이스트레이크 애비뉴 이. 1616 (우:98102)
- (72) 발명자
콜러 레아 엔.
미국 워싱턴주 98102 시애틀 스위트 400 1616 이스트레이크 애비뉴 이스트 인페셔스 디지즈 리서치 인스티튜트 내
- (74) 대리인
특허법인아주김장리

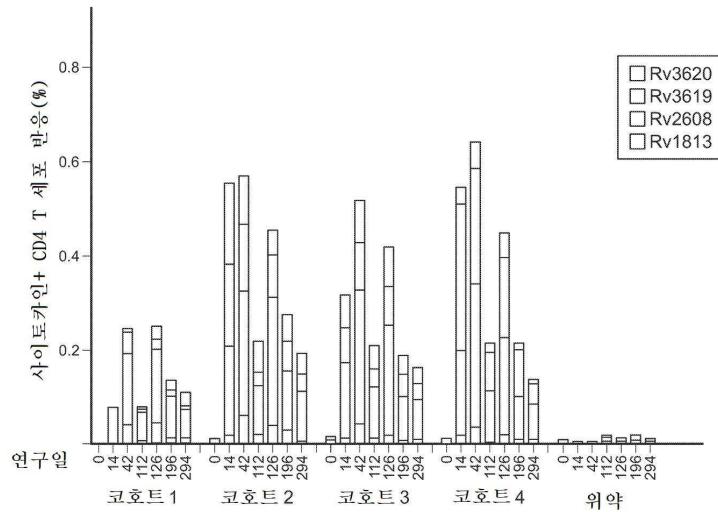
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 2차 결핵 및 비결핵성 마이코박테리아 감염을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 명세서에서 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드가 제공되며, 1종의 마이코박테리아 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 마이코박테리아 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다. 또한 포유류에서 2차 마이코박테리아 결핵 감염의 예방 또는 치료를 위해서 뿐만 아니라 비결핵 마이코박테리움 감염의 예방 또는 치료를 위해 이러한 융합 폴리펩타이드를 제조하고 이용하는 방법이 제공된다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61P 31/06 (2018.01)

A61K 2039/5256 (2013.01)

A61K 2039/57 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

C12N 2710/24141 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 2종의 마이코박테리아(*Mycobacterial*) 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드로서, 1종의 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b, Rv2608b, Rv2389-b 또는 Rv1886-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b, Rv2608b, Rv2389-b 또는 Rv1886-b의 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 강한 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619 또는 Rv3620에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 강한 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619 또는 Rv3620의 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 6

제1항에 있어서, 제3 항원을 더 포함하되, 상기 제3 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 7

제1항에 있어서, 제3 항원을 더 포함하되, 상기 제3 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 8

제1항에 있어서, Rv3619, Rv3620, Rv2389-b 및 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 항원을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 9

제1항에 있어서, Rv3619, Rv3620, Rv2389-b 및 Rv2608-b를 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2 또는 ID97에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2 또는 ID97인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 12

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 담

체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 응합 폴리펩타이드 또는 제12항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 반응 및 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 반응을 활성화시키는 방법.

청구항 14

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 응합 폴리펩타이드 또는 제12항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 2차 결핵 감염을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 2차 결핵 감염을 예방하기 위해 사용되는, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 2차 결핵 감염을 치료하기 위해 사용되는, 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 결핵 감염은 NTM에 의한 2차 감염인, 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 결핵 감염은 잠복성 *Mtb* 또는 NTM 감염의 재활성화인, 방법.

청구항 19

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 응합 폴리펩타이드 또는 제12항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비결핵 마이코박테륨(nontuberculous *Mycobacterium*: NTM) 감염을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 NTM 감염을 예방하기 위해 사용되는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 NTM 감염을 치료하기 위해 사용되는 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 NTM 감염은 1차 감염인, 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 NTM 감염은 2차 감염인, 방법.

청구항 24

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 응합 폴리펩타이드 또는 제12항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 활성 TB 질환의 징후 또는 증상을 감소시키는 방법.

청구항 25

제13항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 퀸티페론(Quantiferon) 양성인, 방법.

청구항 26

제13항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 퀸티페론 음성인, 방법.

청구항 27

대상체에게 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 유효량의 융합 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비결핵 마이코박테륨(NTM) 감염을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, 또는 ID97 또는 ID91인, 방법.

청구항 29

대상체에서 NTM 박테리아 부담을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체의 세포를 (i) TLR 4 작용제, (ii) ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 융합 폴리펩타이드 또는 (iii) 이들의 조합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, NTM 박테리아 부담을 감소시키는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 TLR4 작용제는 GLA인, NTM 박테리아 부담을 감소시키는 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 TLR4 작용제는 SLA인, NTM 박테리아 부담을 감소시키는 방법.

청구항 32

제29항, 제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91인, NTM 박테리아 부담을 감소시키는 방법.

발명의 설명**기술 분야****[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조**

본 출원은 2016년 5월 21일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/339,858호의 유익을 주장하며, 이 기초출원은 그의 전문이 본 명세서에 참고로 포함한다.

[0003] ASCII 텍스트 파일로서 서열목록의 제출

ASCII 텍스트 파일에 대한 다음의 제출 내용은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독 가능한 형태(CRF)(파일명: 712192003940SEQLIST.txt, 저장일: 2017년 5월 19일, 용량: 229 KB)

배경 기술

[0005] 결핵(Tuberculosis: TB)은 마이코박테륨 투베르콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*: *Mtb*)에 의한 감염에 의해 야기되는 만성 감염성 질환이다. TB는 개발도상국에서의 주된 유행성 질환일 뿐만 아니라 전세계의 개발된 면적에서 증가하고 있는 문제이며, 매년 1백 7십만명 내지 2백만명이 살고 있는 것으로 주장된다. 감염은 상당한 기간의 시간 동안 무증상일 수 있지만, 상기 질환은 폐의 급성 염증으로서 가장 통상적으로 나타나며, 발열 및 마른 기침을 야기한다. 치료되지 않는다면, 심각한 합병증 및 사망이 전형적으로 초래된다. 다재내성 TB(MDR-TB)의 증가는 이런 위협을 추가로 고조시킨다(Dye, Nat Rev Microbiol 2009;7:81-7).

[0006] 비결핵 마이코박테륨(Nontuberculous *Mycobacterium*: NTM) 종은 폐질환(TB-유사), 림프계, 피부, 연조직, 뼈 및 전신성 질환의 감염을 포함하는 질환 범위를 야기한다. NTM 감염의 증가가 있다. 면역 손상된 환자에서 이러한 감염, 및 특히 이러한 감염은 이전에 감염된 그리고 약물 치료된 *Mtb* 감염 개체에서 2차 감염을 위한 증가된 저장소를 생성한다. 현재 150가지 상이한 종의 NTM이 있지만, 더 통상적인 감염성 종은 마이코박테륨 아비움 복합체(*Mycobacterium avium complex*: MAC), 마이코박테륨 칸사시(*Mycobacterium kansasi*) 및 마이코박테륨 암세수스(*Mycobacterium abscessus*)(문헌[Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections., Margaret M.

Johnson and John A. Odell Journal of Thoracic Disease, Vol 6, No 3 March 2014]에서 검토됨; CDC (http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/nontb_mycobacterium/technical.html)는 마이코박테륨 말모엔스(*M. malmoense*), 마이코박테륨 시미애(*M. simiae*), 마이코박테륨 스줄가이(*M. szulgai*), 마이코박테륨 제노피(*M. xenopi*)(폐렴과 관련됨); 마이코박테륨 스크로풀라세움(*M. scrofulaceum*)(림프절염과 관련됨); 및 마이코박테륨 압세서스(*M. abscessus*), 마이코박테륨 첼로네(*M. chelonae*), 마이코박테륨 하에모필룸(*M. haemophilum*), 마이코박테륨 울세란스(*M. ulcerans*)(폐부 및 연조직 감염)를 포함하는 다양한 질환에 기여할 수 있는 다수의 NTM 종을 주목한다. 일부 열대 지역에서, 마이코박테륨 울세란스에 의해 야기되는 브루리 케양 질환은 중증의 이환율 및 장애의 통상적인 원인이다.

[0007] TB 과정은 본질적으로 3기로 실행된다. 급성 및 활성기 동안에, 감염을 제어하는 지점까지 면역 반응이 증가하여, 박테리아 부하가 최대로 되고 쇠퇴하기 시작할 때까지 박테리아는 기관에서 기하급수적, 대수적 또는 반대 수적 속도로 증식하거나 또는 활동적으로 증식한다. 메커니즘이 완전히 이해되지는 않지만, 인터페론 감마(IFN-감마, IFN γ)와 협력한 감작된 CD4+ T 세포가 감염 제어를 매개하는 것으로 여겨진다. 일단 활성 면역 반응이 박테리아 부하를 감소시키고 확인 시 그것을 안정하고 낮은 수준에서 유지한다면, 잠복기가 확립된다. 이전에, 연구는 잠복기 동안 *Mtb*가 활성 증식으로부터 휴면기까지 진행하며, 특히 비복제성이 되고, 육아종 내에 남아있는 것을 보고하였다. 그러나, 최근의 연구는 잠복기에서 조차, 박테리아 집단 중 적어도 일부가 활성 대사 상태로 남아있다는 것을 입증하였다. (Talaat et al. 2007, J of Bact 189, 4265-74).

[0008] 따라서, 강한 면역 반응에도 불구하고 이들 박테리아는 생존하며, 활성 대사를 유지하고, 최소로 복제한다. 잠복기 동안 감염된 개체에서, 비-복제성 박테리아(그들이 세포내에 위치됨에 따라 면역계는 견출하는 것이 매우 어려울 수 있음)와 서서히 복제하는 박테리아 사이의 균형이 있다. 일부 경우에, 잠복성 감염은 재활성화에 유입되며, 휴면기 박테리아는 초기 감염보다 다소 더 낮은 속도에도 불구하고 다시 복제하기 시작한다. 1차 감염으로부터 잠복기까지 *Mtb*의 전이는 유전자 발현에서의 변화를 수반한다는 것이 시사되었다(Honer zu Bentrup, 2001). 또한 면역 반응의 항원-특이성의 변화는 활성 복제로부터 휴면기까지 그의 전이 동안 박테리아가 유전자 발현을 조절함에 따라 일어날 가능성이 있다. 잠복성 감염을 제어하는 면역 반응의 전체 특성 및 재활성화를 야기하는 인자는 대체로 알려지지 않고 있다. 그러나, 우세한 세포 유형에서 이동을 초래하는 일부 증거가 있다. 급성기 동안 감염의 제어를 위해 CD4+ T 세포는 필수적이고 충분하지만, 일부 연구는 CD8+ T 세포 반응이 잠복기에서 더 중요하다는 것을 시사한다. 분류적 예방 백신이 잠복성 감염된 실험 동물에 제공될 때의 활성의 결여에 의해 설명되는 바와 같이, 이 단계에서 박테리아는 현재 TB 분야에서의 개발 중인 대부분의 예방 백신에 의해 전형적으로 표적화되지 않는다(Turner et al. 2000 Infect Immun. 68:6:3674-9.).

[0009] *Mtb* 종에 의해 야기되는 TB의 진단과 달리, 임상 표본에서 박테리아의 단리는 질환에 대해 진단적이며, 임상 단리물에서 NTM 종의 존재는 질환과 상관관계가 있지 않다. NTM은 박테리아가 자원-부족 환경에서 분화하기 어렵게 만드는 *Mtb* 종과 다수의 특징을 공유한다. TB를 진단하기 위한 표준 방법은 객담 도말의 현미경 검사를 통하여지만, 이 접근을 사용할 때, NTM은 *Mtb*와 동일한 것으로 나타난다. 분자 방법 없이, 이들 유기체는 구별하기가 어렵다. 환자는 종종 *Mtb* 감염을 갖는 것으로 추정되는 데, 다수의 NTM의 임상 징후는 TB의 임상 징후를 모방할 수 있다. 2007년에 미국흉부학회(American Thoracic Society: ATS) 및 미국 감염 질환 협회(Infectious Disease Society of America: IDSA) 공동 발표된 가이드라인은 NTM 폐 감염을 진단하기 위해 다른 잠재적 병인을 제외함과 함께 증상의 존재, 방사선검사 이상 및 미생물 배양을 요구한다(M. Johnson and John A. Odell Journal of Thoracic Disease, Vol 6, No 3 March 2014). 음용수, 가정 배관, 토탄 풍부 토양, 기수성 습지, 하수, 병원 내 수계, 혈액 투석 센터 및 치과에서 다수의 NTM 종은 상기 환경에서 그들을 편제시키는 것을 발견하였다.

[0010] *Mtb*는 일반적으로 장기간 항생제 요법을 이용하여 제어될 수 있지만, 이러한 치료는 질환의 확산을 방지하는 데 충분하지 않다. 감염된 개체는 무증상이지만, 일정 시간 동안 전염성일 수 있다. 잠복성 TB(무증상 및 비전염성)에 대한 현재의 임상 실행은 아이소니아제 또는 다른 항생제의 6 내지 9개월 치료 또는, 대안적으로, 리팜핀의 4개월 치료이다. 활성 *Mtb* 감염은 대다수의 바실루스가 사멸될 것으로 생각되는 동안인 6 내지 8주 동안의 4가지 의약 다음에 6 내지 9개월의 총 지속기간 동안의 2가지 약물의 조합물을 이용하여 치료된다. 치료의 지속 기간은 각각의 주에 제공된 용량의 수에 의존한다. 추가로, 치료 요법에 의한 순응도는 중요하지만, 환자 거동은 모니터링하기가 어렵다. 일부 환자는 부작용 또는 극도의 치료 지속기간(6 내지 9개월)에 기인하여 치료 과정을 완료하지 않는데, 이 연구는 비효과적인 치료 및 약물 내성의 발생을 야기할 수 있는 것을 보여주었다. 게다가, 항생제 내성 균주, 특히 *Mtb* 종의 다제내성(MDR) 균주가 약물 내성 NTM 종의 발생에서 증가를 야기할 수 있다는 증가된 문제가 있다. 표준 TB 치료는 종종 NTM 감염에 대해 비효과적이다. 항-TB 의약

은 NTM-관련 질환에서 대략 50%의 반응 속도를 생성한다.

[0011] 2차 결핵 질환 및 NTM 감염의 인과관계의 연대표와 상관없이, TB 질환의 증가된 발생률의 위험 및 *Mtb* 종 및 NTM 종의 MDR 균주의 출현은 개발도상국 및 선진국에 대한 심각한 건강 문제이다. 따라서, TB 전염을 전세계적으로 감소시키기 위해 그리고 약물 내성 및 다제내성 *Mtb* 및 NTM 종의 출현을 감소시키기 위해, 2차 *Mtb* 감염, 및 NTM 종에 의한 감염의 더 효과적인 예방적 및 치료적 치료에 대한 긴급한 필요가 있다. 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물은 2차 *Mtb* 감염을 치료하고 예방하는 데, 그리고 NTM 감염을 예방하고 치료하는 데 유용하다.

발명의 내용

[0012] 본 개시내용은 이미 존재하는 구조적 폐 질환을 갖는 대상체(예를 들어, TB 전에 만성 폐쇄성 폐 질환 또는 낭포성 섬유증의 이력을 갖는 대상체)의 치료를 포함하는, 대상체에서 *Mtb*에 의해 야기되는 2차 결핵(TB)을 예방하거나 또는 치료하기 위한 조성물 및 방법뿐만 아니라 대상체에서 NTM에 의해 야기되는 감염을 예방하거나 또는 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0013] TB를 치료하기 위해 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 강한 중추 기억 T 세포 반응과 강한 효과기 기억 T 세포 반응을 둘 다 유발할 수 있다. 본 명세서에 기재된 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나를 투여하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 이러한 융합 폴리펩타이드는 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하되, 1종의 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다.

[0014] 일 양상에서, 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공되어, 1종의 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다. 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b, Rv2608b, Rv2389-b 또는 Rv1886-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b, Rv2608b, Rv2389-b 또는 Rv1886-b의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619 또는 Rv3620에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619 또는 Rv3620의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 제3 항원을 추가로 포함하되, 제3 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 제3 항원을 추가로 포함하되, 제3 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 Rv3619, Rv3620, Rv2389-b 및 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 항원을 포함한다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 Rv3619, Rv3620, Rv2389-b 및 Rv2608-b를 포함한다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2 또는 ID97에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2 또는 ID97이다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID91이다.

[0015] 다른 양상에서, 본 명세서에서 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 화석제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0016] 다른 양상에서, 본 명세서에서 대상체에게 본 명세서에 제공된 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나 또는 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 반응 및 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 반응을 활성화시키는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다.

[0017] 다른 양상에서, 대상체에게 본 명세서에 제공된 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나 또는 상기 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 2차 결핵 감염을 예방하거나 또는 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에서 2차 결핵을 예방하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에서 2차 결핵 감염을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 결핵 감염은 잠복성 *Mtb* 감염의 재활성화이다. 일부 실시형태에서, 폐 감염은 잠복성 NTM 감염의 재활성화이다. 대상체는 퀸티페론 양성 또는 퀸티페론 음성일 수 있다.

[0018] 다른 양상에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비결핵 마이코박테리움(NTM) 감염을 예방하거나 또는 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에서 NTM 감염을 예방하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에서 NTM 감염을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, NTM 감염은 1차 감염이다. 일부 실시형태에서, NTM 감염은 2차 감염이다. 대상체는 퀸

티페론 양성 또는 퀸티페론 음성일 수 있다.

[0019] 다른 양상에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 활성 TB 질환의 정후 또는 증상을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시 형태에서, 상기 대상체는 퀸티페론 음성이다.

[0020] 다른 양상에서, 본 명세서에서 대상체에게 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖거나 또는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91인 유효량의 융합 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비결핵 마이코박테륨(NTM) 감염을 예방하거나 또는 치료하는 방법이 제공된다.

[0021] 다른 양상에서, 본 명세서에서 대상체의 세포를 (i) TLR 4 작용제, (ii) ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 융합 폴리펩타이드 또는 (iii) 이들의 조합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 대상체에서 NTM 박테리아 부담을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0022] 본 명세서에 제공된 다양한 실시형태 중 하나, 일부 또는 모두는 본 발명의 다른 실시형태를 형성하기 위해 조합될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 본 발명의 이들 및 다른 양상은 당업자에게 분명하게 될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 기준에서 그리고 백신접종 2주 후에 측정된 ID93 항원-특이적 CD4⁺ T 세포의 역학을 도시한 도면. 항원(펩타이드 풀)-자극 PBMC의 세포내 사이토카인 염색에서 비자극 값을 차감하여 측정한 바와 같은 임의의 항원-특이적 마커(IFNg, TNF, IL-2, CD154, IL-22 및/또는 IL-17)에 대한 CD4+ T 세포 양성의 빈도. 제0일, 제28일 및 제56일에 백신접종을 투여하였다.

도 2는 Rv1813(Rv1813-a 또는 Rv1813-b 중 하나), Rv2608(Rv2608-a 또는 Rv2608-b 중 하나), Rv3619 또는 Rv3620 펩타이드/항원을 함유하는 풀을 이용하는 자극에 대한 전혈의 CD4+ T 세포 반응의 중위 총 정량적 변화를 도시한 도면. 오차 막대는 각각의 자극에 대한 사분위 범위(IQR)를 나타낸다. ID93-2 백신접종 및 위약 대상체는 코호트에 따라 충화하고, 그리고 반응을 연구일에 따라 세로로 충화하였다. 배경값(비자극)을 차감하였다. 데이터는 ID93-2를 이용한 면역화가 전반적인 면역화 후 제14일 내지 제42일에 최대인 백신접종 대상체에서의 면역 반응을 생성한다. Rv2608(상부로부터 3째로 적충된 막대) 및 Rv3619(상부로부터 둘째로 적충된 막대)는 ID93-2의 항원 서브유닛 단백질에 대해 정량적으로 가장 높은 면역 반응을 생성한다. 각각의 특정 항원에 대한 반응의 ID93 후 + GLA-SE 백신접종 규모 및 역학은 코호트에 따라 변하였다. 백신접종은 코호트와 관계없이 모든 ID93 + GLA-SE 백신접종 참여자에서 기준보다 더 높았던 Rv2608- 특이적 CD4 T 세포 반응을 유도하였다. 모든 코호트에서, 투약량과 관계없이 백신의 2회 투여 후에 Rv1813 및 Rv2608에 대한 최대 CD4 T 세포 반응이 보였다. 백신의 제3 투여는 제2 투여에 의해 알 수 있는 것 초과의 반응을 뚜렷하게 촉진시키지 않았다. 코호트 2, 3 및 4에서, ID93 + GLA-SE의 단일 투여는 Rv3619 및 Rv3620에 대해 CD4 T 세포 반응을 빠르게 유도하였는데, 이는 근본적인 잠복성 M.tb 감염에 대한 촉진 효과일 가능성이 가장 크다. 그러나, QFT-음성 코호트 1 참여자에서, 백신접종 후 Rv3619 및 Rv3620 반응은 기준(예를 들어, 최대 측정된 반응인 제42일의 Rv3619 및 Rv3620에 대한 월록은 p 값은 각각 0.9453 및 0.6875임) 또는 위약(맨-휘트니) 반응으로부터 통계적으로 차이가 없었는데, Rv3619 및 Rv3620에 대한 반응은 M.tb에 의한 천연 감염에 의해 달리 프라이밍되지 않은 개체에서 ID93 + GLA-SE에 의해 유도성이 아니었다.

도 3은 FDS 분석을 수행하기 위한 일반적 방법을 도시한 도면.

도 4A 내지 도 4B는 ID93-2의 항원성 서브유닛 단백질(Rv1813(a 또는 b), Rv2608(a 또는 b), Rv3619, 및 Rv3620)로 자극한 PBMC의 세포내 염색 분석 후에 QFT+(TB-원인 병원균으로 이전에 감염된 대상체, 좌측 패널, 퀸티페론 양성)와 QFT-(TB 미경험, 우측 패널, 퀸티페론 음성) 대상체 둘 다에서의 임상 연구의 코호트 2 및 4로부터 ID93-2+GLA-SE로 백신접종된 대상체에서의 CD4+ T 세포 집단의 FDS 정량적 분석을 도시한 도면. 데이터는 Rv1813 및 2608이 강한 중추 기억 CD4+ 항원이고, ID93-2에 의한 미경험 결핵 대상체의 백신접종이 이들 항원에 대한 강한 중추 기억 반응(FDS 스코어 1 이하)에 대해 T 세포의 분화를 유발할 수 있다는 것을 나타낸다. 대조적으로, Rv3619 및 Rv3620은 강한 효과기 기억 CD4+ 항원(FDS 스코어 3 이상)이며, ID93-2를 이용한 미경험 결핵 대상체의 백신접종은 이들 항원에 대한 강한 효과기 기억에 대해 CD4+T 세포 프로파일의 분화를 유발할 수 있다.

도 5A 내지 도 5B는 임상 시험의 코호트 2 및 4로부터 ID93-2+GLA-SE에 의해 면역화한 대상체에서 ID93-2에 의한 최종 백신접종 6개월 후 FDS 프로파일을 도시한 도면. 도 5A에서 데이터는 상이한 TB 접단에서 ID93-2 서브 유닛 단백질에 대한 FDS 스코어의 분석을 나타낸다. QFT+와 QFT- 대상체 둘 다에서 ID93-2+GLA-SE의 3회 투약에 의한 백신접종 6개월 후에, 데이터는 ID93-2의 Rv2608 및 Rv1813 단백질이 강한 CD4+ T 세포 중추 기억 항원이라는 것과 ID93-2의 Rv3619 및 Rv3620 단백질이 강한 CD4+ T 세포 효과기 기억 항원이라는 것을 나타낸다. 도 5B는 접단의 결핵 상태와 상관없이, 전체 Rv2608 및 Rv1813이 강한 CD4+ T 세포 중추 기억 항원이고, Rv3619와 Rv3620은 둘 다 강한 CD4+ T 세포 효과기 기억 항원이라는 것을 나타낸다.

도 6은 GLA-AF 및 QS21에 의한 NTM 마이코박테리움 아비움의 성장 저해를 도시한 도면. TLR4 제형은 NTM 마이코박테리움 아비움 마이코박테리아의 성장을 저해한다.

도 7은 ID91-GLA-SE 또는 ID91에 의한 NTM 마이코박테리움 아비움의 성장 저해를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024]

본 개시내용은 *Mtb*에 의해 야기되는 2차 결핵(TB)을 예방하거나 또는 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 TB를 모방하는 폐 감염을 포함하는 NTM에 의해 야기되는 1차 및 2차 감염을 예방하거나 또한 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 예시적 실시형태에서, 이러한 TB 및 NTM 감염을 치료하는 조성물 및 방법은 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나의 투여 시 강한 중추 기억 T 세포 반응과 강한 효과기 기억 T 세포 반응을 둘 다 유발할 수 되며, 1종의 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다.

[0025]

본 개시내용은 특히, 특정 마이코박테리움 항원이 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 반응을 활성화시킬 수 있고 특정 마이코박테리움 항원이 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 반응을 활성화시킬 수 있다는 놀라운 발견에 기반한다. 마찬가지로, 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드의 투여는 놀라운 발견이되며, 1종의 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 1종의 항원은 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 반응과 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 반응을 둘 다 유발한 대상체에 대한 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다.

[0026]

본 개시내용은 또한 특히 기재된 마이코박테리움 항원이 TB를 이미 갖고 TB에 대해 성공적으로 치료된 대상체(예를 들어, 이전에 감염된 대상체)에서 TB를 예방하거나 또는 치료할 수 있다는 발견에 기반한다.

[0027]

본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 일반적으로 대상체에서 2차 결핵 질환(TB)을 예방하거나 또는 치료하기 위한 조성물 및 방법, 및 대상체에서 비결핵 마이코박테리움(NTM) 감염을 예방하거나 또는 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 대상체에게 유효량의 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함한다. 예시적 실시형태에서, 1종의 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다.

[0028]

본 명세서에 기재된 바와 같이, TLR4 작용제는 또한 대상체에서 비결핵 마이코박테리움(NTM) 감염을 예방하거나 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에서 대상체에게 NTM 감염의 치료를 위한 유효량의 TLR4 작용제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 또한 대상체의 세포를 (i) TLR4 작용제 (ii) 본 명세서에 기재된 임의의 융합 폴리펩타이드 또는 (iii) 이들의 조합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 대상체에서 NTM 박테리아 부담을 감소시키는 방법이 제공된다. 대상체의 세포는 대상체에 있을 수 있으며, 접촉시키는 단계는 대상체에게 TLR4 작용제 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 융합 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 통한다.

[0029]

정의

[0030]

본 설명에서, 용어 "약" 및 "본질적으로 이루어진"은 달리 표시되지 않는 한 표시된 범위, 즉 또는 구조의 ± 20%를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 단수 용어는 열거된 구성성분의 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 대안(예를 들어, "또는")의 사용은 대안 중 하나, 둘 다 또는 이들의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하다(include)", "가지다" 및 "포함하다(comprise)"는 동의어로 사용되며, 이를 용어 및 이들의 변형은 비제한적으로 해석되어야 하는 것으로 의도된다.

[0031]

"개체" 또는 "대상체"는 포유류, 예를 들어, 인간 포유류 또는 비인간 포유류이다. 비인간 포유류는 농장 동물(예컨대, 소, 돼지, 말), 스포츠 동물, 반려동물(예컨대 고양이, 개, 말), 영장류, 마우스 및 래트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

- [0032] "마이코박테륨 투베르콜로시스" 및 "*Mtb*"는 포유류에서 TB 질환을 야기할 수 있는 마이코박테륨 투베르콜로시스 유형의 박테리아를 지칭한다.
- [0033] 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되는 "비결핵 마이코박테륨" 또는 "NTM"은 폐 감염, 예를 들어, TB를 모방하는 폐 감염을 포함하는 포유류에서 NTM 관련 감염을 야기할 수 있는 해당 박테리아 종을 포함한다. NTM은 *Mtb* 또는 마이코박테륨 레프래(*Mycobacterium leprae*) 이외의 임의의 마이코박테리아 병원균으로서 정의된다. NTM은 폐 감염(예를 들어, TB-유사 폐질환), 림프계, 피부, 연조직, 또는 뼈의 감염 및 전신성 질환을 포함하는 광범위한 질환을 야기한다. NTM은, 예를 들어, 이미 존재하는 질환이 없는 대상체, 이미 존재하는 구조적 폐 질환을 갖는 대상체(예를 들어, TB 전에, 만성 폐쇄성 폐질환 또는 낭포성 섬유증의 이력을 갖는 대상체)뿐만 아니라 면역 손상된 환자, 예컨대 AIDS를 갖는 환자, 및 1차 *Mtb* 감염을 갖는 환자를 감염시킬 수 있다. NTM은 마이코박테륨 보비스(*M. bovis*), 또는 마이코박테륨 아프리카눔(*M. africanum*), *BCG*, 마이코박테륨 아비움, 마이코박테륨 인트라셀룰라(*M. intracellulare*), 마이코박테륨 셀라툼(*M. celatum*), 마이코박테륨 게나벤스(*M. genavense*), 마이코박테륨 하에모필룸, 마이코박테륨 칸사시, 마이코박테륨 암세서스, 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에(*M. vaccae*), 마이코박테륨 포르투이툼(*M. fortuitum*) 및 마이코박테륨 스크로풀라세움 종(예를 들어, 문헌[Harrison's Principles of Internal Medicine, Chapter 150, pp. 953-966 (16th ed., Braunwald, et al., eds., 2005) 참조]을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다수의 NTM 종이 음용수, 가정 배관, 토탄 풍부 토양, 기수성 습지, 하수, 병원 내 수계, 혈액 투석 센터 및 치과에서 발견된다.
- [0034] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "마이코박테리아 감염" 또는 "마이코박테륨에 의한 감염"은 *Mtb* 및/또는 NTM에 의한 감염을 지칭한다.
- [0035] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "마이코박테리아 항원"은 *Mtb* 또는 NTM으로부터의 항원을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "*Mtb* 항원"은 *Mtb*로부터의 항원을 지칭한다.
- [0036] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "NTM 항원"은 NTM으로부터의 항원, 예를 들어 마이코박테륨 아비움, 마이코박테륨 칸사시, 마이코박테륨 보비스, 마이코박테륨 인트라셀룰라, 마이코박테륨 셀라툼, 마이코박테륨 말모엔스, 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 스줄가이(*M. szulgai*), 마이코박테륨 제노피(폐렴과 관련됨); 마이코박테륨 스크로풀라세움(림프절염과 관련됨); 및 마이코박테륨 암세서스, 마이코박테륨 철로네, 또는 마이코박테륨 하에모필룸, 또는 마이코박테륨 울세란스로부터의 항원을 지칭한다.
- [0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "1차 결핵증" 또는 "1차 TB" 또는 "1차 TB 감염" 또는 "1차 결핵증 감염" 또는 "1차 감염" 또는 "1차 마이코박테리아 감염"은 초기 감염을 적절하게 함유하기 위한 숙주 면역계의 부전에 기인하는, 마이코박테륨 투베르콜로시스에 대한 초기 노출 그리고 이에 의한 감염 후 처음 몇 년 내에 진행되는 TB 질환을 지칭한다. 일부 1차 감염은 결코 치료되지 않는다.
- [0038] 본 명세서에 사용되는 "2차 결핵증" 또는 "2차 TB" 또는 "2차 TB 감염" 또는 "2차 결핵증 감염" 또는 "2차 감염", "2차 마이코박테리아 감염"은 (i) 1차 *Mtb* 감염으로부터의 잠복성 균주의 재활성화에 기인하여 생기는 TB 질환, (ii) 제2 *Mtb* 균주에 의한 제2 후속적 재감염에 기인하여 생기는 TB 질환으로서, 1차 *Mtb* 감염을 초래하는 균주 및 2차 *Mtb* 감염을 초래하는 균주는 동일한 균주가 아닌, 상기 TB 질환 또는 (iii) 1차 *Mtb* 감염 및 제2 *Mtb* 균주에 의한 제2의 후속적 재감염으로부터의 잠복성 균주의 재활성화를 둘 다 특징으로 하는 TB 질환을 지칭한다.
- [0039] 2차 TB는 1차 임상 단리물에서 동정되지 않은 2차 마이코박테리아 균주에 의한 숙주의 감염을 포함한다. 2차 TB는 또한 1차 TB 단리물에 비해 2차 임상 단리물에서 증가된 빈도로 존재하는 단리물을 포함한다. 2차 TB는, 예를 들어 잠복성 TB 감염을 갖는 숙주에서 생길 수 있다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "NTM 감염"은 NTM에 의한 1차 또는 2차 감염 중 하나를 지칭한다.
- [0041] "약물 내성" 마이코박테리아 감염은 *Mtb* 감염 또는 비결핵 마이코박테륨(NTM)에 의한 감염을 지칭하되, 감염성 균주는 *Mtb* 또는 NTM 감염을 치료하는 데 효과적인 소위 "최전선(front-line)" 화학치료제 중 한 가지 이상(예를 들어, 아이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 스트렙토마이신 및 피라진아마이드)에 대해 정적으로 유지되지 않거나 또는 사멸되지 않는다(이들에 대해 내성이 있다).
- [0042] "다제 내성" 감염은 *Mtb* 또는 NTM 감염을 지칭하되, 감염성 균주는 *Mtb* 또는 NTM 감염을 치료함에 있어서 효과적인 "최전선" 화학치료제 중 2가지 이상에 대해 내성이 있다. 본 명세서에서 사용되는 다제 내성 감염은 또한 플루오로퀴놀론(FQ) 중 임의의 하나 및 주사 가능한 약물, 예컨대 카나마이신, 아미카신 및 카프레오마이신 중

적어도 하나에 대한 내성을 갖는 다제 내성 TB로서 2006년 10월에 세계 보건 글로벌 대책 위원회(World Health Global task Force)에 의해 정해진 바와 같은 "광범위 약물 내성 결핵"("XDR-TB")을 지칭한다.

[0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "활동성 결핵증", "활동성 TB", "TB 질환", "TB" 또는 "활동성 TB 감염"은 포유류(예를 들어, 인간과 같은 영장류)에서의 질환, 병태 또는 상태를 지칭하며, 이때 *Mtb* 박테리아는 활동적으로 증식하고 포유류 기관을 침범하며, 가장 통상적으로는 폐에서의(폐 활동성 TB) 정후, 증상 또는 다른 임상적 표시를 야기하는 것에 관한 것이다. 활동성 TB의 임상 증상은 쇠약, 피로, 발열, 오한, 체중감소, 식욕감소, 식욕부진, 또는 악몽을 포함할 수 있다. 폐 활동성 TB 증상은 몇 주 동안(예를 들어, 적어도 3주) 지속되는 기침, 진한 점액, 흉통 및 객혈을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "재활성화 결핵"은 LTBI를 갖는 개체에서 발생하는 활동성 TB를 지칭하며 개체에서 우세한 감염 병소의 활성화는 *Mtb* 박테리아를 활동적으로 증식시키는 것을 초래한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "활동적으로 증식시키는"은 감염 숙주의 기관에서 기하급수적, 대수적 또는 반대수적 속도로 증식하거나, 번식하거나, 확장하거나 또는 활동적으로 증식하는 *Mtb* 박테리아를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 감염된 포유류(예를 들어, 인간)은 억제된 면역계를 가진다. 면역 억제는 연령(예를 들어, 매우 젊거나 또는 더 늙음)에 기인하거나 또는 다른 인자(예를 들어, 약물남용, 장기이식) 또는 다른 병태, 예컨대 다른 감염(예를 들어, HIV 감염), 당뇨병(예를 들어, 진성 당뇨병), 규폐증, 두경부암, 백혈병, 호지킨병, 신장병, 저체중, 코르티코스테로이드 치료 또는 관절염(예를 들어, 류마티스 관절염)에 대한 치료 또는 크론병 등에 기인할 수 있다.

[0044] *Mtb* 또는 NTM 박테리아에 의해 야기되는 폐질환 또는 *Mtb* 또는 NTM 박테리아를 활동성으로 증식시킴으로써 야기되는 병태의 존재를 결정하기 위한 시험은 당업계에 공지되어 있으며, 항산성 염색(Acid Fast Staining: AFS) 및 가래의 직접적인 현미경 검사, 기관지 폐포 세척, 흉수, 조직 생검, 뇌척수액 유출물; 박테리아 배양물, 예컨대 BACTEC MGIT 960(미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스에 소재한 벡톤 딕킨슨(Becton Dickinson)); QFT(등록상표)-골드, 또는 QFT(등록상표)-골드 인-튜브(Gold In-tube) T 스팟 M.TB, 피부 검사를 포함하는 IGR 검사, 예컨대 TST 망투 피부 검사(The Mantoux skin test: TST); 및 항원 자극 후 전혈 또는 단리된 PBMC의 세포내 사이토카인 염색을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 2007년에 미국흉부학회(ATS) 및 미국 전염병 학회 (Infectious Disease Society of America: IDSA) 공동 발표된 가이드라인은 NTM 폐 감염을 진단하기 위해 다른 잠재적 병인을 제외함과 함께 증상의 존재, 방사선검사 이상 및 미생물 배양을 요구한다(M. Johnson and John A. Odeell Journal of Thoracic Disease, Vol 6, No 3 March 2014).

[0045] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "잠복성 감염", "잠복성", 또는 "잠복성 질환", "휴면기 감염"은 일정한 낮은 박테리아 수를 특징으로 하는 휴면기를 초래하는 숙주 면역계에 의해 함유되지만 또한 정적 유지 상태에서의 복제를 포함하는 활성 대사 상태에 남아있는 박테리아 집단의 적어도 일부를 함유할 수 있는 *Mtb* 또는 NTM에 의한 감염을 지칭한다. 잠복성 TB 감염은 활동성 TB 질환의 정후, 증상 또는 방사선 증거 없이 양성 TST 또는 IGRA에 의해 임상적으로 결정된다. 잠복성으로 감염된 포유류는 "전염성"이 아니며, 잠복성 감염과 관련된 매우 낮은 박테리아 계수에 기인하여 질환을 확산시킬 수 없다. 잠복성 결핵 감염(LTBI)은 휴면기 박테리아를 사멸시키기 위한 의약 또는 의약들에 의해 치료된다. LTBI를 치료하는 것은 이후의 삶에서 감염이 활동성 결핵(TB)으로 진행될 위험을 크게 감소시킨다(예를 들어, 이는 재활성화를 예방하기 위해 제공된다).

[0046] 본 명세서에 개시된 바와 같은 "예방 방법" 또는 "예방하는 방법"은 일반적으로 예방적 조성물(예를 들어, 예방적 백신)을 이용하여 포유류에서 2차 TB 또는 NTM 감염을 예방하기 위한 방법에 관한 것이다. 전형적으로, 예방적 조성물을 투여하는 초기 단계는 대상체가 *Mtb* 또는 NTM으로 감염되기 전에, 그리고/또는 대상체가 감염과 관련된 임의의 임상 증상 또는 양성 분석 결과를 나타내기 전에 생길 것이다.

[0047] 본 명세서에 개시된 바와 같은 "치료 방법" 또는 "치료하는 방법"은 일반적으로 단독으로 또는 화학치료적 치료 섭생과 함께 치료 조성물(예를 들어, 치료적 백신)을 이용하여 대상체에서 2차 TB 또는 NTM 감염(1차 NTM 감염 또는 2차 NTM 감염)을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 치료적 조성물을 투여하는 적어도 하나의 단계는 전형적으로 치료적 조성물을 투여하는 초기 단계가 *Mtb* 또는 NTM으로 활동성으로 감염될 때 그리고/또는 활동성 감염과 관련된 적어도 하나의 임상 증상 또는 양성 분석을 나타낼 때 일어날 것임이 본 개시내용의 이런 그리고 관련된 방법에서 이해될 것이다. 본 개시내용의 방법은 활동성 감염 또는 이의 증상이 대상체에서 여전히 존재하는지의 여부와 상관없이, 그리고 활동성 감염과 관련된 분석 결과가 여전히 양성인지의 여부와 상관 없이 화학요법 섭생의 효능을 개선시키기 위해, 이후에 하나 이상의 추가적인 시점에 본 개시내용의 동일한 또는 다른 치료적 조성물을 투여하는 추가적인 단계를 추가로 포함할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 또한 본 개시내용의 방법은 단독으로 또는 다른 제제와 함께 치료적 조성물의 투여를 포함할 수 있으며, 이렇게 해서, 치료적 조성

물은 더 광범위한 치료적 섭생의 부분으로서 복수의 치료 구성성분 중 하나일 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0048] "화학치료제", "화학치료제" 또는 "화학치료 섭생"은 임의의 TB-원인 마이코박테륨에 감염되거나 또는 노출된 환자를 치료하기 위해 사용되거나 또는 이의 치료에서 사용되는 약물 또는 약물의 조합물이며, 당업계에서 아미카신, 아미노살리실산, 카프레오마이신, 사이클로세린, 에탐부톨, 에티온아마이드, 아이소니아지드(INH), 카나마이신, 피라진아마이드, 리파마이신(즉, 리팜핀, 리파펜틴 및 리파부틴), 스트렙토마이신, 오플록사신, 시프로플록사신, 클라리트로마이신 및 플루오로퀴놀론 및 기타 유도체 유사체 또는 생체유사체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. "최전방" 화학치료제는 약물 내성이 아닌 마이코박테륨 감염을 치료하기 위해 사용되는 화학치료제이며, 당업계에서 아이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 스트렙토마이신 및 피라진아마이드 및 다른 유도체 유사체 또는 생체 유사체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 1종 이상의 "최전방" 약물에 대해 약물 내성을 보인 마이코박테륨 감염을 치료하기 위해 마이코박테륨 감염을 치료하는 데 사용되는 "차선의" 화학치료제는 당업계에서 오플록사신, 시프로플록사신, 에티온아마이드, 아미노살리실산, 사이클로세린, 아미카신, 카나마이신 및 카프레오마이신 및 다른 유도체 유사체 또는 생체유사체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "화학치료 섭생의 효능을 개선시키는"은 바람직한 임상 결과를 달성하는 데 필요한 요법의 지속기간을 단축시키는 것, 바람직한 임상 결과를 달성하는 데 필요한 상이한 화학치료제 수를 감소시키는 것, 바람직한 임상 결과를 달성하는 데 필요한 상이한 화학치료제의 투약량을 감소시키는 것, 활동성 임상 감염과 관련된 숙주 또는 숙주 기관의 병리를 감소시키는 것, 상기 방법에 의해 치료되는 숙주 또는 숙주 기관의 생존 능력을 개선시키는 것 및 또는 화학치료 섭생에 의한 환자 순응도를 증가시키는 것을 지칭한다.

[0050] 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 치료적 TB 조성물은 활동성 TB 감염이 있는 숙주에게 투여될 때 마이코박테륨 감염에 대해 유리한 면역 반응을 유발할 수 있는 조성물(들)을 지칭한다. "유리한 면역 반응"은 활동성 TB 질환의 징후 또는 증상을 줄이는 것, 바실러스 수를 감소시키는 것, 활동성 TB 질환과 관련된 병리를 감소시키는 것, 질환의 해결과 관련된 적절한 사이토카인 프로파일을 유발하는 것, 항원 특이적 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포를 확장시키는 것, 또는 화학치료 섭생의 효능을 개선시키는 것이다. 본 명세서에 제공되는 바와 같은 치료적 TB 조성물은 대상체에서 면역 반응을 유발할 수 있는 조성물(들), 예컨대 항원 특이적 T 세포의 전반적인 정량적 수의 증가 또는 본 발명의 방법에 의해 또는 유리한 면역 반응의 생성(예를 들어, 증상 징후의 감소)에 의해 경험적으로 측정될 수 있는 대상체의 T 세포의 분화 상태의 정량적 변화를 지칭한다.

[0051] 본 개시내용의 치료적 TB 조성물은 항원, 융합 폴리펩타이드, 및 항원을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 당업계에 공지된 방법에 의해 약제학적으로 허용 가능한 제형으로 전달되는 융합 폴리펩타이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 "FDS"는 기능성 분화 스코어를 지칭한다. FDS는 다음의 식에 의해 계산된다: [IFN-γ + CD4+ T 세포 % / IFN-γ - CD4+ T 세포 %].

[0053] "IFN-γ + CD4+ T 세포"는 IFN-γ를 생성하는 CD4+ T 세포이다. 예를 들어, 이러한 세포는 세포내 사이토카인 염색(세포내 Cytokine Staining: ICS)을 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 측정한 바와 같은 IFN-γ의 세포내 염색을 나타내거나, 또는 ELISA를 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 측정된 바와 같이 IFN-γ를 분비한다.

[0054] "IFN-γ - CD4+ T 세포"는 IFN-γ를 생성하지 않는 CD4+ T 세포이다. 예를 들어, 이러한 세포는 ICS를 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 측정한 바와 같이 IFN-γ의 세포내 염색을 나타내지 않으며, 그리고 ELISA를 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 측정한 바와 같이 IFN-γ를 분비하지 않는다.

[0055] FDS는 (1) 1종 이상의 항원(예를 들어, 항원(들)을 포함하는 조성물, 제형 또는 백신)에 대한 대상체의 CD4+ T 세포 프로파일 상태의 정량적 변화를 측정하기 위해; (2) 기준(t=0)에서 또는 1종 이상의 항원(예를 들어, 항원(들)을 포함하는 조성물, 제형 또는 백신)의 투여 후 CD4+ T 세포 백분율의 정량적 변화를 정량화하기 위해; 그리고 (3) 전반적인 집단에서(TB 상태와 상관없이, 예컨대 TB-원인 박테리아에 이전에 감염되거나 또는 노출된 개체 또는 TB-원인 박테리아에 의해 결코 감염된 적이 없는 미경험 개체; 또는 예를 들어, QFT- 또는 QFT+ 또는 혼합된 집단에서) 1종 이상의 항원(예를 들어, 항원(들)을 포함하는 조성물, 제형 또는 백신)에 대한 CD4+ T 세포 프로파일 상태의 정량적 변화를 분석하기 위해 사용될 수 있다.

[0056] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "강한 중추 기억 T 세포 반응"은 1회 이상의 면역화 후에 대상체의 FDS가 약 1.0 이하일 때 유발된다.

- [0057] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "강한 효과기 기억 T 세포 활성체 반응"은 1회 이상의 면역화 후에, 대상체의 FDS가 약 1.0 이하일 때 유발된다.
- [0058] 낮은 FDS는 T 세포 분화 또는 중추 기억 T 세포 확장의 초기 단계에서 세포를 나타내는 반면, 높은 FDS는 효과기 T 세포의 더 큰 분화 또는 확장을 나타낸다.
- [0059] **융합 폴리펩타이드 조성물**
- [0060] 본 명세서에서 강한 중추 기억 T 세포 반응을 유발할 수 있는 마이코박테리아 항원 및 강한 효과기 기억 T 세포 반응을 유발할 수 있는 마이코박테리아 항원이 제공된다. 또한 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드가 제공되며, 1종의 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 항원은 2차 TB 감염 및 NTM 감염을 치료하기 위한 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다.
- [0061] 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드는 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 심지어 적어도 10종의 마이코박테리아 항원을 포함할 수 있어, 융합 폴리펩타이드는 투여 시 강한 중추 기억 및 효과기 기억 T 세포 반응을 유발할 수 있다.
- [0062] 융합 폴리펩타이드 및 마이코박테리아 항원은 통상적인 재조합 및/또는 합성 기법을 이용하여 제조될 수 있다.
- [0063] 또한 본 명세서에서 강한 중추 기억 T 세포 반응과 강한 효과기 기억 T 세포 반응을 둘 다 유발할 수 있는 마이코박테리아 항원의 선택 선별을 위한 분석 및 방법이 제공된다.
- [0064] 본 명세서에서 *Mtb* 및 NTM 항원 및 적어도 2종의 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드, 즉, 적어도 2종의 이종성 마이코박테륨 항원, 예컨대 *Mtb* 항원 및/또는 NTM 항원을 갖는 폴리펩타이드에 대한 융합 폴리펩타이드가 제공된다. 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드에서, 개개 항원은 아미노산 링커를 통해 직접적으로 또는 간접적으로 공유 결합될 수 있다. 링커는 길이가 1개의 아미노산 내지 길이가 100개의 아미노산의 범위일 수 있다. 융합 폴리펩타이드를 형성하는 개개 항원은, 그들이 또한 C-말단에서 C-말단으로, N-말단에서 N-말단으로, 또는 N-말단에서 C-말단으로 연결될 수 있지만 전형적으로 C-말단에서 N-말단으로 연결된다. 항원은 제시 또는 열거와 상관없이 임의의 순서로 연결될 수 있다.
- [0065] 융합 폴리펩타이드는 또한 보존적으로 변형된 변이체, 다형성 변이체, 대립유전자, 돌연변이체, 후속서열, 종간 상동체 및 융합 단백질을 구성하는 항원의 면역원성 단편을 포함할 수 있다. *Mtb* 항원은 전체 마이코박테륨 투베르콜로시스 계놈을 개시하는 문헌[Cole et al., *Nature* 393:537 (1998)]에 기재되어 있다. 다른 NTM 종으로부터의 항원은 본 명세서에 기재된 바와 같이, 예를 들어 서열 비교 알고리즘, 교차 반응성 분석 또는 당업자에게 공지된 다른 방법, 예를 들어, 혼성화 분석 및 항체 결합 분석을 이용하여 동정될 수 있다.
- [0066] 본 개시내용의 융합 폴리펩타이드는 일반적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 적어도 2종의 항원성 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 다른 관련없는 서열, 예컨대 T 헬퍼 에피토프(면역원성 융합 상태), 인간에 의해 인식되는 T 헬퍼 에피토프를 제공하는 것을 돋겨나, 또는 천연 재조합 단백질보다 더 고수율로 단백질(발현 인핸서)을 발현시키는 것을 돋는 서열을 추가로 포함할 수 있다. 특정 예시적 융합 상태는 면역원성 융합 상태와 발현 향상 융합 상태이다. 다른 융합 상태는 단백질의 가용성을 증가시키기 위해 또는 단백질이 목적으로 하는 세포내 구획에 대해 표적화되는 것을 가능하게 하기 위해 선택될 수 있다. 또한 추가적인 융합 상태는 단백질의 정제를 용이하게 하는 친화도 태그를 포함한다.
- [0067] 융합 단백질은 일반적으로 표준 기법을 이용하여 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 재조합 단백질로서 발현된다. 예를 들어, 목적으로 하는 융합의 폴리펩타이드 성분을 암호화하는 DNA 서열은 별개로 조립되고, 적절한 발현 벡터에 결합될 수 있다. 하나의 폴리펩타이드 성분을 암호화하는 DNA 서열의 3' 말단은 서열의 리딩 프레임이 동상(in phase)이 되도록 웨პ타이드 링커와 함께 또는 웨პ타이드 링커 없이 제2 폴리펩타이드 성분을 암호화하는 DNA 서열의 5' 말단에 결합된다. 이는 성분 폴리펩타이드 둘 다의 생물학적 활성을 보유하는 단일 융합 단백질로의 번역을 허용한다.
- [0068] 웨პ타이드 링커 서열은 요망된다면 각각의 항원이 그의 2차 및 3차 구조로 폴딩되는 것을 보장하기에 충분한 거리만큼 제1 항원과 제2 항원(또는 후속 항원)에 사용될 수 있다. 이러한 웨პ타이드 링커 서열은 당업계에 잘 공지된 표준 기법을 이용하여 융합 단백질 내에 혼입된다. 특정 웨პ타이드 링커 서열은 다음의 인자에 기반하여 선택될 수 있다: (1) 가요성 연장 입체배좌를 채택하는 그들의 능력; (2) 제1 및 제2 폴리펩타이드 상의 기능성 에피토프와 상호작용할 수 있는 2차 구조를 채택하는 그들의 불능; 및 (3) 폴리펩타이드 기능성 에피토프와 반응할 수 있는 소수성 또는 하전된 잔기의 결여. 일부 실시형태에서, 웨პ타이드 링커 서열은 Gly, Asn 및 Ser 잔

기를 함유한다. 다른 근처의 중성 아미노산, 예컨대 Thr 및 Ala는 또한 링커 서열에서 사용될 수 있다. 링커로서 유용하게 사용될 수 있는 아미노산 서열은 문헌[Maratea et al., *Gene* 40:39 46 (1985); Murphy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:8258 8262 (1986); 미국 특허 제 4,935,233호 및 미국 특허 제4,751,180호에 개시된 것을 포함한다. 링커 서열은 일반적으로 길이가 1 내지 약 100개의 아미노산일 수 있다. 링커 서열은 제1 및 제2 폴리펩타이드가 기능성 도메인을 분리시키기 위해 그리고 입체 장애를 방지하기 위해 사용될 수 있는 비필수 N-말단 아미노산 영역을 가질 때 필요하지 않다.

[0069] 결찰된 DNA 서열은 적합한 전사 또는 번역 조절 요소에 작동 가능하게 연결된다. DNA 발현을 초래하는 조절 요소는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA 서열에 대해 5'에만 위치된다. 유사하게, 말단 번역 및 전사 종결 신호에 필요한 정지 코돈은 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA 서열에 대해 3'에만 존재한다.

[0070] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 폴리펩타이드에서 사용하기 위한 면역원성 융합 상대는 그램-음성 박테리아 혈모필루스 인플루엔자 B의 표면 단백질인 단백질 D로부터 유래된다(WO 91/18926). 일부 실시형태에서, 단백질 D 유도체는 대략 단백질의 처음 1/3(예를 들어, 처음 N-말단의 100 내지 110개의 아미노산)을 포함하며, 단백질 D 유도체는 지질화될 수 있다. 특정 일부 실시형태 내에서, 지방단백질 D 융합 상대의 처음 109개의 잔기는 추가적인 외인성 T 세포 에피토프를 갖는 융합 폴리펩타이드를 제공하기 위해 그리고 이콜라이(*E. coli*) 내 발현 수준을 증가시키기 위해 N-말단 상에 포함된다(따라서 발현 인핸서로서 작용함). 지질 꼬리는 항원 제시 세포에 대한 항원의 최적의 제시를 보장한다. 다른 융합 상대는 인플루엔자 바이러스인 NS 1(혈구응집소)로부터의 비구조적 단백질을 포함한다. T-헬퍼 에피토프를 포함하는 상이한 단편이 사용될 수 있지만, 전형적으로, N-말단의 81개 아미노산이 사용된다.

[0071] 다른 실시형태에서, 면역원성 융합 상대는 LYTA, 또는 이의 일부(예를 들어, C-말단 일부)로서 알려진 단백질로부터 유래된 아미노산 서열을 포함한다. LYTA는 아미다제 LYTA(LytA 유전자에 의해 암호화됨; 문헌[*Gene* 43:265-292 (1986)])로서 알려진 N-아세틸-L-알라닌 아미다제를 합성하는 스트렙토코커스 뉴모니아(Streptococcus pneumoniae)이다. LYTA는 펩티도글리칸 골격에서 특정 결합을 특이적으로 분해하는 자가용해소이다. LYTA 단백질의 C-말단 도메인은 콜린에 대한 또는 일부 콜린 유사체, 예컨대 DEAE에 대한 친화도를 초래한다. 이 특성은 융합 단백질의 발현에 유용한 이콜라이 C-LYTA 발현 플라스미드의 발생에 대해 연구되었다. 아미노 말단에서 C-LYTA 단편을 함유하는 혼성 단백질의 정체가 기재되었다(문헌[Biotechnology 10:795-798 (1992)] 참조). 예시적 실시형태 내에서, LYTA의 반복부 일부는 융합 단백질 내로 혼입될 수 있다. 반복부 단백질은 잔기 178에서 시작해서 C-말단 영역에서 발견된다. 예시적인 반복부 일부는 잔기 188 내지 305를 혼입시킨다.

[0072] 일반적으로, 항원 및 융합 폴리펩타이드(뿐만 아니라 그들의 암호화 폴리뉴클레오타이드)가 단리된다. "단리된" 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드는 그의 본래의 환경으로부터 제거된 것이다. 예를 들어, 천연 유래 단백질은 천연계에서 공동존재하는 물질 중 일부 또는 모두로부터 분리된다면, 단리된다. 일부 실시형태에서, 이러한 폴리펩타이드는 적어도 약 90% 순수, 적어도 약 95% 순수 또는 심지어 약 99% 순수이다. 폴리뉴클레오타이드는, 예를 들어, 그것이 천연 환경의 부분이 아닌 벡터 내로 클로닝된다면 단리되는 것으로 고려된다.

[0073] 예시적인 마이코박테리아 항원의 서열을 표 1에 제공한다. 예시적인 융합 폴리펩타이드의 서열을 표 2에 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 서열의 변이체를 제공한다. 본 개시내용에 의해 일반적으로 포함된 폴리펩타이드 변이체는 본 명세서에 제시된 폴리펩타이드 서열에 대해 그의 길이를 따라서 전형적으로 적어도 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 나타낼 것이다. 용어로서 폴리펩타이드 "변이체"가 본 명세서에서 사용되며, 하나 이상의 치환, 결실, 첨가 및/또는 삽입에서 본 명세서에 구체적으로 개시된 폴리펩타이드와 전형적으로 상이한 폴리펩타이드이다. 이러한 변이체는 천연 유래일 수 있거나, 또는 합성에 의해, 예를 들어 본 개시내용의 상기 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 변형시킴으로써 그리고 당업계에 잘 공지된 다수의 기법을 이용하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 그들의 면역원성 활성을 평가함으로써 생성될 수 있다.

[0074] 예를 들어, 본 개시내용의 폴리펩타이드의 특정 예시적 변이체는 하나 이상의 일부, 예컨대 N-말단의 리더 서열 또는 막관통 도메인이 제거된 것을 포함한다. 다른 예시적 변이체는 일부(예를 들어, 약 1 내지 30개의 아미노산)가 성숙 단백질의 N- 및/또는 C-말단으로부터 제거된 변이체를 포함한다.

[0075] 다수의 예에서, 변이체는 보존적 치환을 함유할 것이다. "보존적 치환"은 펩타이드 화학의 당업자가 2차 구조 및 실질적으로 변화되지 않는 폴리펩타이드의 소수성 특성을 예상하도록 아미노산이 유사한 특성을 갖는 다른 아미노산으로 치환된 것이다. 예를 들어, 특정 아미노산은 상호적 결합 능력의 인식 가능한 상실 없이 단백질

구조에서 다른 아미노산으로 치환될 수 있다. 이러한 변화를 만드는 데 있어서, 아미노산의 소수성 지수가 고려될 수 있다. 아미노산 치환은 잔기의 극성, 전하, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양극성 특성에서의 유사성에 기반하여 추가로 이루어질 수 있다.

[0076] 변이체는 또한 또는 대안적으로 비보존적 변화를 함유할 수 있다. 예시적 실시형태에서, 변이체 폴리펩타이드는 5개 이하의 아미노산의 치환, 결실 또는 첨가만큼 천연 서열과 상이하다. 변이체는 또한(또는 대안적으로), 예를 들어, 폴리펩타이드의 면역원성, 2차 구조 및 소수성 특성에 최소의 영향을 갖는 아미노산의 결실 또는 첨가에 의해 변형될 수 있다.

[0077] 상기 언급한 바와 같이, 폴리펩타이드는 단백질의 N-말단 단부에서 신호(또는 리더) 서열을 포함할 수 있는데, 이는 단백질의 전달을 번역과 동시에 또는 번역 후에 지시한다. 폴리펩타이드는 또한 폴리펩타이드(예를 들어, 폴리-His)의 합성, 정제 또는 동정의 용이함을 위해 또는 고체 지지체에 대한 폴리펩타이드의 결합을 향상시키기 위해 링커 또는 다른 서열에 접합될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드는 면역글로불린 Fc 영역에 접합될 수 있다.

[0078] 폴리펩타이드 서열을 비교할 때, 이하에 기재하는 바와 같이 두 서열 내 아미노산 서열이 최대 대응도로 정렬될 때에 동일하다면, "동일성"인 것으로 언급된다.

[0079] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 디풀트 매개변수를 이용하여 생물정보학 소프트웨어(위스콘신주 메디슨에 소재한 디엔에이스타 인코포레이티드(DNASTAR, Inc.))의 레이저진 세트(Lasergene suite) 내 메가얼라인(Megalign) 프로그램을 이용하여 수행될 수 있다. 이 프로그램은 다음의 참고문헌에 기재된 몇몇 정렬 계획을 구현한다: 문헌[Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) *Atlas of Protein Sequence and Structure*, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenies pp. 626-645 *Methods in Enzymology* vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. and Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5:151-153; Myers, E.W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 11:105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R. (1973) *Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy*, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. and Lipman, D.J. (1983) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 80:726-730].

[0080] 대안적으로, 비교를 위한 서열의 최적의 정렬은 문헌[Smith and Waterman (1981) *Add. APL. Math* 2:482]의 국소 동일성 알고리즘에 의해, 문헌[Needleman and Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48:443]의 동일성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌[Pearson and Lipman (1988) *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 85: 2444]의 유사성 방법을 위한 검색에 의해, 이를 알고리즘의 컴퓨터 실행(위스콘신주 메디슨 사이언스 드라이브 575에 소재한 위스콘신 제네티스 소프트웨어 패키지(Wisconsin Genetics 소프트웨어 Package), 제네티스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group: GCG)의 GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, 및 TFASTA)에 의해, 또는 검사에 의해 수행될 수 있다.

[0081] 서열 동일성 및 서열 유사형 백분율을 결정하는 데 적합한 알고리즘의 일 예는 문헌[Altschul et al. (1977) *Nuc. Acids Res.* 25:3389-3402 및 Altschul et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410]에 각각 기재된 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이다. BLAST 및 BLAST 2.0은 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드에 대한 서열 동일성 백분율을 결정하기 위해, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 매개변수와 함께 사용될 수 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립생물공학정보센터(National Center for Biotechnology Information)를 통해 공공연하게 입수 가능하다.

[0082] 일 접근에서, "서열 동일성 백분율"은 적어도 20개 위치의 비교 창에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되며, 비교창에서 폴리펩타이드 서열의 일부는 두 서열의 최적의 정렬에 대한 기준 서열(첨가 또는 결실을 포함하지 않음)에 비해, 20% 이하, 보통 5 내지 15%, 또는 10 내지 12%의 첨가 또는 결실(즉, 캡)을 포함할 수 있다. 백분율은 동일한 아미노산 잔기가 서열 둘 다에서 생기는 위치 수를 결정하여 매칭된 위치 수를 얻고, 매칭된 위치의 수를 기준 서열 내 위치의 총 수(즉, 창 크기)로 나누고 나서, 결과에 100을 곱하여서 서열 동일성의 백분율을 얻음으로써 계산된다.

예시적 융합 폴리펩타이드

[0084] 본 명세서에서 특히 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드가 제공되며, 1종의 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다. 일부 실시형

태에서, 융합 폴리펩타이드는 추가적인 마이코박테리아 항원을 추가로 포함하고, 예를 들어 융합 폴리펩타이드는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 심지어 10종의 마이코박테리아(*Mtb* 또는 NTM 중 하나) 항원을 포함한다.

[0085] 예시적인 마이코박테리아 항원은 표 1에 제공된다. 본 발명의 항원을 언급할 때, 특정 접미사가 사용되지 않는다면, 예를 들어, 단순히 "Rv1813"이 언급된다면, 도면, 실시예 및 청구범위를 포함하는 본 개시내용의 전문 전체적으로, 이러한 사용은 1813-a와 1813-b 중 하나 또는 둘 다를 지칭하는 것임을 주목하여야 한다.

[0086] 예시적인 융합 폴리펩타이드가 표 2에서 제공된다. 본 발명의 융합 폴리펩타이드를 언급할 때, 특정 접미사가 사용되지 않는다면, 예를 들어, 단순히 "ID93"이 언급된다면, 도면, 실시예 및 청구범위를 포함하는 본 개시내용의 전문 전체적으로, 이러한 사용은 ID93-1 및 ID93-2 중 하나 또는 둘 다를 지칭하는 것임을 주목하여야 한다.

[0087] 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 NTM 항원과의 교차 반응성을 갖는 서열을 포함한다.

[0088] 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 NTM 항원과의 교차 반응성을 갖는 서열을 포함한다.

[0089] 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv1886-a, Rv1886-b, Rv2389-a, Rv2389-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b, Rv2389-b, Rv1886b 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0090] 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv1886-a, Rv1886-b, Rv2389-a, Rv2389-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b, Rv2389-b, Rv1886b 또는 Rv2608-b의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv2608-b의 서열을 포함한다.

[0091] 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619 또는 Rv3620에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3620에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0092] 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619 또는 Rv3620의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3620의 서열을 포함한다.

[0093] 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619 또는 Rv3620에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0094] 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b의 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619 또는 Rv3620의 서열을 포함한다.

[0095] 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은

Rv3619에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하며, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3620에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

- [0096] 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b의 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b의 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3620의 서열을 포함한다.
- [0097] 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3620에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0098] 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b의 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3619의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b의 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 Rv3620의 서열을 포함한다.
- [0099] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 비결핵성 마이코박테리아(NTM) 항원이다.
- [0100] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 마이코박테륨 투베르콜로시스(*Mtb*) 항원이다.
- [0101] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 NTM 항원이다.
- [0102] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 *Mtb* 항원이다.
- [0103] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 *Mtb* 항원이고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 *Mtb* 항원이다.
- [0104] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 NTM 항원이고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 *Mtb* 항원이다.
- [0105] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 *Mtb* 항원이고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 NTM 항원이다.
- [0106] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성체 항원은 NTM 항원이고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성체 항원은 NTM 항원이다.
- [0107] 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 Rv3619, Rv3620, Rv2389-b 및 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 항원을 포함한다.
- [0108] 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 Rv3619, Rv3620, Rv2389-b 및 Rv2608-b를 포함한다.
- [0109] 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 표 2에 제공된 임의의 융합 폴리펩타이드의 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 표 2에 제공된 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나이다.
- [0110] 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID93-1 또는 ID93-2에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID93-1 또는 ID93-2이다.
- [0111] 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID93-1 또는 ID93-2에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID93-1 또는 ID93-2이다.
- [0112] 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID93-1 또는 ID93-2에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 가진다. 일부

실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID93-1 또는 ID93-2이다.

[0113] 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID83-1 또는 ID83-2에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID83-1 또는 ID83-2이다.

[0114] 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID97에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 ID97이다.

표 1

예시적인 항원	
Rv0496-a	Rv0496-a (서열번호 1) VVDAHRGGHPTPMSSKATLRLAEATDSSGKITKRGADKLISTIDEAKIAISSGC AELMAFATSARDAENSEDVLSRVRKETGVELQALRGEDESRLTFLAVRRWYG WSAGRILNLDIGGSLEVSSGVDEEPEIALSPLGAGRLTREWLPDDPPGRRRVA MLRDWLDAELAEPSTVLEAGSPDLAVATSKTFRSLARLTGAAPSMAGPRVKR TLTANGLRQLIAFISRMATAVDRAELEGVSADRAPQIVAGALVAEASMRALSIEAV EICPWALREGLILRKLDSEADGTALIESSSVHTSVRAVGQPADRANAANRSRGSKP
Rv0496-b	Rv0496-b (서열번호 2) VDAHRGGHPTPMSSKATLRLAEATDSSGKITKRGADKLISTIDEAKIAISSGCA ELMAFATSARDAENSEDVLSRVRKETGVELQALRGEDESRLTFLAVRRWYGW SAGRILNLDIGGSLEVSSGVDEEPEIALSPLGAGRLTREWLPDDPPGRRRVA LRDWLDAELAEPSTVLEAGSPDLAVATSKTFRSLARLTGAAPSMAGPRVKRTL TANGLRQLIAFISRMATAVDRAELEGVSADRAPQIVAGALVAEASMRALSIEAVEI CPWALREGLILRKLDSEADGTALIESSSVHTSVRAVGQPADRANAANRSRGSKP
Rv1813-a	Rv1813-a (서열번호 3) MITNLRRRTAMAAAGLGAALGLGILLVPTVDAHLANGSMSEVMMSEIAGLPIPI IHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALEKCGDKTCKVVSRFTRCGAVAY NGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLLEGGRIVNWACN
Rv1813-b	Rv1813-b (서열번호 4) HLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCKVVSRFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLLEGGRIVN WACN
Rv1886-a	Rv1886-a (서열번호 5) MTDVSRKIRAWGRRLMIGTAAAVLPGLVGLAGGAATAGAFSRPGLPVEYLQV PSPSMGRDIKVQFQSGGNNSPAVYLLDGLRAQDDYNGWDINTPAFEWYYQSGL SIVMPVGGQSSFYSDWYSPACGKAGCQTYKWETFLTSELPOWLSANRAVKPTG SAAIGLSMAGSSAMILAAYHPQQFIYAGSLSALLDPSQGMGPSLIGLAMGDAGG

[0115]

예시적인 항원	
	YKAADMWGPSSDPAWERNDPTQQIPKLVANNTRLWVYCGNGTPNELGGANIP AEFLLENFVRSSNLKFQDAYNAAGGHNAAVFNFPPNGTHSWEYWGAQLNAMKGD LQSSLGAG
Rv1886-b	Rv1886-b (서열번호 6) FSRPGLPVEYLQVPSPSMGRDIKVQFQSGNNSPA VYLLDGLRAQDDYNGWDIN TPAFEWYYQSGLSIVMPVGQSSFYSDWYSPACGKAGCQTYKWETFLTSELPQ WLSANRAVKPTGSAAIGLSMAGSSAMILAAYHPQQFIYAGSLSALLDPSQGMGP SLIGLAMGDAGGYKAADMWGPSSDPAWERNDPTQQIPKLVANNTRLWVYCGN GTPNELGGANIPAEFLLENFVRSSNLKFQDAYNAAGGHNAAVFNFPPNGTHSWEY WGAQLNAMKGDLQSSLGAG
Rv2389-a	Rv2389-a (서열번호 7) MTPGLLTAGAGRPRDRCARIVCTVFIETAVVATMFVALLGLSTISSKADDIDWD AIAQCESGGNWAANTGNGLYGGQLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQIEVADN IMKTQGPGAWPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAAETGGCSGRDD
Rv2389-b	Rv2389-b (서열번호 8) DDIDWDADIAQCESGGNWAANTGNGLYGGQLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQ QIEVADNIMKTQGPGAWPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAAETGGCSGRDD
Rv2608-a	Rv2608-a (서열번호 9) MNFAVLPPENVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAELHAAAGSFASVTTGLA GDAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAQAGQARLAASAFEATLAAT VSPAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEEAEYEQIWAQDVAAAMFGYHS AASAVATQLAPIQEGLQQQLQNVL AQLASGNLGSNVGVGNIGNDNIGNANIGF GNRGDANIGIGNIGDRNRLGIGNTGNWNIGIGITGNQIGFGK PANPDVLVVGNGG PGVTALVMGGTDSLLPLPNIPLLYE AARFITPVHPGYTATFLETPSQFFPTGLNSL TYDVSVAQGVTNLHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIATFEMRYLQSLPAHLR PGLDELSFTLTGNPNRPDGGLTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDG VNDFPKYPLNVFATANAIAGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPVSSPDVLTTYILLPS QDLPLLVPLRAIPLLGNPLADLIQPDLRVLVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDVDW AEVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWWQPALPRLF
Rv2608-b	Rv2608-b (서열번호 10) NFAVLPPENVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAELHAAAGSFASVTTGLAG DAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAQAGQARLAASAFEATLAATVS PAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEEAEYEQIWAQDVAAAMFGYHSAA SAVATQLAPIQEGLQQQLQNVL AQLASGNLGSNVGVGNIGNDNIGNANIGFGN RGDANIGIGNIGDRNRLGIGNTGNWNIGIGITGNQIGFGK PANPDVLVVGNGGPG VTALVMGGTDSLLPLPNIPLLYE AARFITPVHPGYTATFLETPSQFFPTGLNSLY DVSVAQGVTNLHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIATFEMRYLQSLPAHLRPG LDELSFTLTGNPNRPDGGLTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDG VNDFPKYPLNVFATANAIAGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPVSSPDVLTTYILLPSQ DLPLLVPLRAIPLLGNPLADLIQPDLRVLVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDVDW EVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWWQPALPRLF
Rv2875-a	Rv2875-a (서열번호 11) MKVKNTIAATSFAAAGLAALAVAVSPAAAGDLVPGPCA EYAAANPTGPASVQ GMSQDPVAVAASNNPELTTLTAALSGQLNPQVNLDLNSGQYT V FAPTNAAFS KLPA STIDE LKTNSSLTSILTYHVVAGQTSPANVVGTRQTLQGASVT VTGQGNS LKVGNA DVVC GG VSTANATVYMIDS VLMPPA
Rv2875-b	Rv2875-b (서열번호 12) GDLVPGPCA EYAAANPTGPASVQGMSQDPVAVAASNNPELTTLTAALSGQLNP QVNLDLNSGQYT V FAPTNAAFSKLPA STIDE LKTNSSLTSILTYHVVAGQTSP

예시적인 항원	
Rv2875-c	ANVVGTRQLQGASVTVGQQNSLKVGNAADVVCGGVSTANATVYMIDSVLMPA MKVKNTIAATSFAAAGLAALAVAVSPPAAAGDLVSPGCAEYAAANPTGPASVQGMSQDPVAVAASNNPELTLTAALSGQLNPQVNLVDTLNSGQYTVFAPTNAAFSKLPASTIDELKTNSSLTSILTYHVVAGQTSPANVVGTRQLQGASVTVGQQNSLKVGNAADVVCGGVSTANATVYMIDSVLMPA
Rv2875-d	Rv2875-d (서열번호 14) GDLVSPGCAEYAAANPTGPASVQGMSQDPVAVAASNNPELTLTAALSGQLNPQVNLVDTLNSGQYTVFAPTNAAFSKLPASTIDELKTNSSLTSILTYHVVAGQTSPANVVGTRQLQGASVTVGQQNSLKVGNAADVVCGGVSTANATVYMIDSVLMPA
Rv3478-a	Rv3478-a (서열번호 15) VVDFGALPPEINSARMYAGPGSASLVAAAKMWDSVASDLFSAASAFQSVVWGLTVGSWIGSSAGLMAAAASPYVAWMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAYETAYRLTVPPPVAENRTELMTLTATNLLGQNTPAIEANQAAYSQMWGQDAEAMYGYAATAATATEALLPFEDAPLITNPGGLEQAVAVEEAIIDTAAANQLMNNVPQALQLAQPAQGVVPPSKLGGLWTAVSPHLSPLSNVSSIANHMSMMGTGVSMNTLHSMLKGLAPAAAQAVETAENGWAMSSLGSQLGSSLGAGVAANLGRAASVGSLSVPPAWAAANQAVTPAARALPLTSAAQTAPGHMLGGPLGHHSVAGSGINNALRVPARAYAIPRTPAAG
Rv3478-b	Rv3478-b (서열번호 16) VVDFGALPPEINSARMYAGPGSASLVAAAKMWDSVASDLFSAASAFQSVVWGLTVGSWIGSSAGLMAAAASPYVAWMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAYETAYRLTVPPPVAENRTELMTLTATNLLGQNTPAIEANQAAYSQMWGQDAEAMYGYAATAATATEALLPFEDAPLITNPGG
Rv3619	Rv3619 (서열번호 17) MTINYQFGDVAHGAMIRAQAGSLEAEHQAIISDVLTDASFWGAGSAACQGFTQLGRNFQVIYEQANAHGQKVQAAGNNMAQTDASVGSSWA
Rv3620	Rv3620 (서열번호 18) MTSRFMTDPHAMRDAMGRFEVHAQTVDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS
Rv3810-a	Rv3810-a (서열번호 19) VPNRRLRRKLSTAMSAVAALAVASPACAYFLVYESTETTERPEHHEFKQAAVLTDLPGELMSALSQGLSQFGINIPPVSLTGSGDASTGLTPGLTSPGLTSPGLTSPGLTDPALTPGLTPTLPGSLAAPGTTLAPTPGVGANPALTNPALTSPGTATPGLTSPGLTDPALGGANEIPIITPVGLDPGADGTYPILGDTLGTIPSSPATTSTGGGLVNDVMQVANELGASQAIDLLKGVLMPSIMQAVQNGAAAPAASPPVPIPAAAAPPPTDPITPVVA
Rv3810-b	Rv3810-b (서열번호 20) SPCAYFLVYESTETTERPEHHEFKQAAVLTDLPGELMSALSQGLSQFGINIPPVSLTGSGDASTGLTPGLTSPGLTSPGLTDPALTPGLTPTLPGSLAAPGTTLAPTPGVGANPALTNPALTSPGTATPGLTSPGLTSPGLTDPALGGANEIPIITPVGLDPGADGTYPILGDTLGTIPSSPATTSTGGGLVNDVMQVANELGASQAIDLLKGVLMPSIMQAVQNGAAAPAASPPVPIPAAAAPPPTDPITPVVA

표 2

예시적인 융합 폴리펩타이드	
ID58	ID58 (서열번호 21) H蘭GSMSEVMMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCVVSRFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAEEDDAVNRLLEGGRIVN WACNELMTSRFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVDEDEARRMWASAQNISGAGW SGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDVVAHRRGGHPTPMSSSTKATLRLAEATDSSGKITKRGADKLISTIDEAKIAISS GCAELMAFATSAVRDAENSEDVLSPRVKETGVELQALRGEDESRLTFLAVRRW YGWSAGRILNLDIGGGSLEVSSGVDEEPEIALSPLGAGRLTREWLPDDPPGRRR VAMLRDWLDAELAEPSTVLEAGSPDLAVATSCTRSLARLTGAAPSMAGPRV KRTLTAELRQLIAFISRMTAVDRAELEGVSADRAPQIVAGALVAEASMRAISIE AVEICPWALEGRGLRKLDSEADGTALIESSSVHTSVRAVGGQPADRANAANRSRG SKPST
ID69	ID69 (서열번호 22) DDIDWDAIAQCESGGNWAANTGNGLYGLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQ QIEVADNIMKTQGPAGPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAAETGGCSGRDDGT H蘭GSMSEVMMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCVVSRFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAEEDDAVNRLLEGGRIVN WACNELMTSRFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVDEDEARRMWASAQNISGAGW SGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDMVVAHRRGGHPTPMSSSTKATLRLAEATDSSGKITKRGADKLISTIDEAKIAISS GCAELMAFATSAVRDAENSEDVLSPRVKETGVELQALRGEDESRLTFLAVRRW YGWSAGRILNLDIGGGSLEVSSGVDEEPEIALSPLGAGRLTREWLPDDPPGRRR VAMLRDWLDAELAEPSTVLEAGSPDLAVATSCTRSLARLTGAAPSMAGPRV KRTLTAELRQLIAFISRMTAVDRAELEGVSADRAPQIVAGALVAEASMRAISIE AVEICPWALEGRGLRKLDSEADGTALIESSSVHTSVRAVGGQPADRANAANRSRG SKPST
ID71	ID71 (서열번호 23) HMMTINYQFGDVDAHGMIRAQAGSLEAEHQAIISDVLTAASDFWGAGSAACQ GFITQLGRNFQVIYEQANAHGQKVQAAGNNMAQTDSAVGSSWAGTDDIDWDIA AQCESGGNWAAANTGNGLYGLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQIEVADNIM KTQGPAGPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAAETGGCSGRDDGSVVDGALPP EINSARMYAGPGSASLVAAKMWDHSVASDLFSAASAFQSVVWGLTVGSWIGSS AGLMAAAASPYVAWMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAYETAYRLTVPPPVAEN RTELMTLTATNLGQNTPAIEANQAAYSQMWGQDAEAMYGYATAATATEAL LPFEDAPLITNGWDINTPAFEWYYQSGLSIVMPVGQSFYSDWYSPACGKAGCQ TYKWETFLTSELPQWLSANRAVKPTGSAIIGLMSAGSSAMILAAYHPQQFIYAG SLSALLDPSQGMGPSLIGLAMGDAGGYKAADMWGPSSDPAWERNDPTQQIPKL VANNTRLWVYCGNGTPNELGGANIPAEFLENVRSSNLKFQDAYNAAGGHNAV FNFPPNGTHSWEYWGAQLNAMKGDLQSSLGAG
ID83-1	ID83-1 (서열번호 24) H蘭GSMSEVMMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCVVSRFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAEEDDAVNRLLEGGRIVN WACNELMTSRFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVDEDEARRMWASAQNISGAGW SGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDINFAVLPPEVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTGL AGDAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNTAAQQAQAAGQARLAASAFEATLAA TVSPAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEAEYEQIW AQDVAAMFGYH SAASAVATQLAPIQEGLQQQLQNVLAQLASGNLGSNVGNIGNDNIGNANIG

[0118]

예시적인 융합 폴리펩타이드	
	FGNRGDANIGIGNIDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGK PANPDVL VVNG GPGVTALVMGGTDSLLPLPNIPPLEYAA RFITPVH PGYTATFLET PSQFFPTGLN SLTYDVSVAQGVTLNHTAIMAQLAAGNEVVVF GTSQSATIATFEMRYLQSLPAH LRPGLDELSFTLTGPNRPDGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQY DGVNDFPKYPLNVFATANAIAGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPSSPDVLTTYIL LPSQDPLLVPLRAIPLLGNPLADLIQPDLRVLVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDV DWAevaADLQQGA VQGVNDALSGLGLPPP WQPALPRLFST
ID83-2	ID83-2 (서열번호 25) H LANGSMSEVMMSEIA GLPIPIIIHYGAIAYAPSGASGKA WHQRTPARAEQV ALE KCGDKTCVVSRFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAE DDAVNRL EGG RIVN WACNELMTS RFTMDPHAMRD MAGRFEV H AQTVE D EARRMWASAQNISGAGW SGMAETSLDTMTQMNAQFRNIVNMLHGV RDGLVRDANNYE QQEQASQQLSS VDMNF AVLPPEVNSARIFAGAGLGPM LAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTG LAGDAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAA QAGQARLAASAFEATLA ATVSPAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAAEEAYEQIWAQDVAAMFGY HSAASAVATQLAPIQEGLQQLQLN VLAQLASGNLGS GNVGVGNIGNDNIGNANI GFGN RGDANIGIGNIDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGK PANPDVL VVGN GGP GVTALVMGGTDSLLPLPNIPPLEYAA RFITPVH PGYTATFLET PSQFFPTGL NSLTYDVSVAQGVTLNHTAIMAQLAAGNEVVVF GTSQSATIATFEMRYLQSLPAH LRPGLDELSFTLTGPNRPDGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQY YDGVNDFPKYPLNVFATANAIAGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPSSPDVLTTYIL LPSQDPLLVPLRAIPLLGNPLADLIQPDLRVLVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDV DWAevaADLQQGA VQGVNDALSGLGLPPP WQPALPRLFST
ID87	ID87 (서열번호 26) MGDLVSPGCAEYAAANPTGPASVQGMSQDPVAVAASNNPELTTLTAALSGQLNPQVNLDLTSNGQYTVAPTNAAFSKLPA STIDELKTNSLLTSILTYHVVAGQTS PANVVGTRQLTGQASVTVTQGQNSLKVGNDAVVCGGVSTANATVYIMDSVLM PPAGSVVDFGALPPEINSARMYAGPGSASL VAAAKMWD SVASDLFSAASAFQS VVWGLTVGWSIGSSAGLMAAAASPYVAWMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAYETAYR LTVPPP VIAENRTELMLTATNLLGQNTPAIEANQAAYSQMWGQDAEAMYGYAATAATATEALLPFEDAPLITNPGGLLEQAVAVEEAI DTAANQLMNNVPQA LQQLAQPAQGVVPSKLLGWTAVSPHLSPLSNVSSI ANHMSSM MGTGVSM TN TLHSM LKG LAPAAA QAVETA AENG VWA MSSLGSQ LGSS LG GAGV AANL GRAASVGSLSVPPAWAAANQAVTPAARALPLTSLSAATQAPGHMLGGPLGH S VNAGSGINN ALRVPARAYAIPRTPAAGEFFSRGP LPVEYLQVPSPSMGRDIKVQ FQSGGNNSPAVYLLDGLRAQDDYNGWDINTPAFEWYYQSGLSIVMPVGGQSSF YSDWYSPACGKAGC QT YKWETFLTSELPQWLSANRAVKPTGSA AIGL SMA GSS AMILAAYHPQQFIYAGSL S ALLDPSQGMGP S LIGL AMG DAGGY KAADMWG PSS DPAWERN DPTQ QIPKLVANNTRLWVYCGNGTPNELGGANIP AEFLEN FVRSSNL KFQDAYNAAGGHNA VFNFPPNGTHSWEY WGAQLNAMKGDLQSSLGAG
ID91	ID91 (서열번호 27) MTINYQFGDVD AHGAMIR A QAGS LEAEHQIA SDVLTASDFWG GAGSAACQGFITQ LGRNFQV IYEQANA H GK VQAGNN MAQTD SAVGSSWAGT DDI DWDAIAQ CESGGNW AANTGNGLYGGLQISQATWDSNGVGSP AASAPQ QQIEVADNM K TQGPGAWPKCSSC SQGDAPLGS LTHILTFLA ETGGCGS R DGS VVDFGALPPEI NSARMYAGPGSASL VAAK MWD SVASDLFSAASAFQS VVWGLTVG SWIGSSA GLMAAAASPYVAWMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAYETAYR LTVPPP VIAENRTELMLTATNLLGQNTPAIEANQAAYSQMWGQDAEAMYGYAATAATATEALLPFEDAPLITNPGGLLEQAVAVEEAI DTAANQLMNNVPQALQQLAQPAQGVVPS

[0119]

예시적인 융합 폴리펩타이드	SKLGGGLWTAWSPLSPLSNVSSIANHMSMMGTGVSMNTLHSMLKGLAPAAA QAVETAAENGVWAMSSLGSQLGSSGLGAGVAANLGRAASVGSLSVPPAW AAANQAVTPAARALPLTSLSAAQTAPGHMLGGPLGHGSNAGSGINNALRVP ARAYAIPRTPAAGEFFSRPGLPVEYLQVPSMGRDIKVQFQSGNNNSPAVYLLD GLRAQDDYNGWDINTPAFEWYYQSGLSIVMPVGQSSFYSDWYSPACGKAGCQ TYKWETFLTSELPQWLSANRAVKPTGSAIGLSMAGSSAMILAAYHPQQFIYAG SLSALLDPSQGMGPSLIGLAMGDAGGYKAADMWGPSSDPWERNDPTQQPKL VANNTRLWVYCGNGTPNELGGANIPAELFLENFVRSSNLKFQDAYNAAGGHN FNFPPNGTHSWEYWGQLNAMEKGDLQSSLGAG
ID93-1	ID93-1 (서열번호 28) MTINYQFGDWDAGAMIRQAQAGSLEAHQAIISDVLTASDFWGAGSAACQGFI TQLGRNFQVIYEQANAHGQKVQAAGNNMAQTDASAVGSSWAGTHLANGSMSEV MMSEIAGLPPIPHYGAIAAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALEKCGDKTCKV VSRFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAEEDDAVNRLLEGGRIVNWACNELMTS RFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVDEDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEATSL DTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQAQQILSSVDINFAVLP PEVNSARIFAGAGLGPMLAASASWDGLAELHAAAGSFASVTTLAGDAWHGP ASLAMTRAASPYVGWLNTAACQAAQAGQARLAASAFEATLAATVSPAMVAA NRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEEAEYEQIWAQDVAAAMFGYHSAASAVATQL APIQEGLQQQLQNVLAAQASGNLGSNVGVGNIGNDNIGNANIGFGNRGDANIG IGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNQIGFGKPNPDVLVVGNNGPGVTALVM GGTDSLLPLPNIPPLEYAARFITPVHPGYTATFLETPSQFFPFTGLNSLTYDV GVTNLHTAIMAQLAAGNEVVVFGETQSATIATFEMRYLQSLPAHLRPGLDELSFT LTGNPNRPDGGLTRFGSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDGVNDFPKYP LNVFATANAIAGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPVSSPDVLTTYILLPSQDLPLLV LRAIPLLGNPLADLIQPDLRVLVELGYDRTAHDQDVPSFGLFPDVWDWEVAADL QGAVQGVNDALSGLGLPPPWPQALPRLFST
ID93-2	ID93-2 (서열번호 29) MTINYQFGDWDAGAMIRQAQAGSLEAHQAIISDVLTASDFWGAGSAACQGFI TQLGRNFQVIYEQANAHGQKVQAAGNNMAQTDASAVGSSWAGTHLANGSMSEV MMSEIAGLPPIPHYGAIAAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALEKCGDKTCKV VSRFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAEEDDAVNRLLEGGRIVNWACNELMTS RFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVDEDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEATSL DTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQAQQILSSVDNMFAVL PPEVNSARIFAGAGLGPMLAASASWDGLAELHAAAGSFASVTTLAGDAWHG PASLAMTRAASPYVGWLNTAACQAAQAGQARLAASAFEATLAATVSPAMVAA ANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEEAEYEQIWAQDVAAAMFGYHSAASAVAT QLAPIQEGLQQQLQNVLAAQASGNLGSNVGVGNIGNDNIGNANIGFGNRDA NIGIGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNQIGFGKPNPDVLVVGNNGPGVTAL VMGGTDSLLPLPNIPPLEYAARFITPVHPGYTATFLETPSQFFPFTGLNSLTYDV VAQGVTNLHTAIMAQLAAGNEVVVFGETQSATIATFEMRYLQSLPAHLRPGLDE LSFTLTGNPNRPDGGLTRFGSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDGVNDFP KYPLNVFATANAIAGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPVSSPDVLTTYILLPSQDLPL LVPLRAIPLLGNPLADLIQPDLRVLVELGYDRTAHDQDVPSFGLFPDVWDWEVAADL DLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWPQALPRLFST
ID94-1	ID94-1 (서열번호 30) DDIDWDIAQCESGGNWAAANTGNGLYGGQLQISQATWDNSNGVGSPAAASPQQ QIEVADNIMKTQGGPAWPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAETGGCSGRDDGT HLANGSMSEVMMSEIAGLPPIPHYGAIAAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE

예시적인 융합 폴리펩타이드	
	KCGDKTCKVVSFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAEEDDAVNRLLEGGRIVNWACNELMTSRMFTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSSVDINFAVLPPEVNSARIFAGAGLGPLMLAAASAWDGLAELHAAAGSFASVTTGLAGDAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLAA TVSPAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAAAEAEYEQIWAQDVAAAMFGYHSAASAVATOLAPIQEGLQQQLQNVLAQLASGNLGSNVGVGNIGNDNIGNANIGFGNRGDANIGIGNIDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPNPDVLVVNGGPGVTALVMGGTDSLLPLPNIPLLEYAARFITPVHPGYTATFLETPSQFFPFTGLNSLYDVSVAQGVTNLHTAIMAQLAAGNEVVFGTSQSATIAFEMRYLQSLPAHLRPGLDELSFTLTGNPNRPDGGLTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDGVNDFPKYPLNVFATANAIAGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPVSSPDVLTTYILLPSQDLPLLVPLRAIPLLGNPLADLIQPDLRVVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDV DWAEVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWPQPALPRLFST
ID94-2	ID94-2 (서열 번호 31) DDIDWDAIAQCESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDNSGGVGSPAAASPQQQIEVADNIMKTQPGPAWPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAAETGGCGSRDDGT HLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCKVVSFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAEEDDAVNRLLEGGRIVNWACNELMTSRMFTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDMNFAVLPPEVNSARIFAGAGLGPLMLAAASAWDGLAELHAAAGSFASVTLAGDAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLAATVSPAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAAAEAEYEQIWAQDVAAAMFGYHSAASAVATOLAPIQEGLQQQLQNVLAQLASGNLGSNVGVGNIGNDNIGNANI GFGNRGDANIGIGNIDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPNPDVLVVNGGPGVTALVMGGTDSLLPLPNIPLLEYAARFITPVHPGYTATFLETPSQFFPFTGLNSLYDVSVAQGVTNLHTAIMAQLAAGNEVVFGTSQSATIAFEMRYLQSLPAHLRPGLDELSFTLTGNPNRPDGGLTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDGVNDFPKYPLNVFATANAIAGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPVSSPDVLTTYILLPSQDLPLLVPLRAIPLLGNPLADLIQPDLRVVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDV DVWAEVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWPQPALPRLFST
ID95	ID95 (서열 번호 32) DDIDWDAIAQCESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDNSGGVGSPAAASPQQQIEVADNIMKTQPGPAWPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAAETGGCGSRDDELSPCAYFLVYESTETTERPEHHEFKQAAVLTDLPGELMSALSQGLSQFGINIPPVPSLTGSGDASTGLTGPGLTSPGLTSPGLTDPAALTSPGLTPTLPGSLAAPGTTLAPTPGVGANPALTNPALTSPTGATPGLTSPGLDPAALGGANEIPIITPVGLDPGADGTYPILDPTLGTIPSSPATTSTGGGLVNDVMQVANELGASQAIDLKGVLMPSIMQAVQNGGAAAPAAASPVPPIPAAAAPVPTDPTIVPVAGTHLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALEKCGDKTCKVVSFRTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAEEDDAVNRLLEGGRIVNWACNELMTSRMFTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSSVDMVDAHRGGHPTMSSTKATLRLAEATDSSGKITKRGADKLISTIDEFAKIAISSGCAELMAFATSAVRDAENSEDVLSRVRKETGVELQALRGEDESRLTFLAVRRWYGSAGRILNLDIGGGSLEVSSGVDEEPEIALSLPLGAGRLTREWLPDDPPGRRRVAMLRDWLDAELAEPSVTVLEAGSPDLAVATSKTFRSLARLTGAAPSMAGPRVKRTLTANGLRQLIAFISRMTAVDRAELEGSADRAPQIVAGALVAEASMRLSIEAVEICPWALREGLI

[0121]

폴리뉴클레오타이드 조성물

[0122]

다른 양상에서, 본 개시내용은 또한 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 제공한다.

[0123]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "DNA" 및 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산"은 특정 종의 총 게놈 DNA 없이 단리된 DNA 문자를 지칭한다. 따라서, 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA 세그먼트는 DNA 세그먼트를 얻은 종의 총 게놈 DNA로부터 또한 실질적으로 단리되거나, 또는 정제된 하나 이상의 암호 서열을 함유하는 DNA 세그먼트를 지칭한다. 용어 "DNA 세그먼트" 및 "폴리뉴클레오타이드" 내에 DNA 세그먼트 및 이러한 세그먼트의 더 작은 단편, 및 또한 재조합 벡터(예를 들어, 플라스미드, 코스미드, 파지미드, 파지, 바이러스 등을 포함)가 포함된다.

[0124]

당업자에 의해 이해될 바와 같이, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 서열은 단백질, 폴리펩타이드, 웨타이드 등을 발현시키거나, 또는 발현시키는 데 적합할 수 있는 게놈 서열, 게놈외 및 플라스미드-암호화 서열 및 더 작은 조작된 유전자 세그먼트를 포함할 수 있다. 이러한 세그먼트는 천연으로 단리되거나 또는 사람의 손에 의한 합성에 의해 변형될 수 있다.

- [0126] 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 폴리뉴클레오타이드는 단일-가닥(암호 또는 안티센스) 또는 이중-가닥일 수 있고, DNA(게놈, cDNA 또는 합성) 또는 RNA 분자일 수 있다. 추가적인 암호 또는 비암호 서열은, 필요 없을 수도 있지만, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 내에 존재할 수 있고, 폴리뉴클레오타이드는, 필요 없을 수도 있지만, 다른 문자 및/또는 지지체 물질에 연결될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 천연 서열(즉, *Mtb* 항원, NTM 항원, 또는 이의 일부를 암호화하는 내인성 서열)을 포함할 수 있거나 또는 이러한 서열의 변이체, 생물학적 또는 항원성 기능성 동등물을 포함할 수 있다. 천연 단백질에 비해 암호화된 폴리펩타이드의 면역원성이 감소되지 않도록, 폴리뉴클레오타이드 변이체는 이하에 추가로 기재되는 바와 같이 하나 이상의 치환, 첨가, 결실 및/또는 삽입을 함유할 수 있다. 암호화된 폴리펩타이드의 면역원성에 대한 효과는 일반적으로 본 명세서에 기재된 바와 같이 평가될 수 있다. 용어 "변이체"는 또한 이종 유래의 상동성 유전자를 포함한다.
- [0127] 추가적인 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 서열 중 하나 이상에 대해 동일하거나 또는 상보성인 서열의 다양한 길이의 인접한 신장을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 제공한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 개시된 서열 중 하나 이상의 적어도 약 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500 또는 1000개 이상의 인접한 뉴클레오타이드뿐만 아니라 그 사이의 중간 길이를 포함하는 본 개시내용에 의해 제공된다. 이와 관련하여 "중간 길이"는 인용된 값 사이의 임의의 길이, 예컨대 16, 17, 18, 19 등; 21, 22, 23 등; 30, 31, 32 등; 50, 51, 52, 53 등; 100, 101, 102, 103 등; 150, 151, 152, 153 등을 의미하며; 200 내지 500; 500 내지 1,000 등의 모든 정수를 포함하는 것으로 용이하게 이해될 것이다.
- [0128] 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드, 또는 이의 단편은 암호 서열 그 자체의 길이와 상관없이, 그들의 전체 길이가 상당히 다를 수 있도록, 다른 DNA 서열, 예컨대 프로모터, 폴리아데닐화 신호, 추가적인 제한 효소 부위, 다중 클로닝 부위, 다른 암호 세그먼트 등과 조합될 수 있다. 따라서 대부분의 임의의 길이의 폴리뉴클레오타이드 단편이 사용될 수 있으며, 여기서 총 길이는 제조의 용이함 및 의도된 재조합 DNA 프로토콜에서의 용도에 의해 제한될 수 있다는 것이 상정된다.
- [0129] 게다가, 유전자 암호 축퇴의 결과로서 본 명세서에 기재된 바와 같은 폴리펩타이드를 암호화하는 다수의 뉴클레오타이드 서열이 있다는 것은 당업자에 의해 인식될 것이다. 이를 폴리뉴클레오타이드 중 일부는 임의의 천연 유전자의 뉴클레오타이드 서열에 대해 최소 상동성을 보유한다. 그럼에도 불구하고, 코돈출현빈도에서의 차이에 기인하여 변하는 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, 인간 및/또는 영장류 코돈 선택을 위해 최적화된 폴리뉴클레오타이드는 본 개시내용에 의해 특이적으로 상정된다. 추가로, 본 명세서에 제공된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 유전자의 대립유전자는 본 개시내용의 범주 내이다. 대립유전자는 하나 이상의 돌연변이, 예컨대 뉴클레오타이드의 결실, 첨가 및/또는 치환의 결과로서 변형된 내인성 유전자가이다. 얻어진 mRNA 및 단백질은, 필요한 것은 아니지만, 변경된 구조 또는 기능을 가질 수 있다. 대립유전자는 표준 기법(예컨대, 혼성화, 증폭 및/또는 데이터베이스 서열 비교)을 이용하여 동정될 수 있다.
- [0130] *Mtb* 항원 및 NTM 항원을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 당업계에 공지되어 있고 이용 가능한 임의의 다양한 잘 확립된 기법을 이용하여 제조되고/되거나, 제작되고/되거나 발현될 수 있다.
- [0131] 예를 들어, 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드, 또는 이의 기능성 동등물을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 이의 단편은 적절한 숙주 세포 내 폴리펩타이드의 발현을 지시하기 위해 재조합 DNA 분자에서 사용될 수 있다. 유전자 암호의 고유한 축퇴에 기인하여, 실질적으로 동일한 또는 기능적으로 동등한 아미노산 서열을 암호화하는 다른 DNA 서열이 생성될 수 있고, 이를 서열은 주어진 폴리펩타이드를 클로닝하고 발현시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0132] 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 일부 예에서 비천연 유래 코돈을 갖는 폴리펩타이드-암호화 뉴클레오타이드 서열을 생성하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 특정 원핵 또는 진핵 숙주에 의해 선호되는 코돈은 단백질 발현 속도를 증가시키기 위해 또는 바람직한 특성, 예컨대 천연 유래 서열로부터 생성된 전사체의 반감기보다 더 긴 반감기를 갖는 재조합 RNA 전사체를 생성하기 위해 선택될 수 있다.
- [0133] 게다가, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 서열은 유전자 산물의 클로닝, 가공, 발현 및/또는 면역원성을 변경시키는 변형을 포함하지만, 이를 제한되지 않는 다양한 이유로 폴리펩타이드 암호화 서열을 변경시키기 위해 당업계에 일반적으로 공지된 방법을 이용하여 조작될 수 있다.
- [0134] 목적으로 하는 폴리펩타이드를 발현시키기 위해, 폴리펩타이드 또는 기능성 동등물을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 적절한 발현 벡터, 즉, 삽입된 암호 서열의 전사 및 번역을 위한 필수 요소를 함유하는 벡터 내로 삽

입될 수 있다. 당업자에게 잘 공지되어 있는 방법은 관심 대사의 폴리펩타이드를 암호화하는 서열 및 적절한 전사 및 번역 제어 요소를 함유하는 발현 벡터를 작제하는 데 사용될 수 있다. 이들 방법은 시험관내 재조합 DNA 기법, 합성 기법, 및 시험관내 유전자 재조합을 포함한다. 이러한 기법은 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (1989), 및 Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (1989)]에 기재되어 있다. 다양한 발현 벡터/숙주 시스템은 공지되어 있으며, 폴리뉴클레오타이드 서열을 함유하고 발현시키기 위해 이용될 수 있다. 이들은 미생물, 예컨대 재조합 박테리오파지, 플라스미드, 또는 코스미드 DNA 발현 벡터에 의해 형질전환된 박테리아; 효모 발현 벡터에 의해 형질전환된 효모; 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 바클로바이러스)에 의해 감염된 곤충 세포 시스템; 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)에 의해 또는 박테리아 발현 벡터(예를 들어, Ti 또는 pBR322 플라스미드)에 의해 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 동물 세포 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0135] 발현 벡터에 존재하는 "제어 요소" 또는 "조절 서열"은 전사 및 번역을 수행하기 위해 숙주 세포 단백질과 상호 작용하는 벡터의 해당 비번역 영역(인핸서, 프로모터, 5' 및 3' 비번역 영역)이다. 이러한 요소는 그들의 강도 및 특이성이 다를 수 있다. 벡터 시스템 및 이용되는 숙주에 따라서, 구성적 및 유도성 프로모터를 포함하는 다수의 적합한 전사 및 번역 요소가 사용될 수 있다. 예를 들어, 박테리아 시스템에서 클로닝할 때, PBLUESCRIPT 파지미드(캘리포니아주 라 호야에 소재한 스트라타겐(Stratagene)) 또는 PSPORT1 플라스미드(메릴랜드주 갑코 BRL(Gibco BRL)) 등의 유도성 프로모터, 예컨대 혼성 lacZ 프로모터가 사용될 수 있다. 포유류 세포 시스템에서, 포유류 유전자로부터의 또는 포유류 바이러스로부터의 프로모터가 사용될 수 있다. 폴리펩타이드를 암호화하는 서열의 다중 복제물을 함유하는 세포주를 생성하는 데 필요하다면, SV40 또는 EBV에 기반한 벡터는 적절한 선택 가능한 마커에 의해 유리하게 사용될 수 있다.

[0136] 박테리아 시스템에서, 다수의 발현 벡터는 발현된 폴리펩타이드에 대해 의도되는 용도에 따라서 선택될 수 있다. 예를 들어, 다양이 필요할 때, 용이하게 정제된 고수준의 융합 단백질을 지시하는 벡터가 사용될 수 있다. 이러한 벡터는 다기능성 이콜라이 클로닝 및 발현 벡터, 예컨대 BLUESCRIPT(스트라타겐)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이때 관심 대상의 폴리펩타이드를 암호화하는 서열은 아미노-말단의 Met 및 후속적인 7개의 잔기(혼성 단백질이 생성되도록 3-갈락토시다제; pIN 벡터(Van Heeke & Schuster, *J. Biol. Chem.* 264:5503 5509 (1989)) 등에 대한 서열을 갖는 프레임에서 벡터에 결찰될 수 있다. pGEX 벡터(위스콘신주 메디슨에 소재한 프로메가)는 또한 글루타티온 S-트랜스퍼라제(GST)를 이용하여 융합 단백질로서 외래 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, 이러한 융합 단백질은 가용성이며, 글루타티온-아가로스 비드에 대한 흡착 다음에 유리 글루타티온의 존재 하에서 용리에 의해 용해된 세포로부터 용이하게 정제될 수 있다. 이러한 시스템에서 생성된 단백질은 관심 대상의 클로닝된 폴리펩타이드가 GST 모이어티로부터 마음대로 방출될 수 있도록, 헤파린, 트롬빈 또는 XA 인자 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계될 수 있다.

[0137] 효모, 사카로마이세스 세레비시애(Saccharomyces cerevisiae)에서, 구성적 또는 유도성 프로모터, 예컨대 알파인자, 알코올 옥시다제 및 PGH를 함유하는 다수의 벡터가 사용될 수 있다. 검토를 위해, 문헌[Ausubel et al. (supra) and Grant et al., *Methods Enzymol.* 153:516-544 (1987)] 참조.

[0138] 식물 발현 벡터가 사용되는 경우에, 폴리펩타이드를 암호화하는 서열의 발현은 다수의 프로모터에 의해 유도될 수 있다. 예를 들어, 바이러스 프로모터, 예컨대 CaMV의 35S 및 19S 프로모터는 단독으로 또는 TMV로부터의 오메가 리더 서열과 조합하여 사용될 수 있다(Takamatsu, *EMBO J.* 6:307-311 (1987)). 대안적으로, 식물프로모터, 예컨대 RUBISCO의 작은 서브유닛 또는 열충격 프로모터가 사용될 수 있다(Coruzzi et al., *EMBO J.* 3:1671-1680 (1984); Broglie et al., *Science* 224:838-843 (1984); 및 Winter et al., *Results Probl. Cell Differ.* 17:85-105 (1991)). 이들 작제물은 직접적인 DNA 형질전환 또는 병원균-매개 형질감염에 의해 식물 세포 내로 도입될 수 있다. 이러한 기법은 다수의 일반적으로 이용 가능한 검토에서 기재된다(예를 들어, 문헌[Hobbs in McGraw Hill, *Yearbook of Science and Technology*, pp. 191-196 (1992)] 참조).

[0139] 관심 대상의 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 곤충계가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나의 이러한 시스템에서, 아오투그라파 칼리포니카 핵다면체 형성 바이러스(*Autographa californica nuclear polyhedrosis virus*: AcNPV)는 스포돕테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포에서 또는 트리코플루시아(*Trichoplusia*) 유충에서 외래 유전자를 발현시키기 위한 벡터로서 사용된다. 폴리펩타이드를 암호화하는 서열은 바이러스의 비필수 영역, 예컨대 폴리헤드린 유전자 내로 클로닝될 수 있고, 그리고 폴리헤드린 프로모터의 제어 하에 놓인다. 폴리펩타이드-암호화 서열의 성공적인 삽입은 폴리헤드린 유전자 비활성을 제공하고, 외피 단백질이 없는 재조합 바이러스를 생성할 것이다. 이어서, 재조합 바이러스는, 예를 들어, 관심 대상의 폴리펩타이드가 발현될 수 있는 스포돕테라 프루기페르다(*S. frugiperda*) 또는 트리코플루시아 유충을 감염시키기 위해 사용될 수 있다.

(Engelhard et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:3224-3227 (1994)).

[0140] 포유류 숙주 세포에서, 다수의 바이러스-기반 발현 시스템이 일반적으로 이용 가능하다. 예를 들어, 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 경우에, 관심 대상의 폴리펩타이드를 암호화하는 서열은 후기 프로모터 및 삼중리더 서열로 이루어진 아데노바이러스 전사/번역 복합체에 결찰될 수 있다. 바이러스 계놈의 비필수 E1 또는 E3 영역 내 삽입은 감염된 숙주 세포에서 폴리펩타이드를 발현시킬 수 있는 생존 가능한 바이러스를 얻기 위해 사용될 수 있다(Logan & Shenk, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81:3655-3659 (1984)). 추가로, 전사 인핸서, 예컨대 라우스 육종 바이러스(Rous sarcoma virus: RSV) 인핸서가 포유류 숙주 세포 내 발현을 증가시키는 데 사용될 수 있다.

[0141] 관심 대상의 폴리펩타이드를 암호화하는 서열의 더 효율적인 번역을 달성하기 위해 특정 개시 신호가 또한 사용될 수 있다. 이러한 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접한 서열을 포함한다. 폴리펩타이드를 암호화하는 서열, 그의 개시 코돈 및 상류의 서열이 적절한 발현 벡터 내로 삽입되는 경우에, 추가적인 전사 또는 번역 제어 신호는 필요하지 않을 수도 있다. 그러나, 암호 서열 또는 이의 일부만이 삽입되는 경우에, ATG 개시 코돈을 포함하는 외인성 번역 제어 신호가 제공되어야 한다. 더 나아가, 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해 정확한 리딩 프레임에 있어야 한다. 외인성 번역 요소 및 개시 코돈은 다양한 유래(천연과 합성 둘 다)를 가질 수 있다. 발현 효율은 사용되는 특정 세포 시스템, 예컨대 문헌에 기재된 것에 적절한 인핸서의 포함에 의해 향상될 수 있다(Scharf. et al., *Results Probl. Cell Differ.* 20:125-162 (1994)).

[0142] 추가로, 숙주 세포 균주는 삽입된 서열의 발현을 조절하거나 또는 목적으로 하는 방식으로 발현된 단백질을 가공하는 그의 능력에 대해 선택될 수 있다. 폴리펩타이드의 이러한 변형은 아세틸화, 카복실화, 글리코실화, 인산화, 지질화 및 아실화를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 단백질의 "프레프로(prepro)" 형태를 절단하는 번역후 가공은 또한 정확한 삽입, 폴딩 및/또는 기능을 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 번역후 활성에 대한 특정 세포 기작 및 특징적 메커니즘을 갖는 상이한 숙주 세포, 예컨대 CHO, HeLa, MDCK, HEK293 및 W138은 외래 단백질의 정확한 변형 및 가공을 보장하도록 선택될 수 있다.

[0143] 재조합 단백질의 장기간, 고수율 생산을 위해, 종종 안정한 발현이 요망된다. 예를 들어, 관심 대상의 폴리뉴클레오타이드를 안정하게 발현시키는 세포주는 동일 또는 별개의 벡터 상에서 바이러스 복제기점 및/또는 내인성 발현 요소 및 선택 가능한 마커 유전자를 함유할 수 있는 발현 벡터를 이용하여 형질전환될 수 있다. 벡터의 도입 후에, 세포는 선택 배지로 전환되기 전에 농축 배지에서 1 내지 2일 동안 성장하도록 허용될 수 있다. 선택 가능한 마커의 목적은 선택에 대한 저항성을 부여하는 것이며, 그의 존재는 도입된 서열을 성공적으로 발현시키는 세포의 성장 및 회수를 허용한다. 안정하게 형질전환된 세포의 저항성 클론은 세포 유형에 적절한 조직 배양 기법을 이용하여 증식될 수 있다.

[0144] 형질전환 세포주를 회수하기 위해 다수의 선택 시스템이 사용될 수 있다. 이들은 tk- 또는 aprt- 세포에서 각각 사용될 수 있는 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제(Wigler et al., *Cell* 11:223-232 (1977)) 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제(Lowy et al., *Cell* 22:817-823 (1990)) 유전자를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 또한, 대사길항물질, 항생제 또는 제초제 내성이 선택을 위한 기준으로서 사용될 수 있으며; 예를 들어, 메토트랙세이트에 대한 내성을 부여하는 dhfr(Wigler et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77:3567-70 (1980)); 아미노글리코사이드, 네오마이신 및 G-418에 대한 내성을 부여하는 npt(Colbere-Garapin et al., *J. Mol. Biol.* 150:1-14 (1981)); 및 클로르설푸론 및 포스피노트리신 아세틸트랜스퍼라제에 대한 내성을 각각 부여하는 als 또는 pat(Murry, 상기 참조). 추가적인 선택 가능한 유전자, 예를 들어, 트립토판 대신에 인돌을 이용하기 위한 세포를 허용하는 trpB, 또는 히스티딘 대신에 히스틴올을 이용하는 세포를 허용하는 hisD이 기재되었다(Hartman & Mulligan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:8047-51 (1988)). 시각적 마커의 사용은 형질전환체를 동정하기 위해서 뿐만 아니라 특정 벡터 시스템에 기여하는 일시적 또는 안정한 단백질 발현의 양을 정량화하기 위해 안토시아닌, 3-글루쿠로니다제 및 그의 기질 GUS, 및 루시퍼라제 및 그의 기질 루시페린과 같은 마커를 이용하여 인기있게 획득되었다(Rhodes et al., *Methods Mol. Biol.* 55:121-131 (1995)).

[0145] 생성물에 특이적인 다클론성 또는 단클론성 항체 중 하나를 이용하여 폴리뉴클레오타이드-암호화된 산물의 발현을 검출하고 측정하기 위한 다양한 프로토콜은 당업계에 공지되어 있다. 예는 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA), 방사 면역 분석(RIA), 및 형광 활성화 세포 분류(FACS)를 포함한다. 특히 문헌[Hampton et al., *Serological Methods, a Laboratory Manual* (1990) 및 Maddox et al., *J. Exp. Med.* 158:1211-1216 (1983)]에서 이들 및 다른 분석이 기재된다.

[0146] 다양한 표지 및 접합 기법은 당업자에 의해 공지되어 있으며, 다양한 핵산 및 아미노산 분석에서 사용될 수 있

다. 폴리뉴클레오타이드와 관련된 서열을 검출하기 위해 표지된 혼성화 또는 PCR 프로브를 생산하기 위한 수단은 올리고표지, 틈(nick) 번역, 말단 표지 또는 표지된 뉴클레오타이드를 이용하는 PCR 증폭을 포함한다. 대안적으로, 서열 또는 이의 임의의 일부는 mRNA 프로브의 생산을 위해 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 이러한 벡터는 당업계에 공지되어 있으며, 상업적으로 입수 가능하고, 적절한 RNA 중합효소, 예컨대 T7, T3 또는 SP6 및 표지된 뉴클레오타이드의 첨가에 의해 시험관내에서 RNA 프로브를 합성하기 위해 사용될 수 있다. 이를 절차는 다양한 상업적으로 입수 가능한 키트를 이용하여 수행될 수 있다. 사용될 수 있는 적합한 리포터 분자 또는 표지는 방사성핵종, 효소, 형광, 화학발광 또는 색원체 제제뿐만 아니라 기질, 보조인자, 저해제, 자기 입자 등을 포함한다.

[0147]

관심 대상의 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 형질전환된 숙주 세포는 세포 배양물로부터 단백질의 발현 및 회수에 적합한 조건 하에서 배양될 수 있다. 재조합 세포에 의해 생성된 단백질은 사용되는 서열 및/또는 벡터에 따라서 분비되거나 또는 세포 내로 함유될 수 있다. 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 발현 벡터는 원핵 또는 진핵 세포막을 통해 암호화된 폴리뉴클레오타이드의 분비를 지시하는 신호 서열을 함유하도록 설계될 수 있다. 다른 재조합 구성은 가용성 단백질의 정제를 용이하게 하는 폴리펩타이드 도메인을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 관심 대상의 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 결합하기 위해 사용될 수 있다.

[0148]

재조합 생산 방법에 추가로, 본 개시내용의 폴리펩타이드 및 이의 단편은 고체상 기법을 이용하는 직접적인 웨타이드 합성에 의해 생성될 수 있다(Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154 (1963)). 단백질 합성은 수동적 기법에 의해 또는 자동화에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) 43 1 A 웨타이드 합성기(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))를 이용하여 자동화된 합성이 달성될 수 있다. 대안적으로, 다양한 단편은 화학적으로 별개로 합성되고 전장 분자를 생산하는 화학적 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0149]

표 3은 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 제제하기 위해 사용된 예시적인 *Mtb* 항원에 대해 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열을 제공한다. 마찬가지로, 표 4는 본 발명의 예시적인 융합 폴리펩타이드에 대해 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열을 제공한다.

표 3

항원을 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
Rv0496-b	Rv0496-b (서열 번호 39) GTCG ATGCCACCG CGGGGGCCAC CCGACCCCCGA TGAGCTCGAC GAAGGCCACGCTGGCTGG CCGAGGCCAC CGACAGCTCG GGCAAGATCA CCAAGCGGG AGCCGACAAGCTGATTCCA CCATCGACGA ATTGCGCAAG ATTGCCATCA GCTCGGGCTG TGCCGAGCTGATGGCCTTCG CCACGTGGC GGTCCGCGAC GCCGAGAATT CCGAGGACGT CCTGTCGGGTGCGCAAAG AGACCGGTGT CGAGTTGCAG GCGCTGCGTG GGGAGGACGA GTCACGGCTGACCTTCTGG CCGTGCGACG ATGGTACGGG TGGAGCGCTG GGCGCATCCT CAACCTCGACATGGCGGCG

[0150]

항원을 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	GCTCGCTGGA AGTGTCCAGT GGCCTGGACG AGGAGCCCGA GATTGCGTTATCGCTGCCCG TGGCGGCCGG ACGGTTGACC CGAGACTGGC TGCCCGACGA TCCGCCGGCCGGCGCCGGG TGGCGATGCT GCGAGACTGG CTGGATGCCG AGCTGGCGA GCCCAGTGTGACCGTCCTGG AAGCCGGCAG CCCCCACCTG GCGGTCGCAA CGTCGAAGAC GTTTCGCTCGTGGCGCGAC TAACCGGTGC GGCCCCATCC ATGGCCGGC CGCGGGTGAAG GAGGACCCATAACGGCAAATG GCTTGCAGCA ACTCATCGCG TTTATCTCTA GGATGACGGC GGTTGACCGTGCAGAACTGG AAGGGGTAAG CGCCGACCGA GCGCCCGAGA TTGTGGCCGG CGCCCTGCGTGCAGAGGGCGA GCATGCGAGC ACTGTGATA GAAGCGGTGG AAATCTGCC GTGGCGCTGCAGGGAAAGGTC TCATCTTGCG CAAACTCGAC AGCGAAGCCG ACGGAACCGC CCTCATCGAGTCTTCGTC TGCACACTTC GGTGCGTGC GTCGGAGGTG AGCCAGCTGA TCGGAACGCCGCCAACCGAT CGAGAGGCAG CAAACCA
Rv1813-b	Rv1813-b (서열번호 40) CATCTCGCCA ACGGTTCGAT GTCGGAAGTC ATGATGTCGG AAATTGCCGG GTTGCCCTATC CCTCCGATTA TCCATTACGG GCGGATTGCC TATGCCCGCA GCGGCGCGTC GGGCAAAGCG TGGCACCCAGC GCACACCGGC GCGAGCAGAG CAAGTCGAC TAGAAAAGTG CGGTGACAAG ACTTGCAAAG TGGTTAGTCG CTTCACCAAGG TGCGCGCGG TCGCCTACAA CGGCTCGAAA TACCAAGGCG GAACCGGACT CACGCCGCCGC GCGGCAGAAG ACGACGCCGT GAACCGACTC GAAGGGGGC GGATCGTCAA CTGGCGTGC AA
Rv1886-b	Rv1886-b (서열번호 41) TTCTCCCGGGGGGGCTGCCGTGAGTACCTGCAGGTGCCGTGCCGTGATGGGCCGACATC AAGGTTCACTTCAGAGCGGGAGAACAACTCACCTGCCGTGATGGGCCGACATC CAAGACGACTACAACGGCTGGGATATCAACACCCCGCGTTCGAGTGGTACTACCGACTGGGACT GTGAGATGTCATGCCGTGGCGGGCAGTCAGCTTACAGCAGTGGTACAGCCCGGCTGCG TAAGGCTGGCTGCCAGACTTACAAGTGGGAAACCTTCTGACCAGCAGCTGCCGAATGGTTGTC CGCCAAACAGGGCGTGAAGCCCACCGGACGGCTGCAATCGGCTTGTGATGGCCGCTCGTGGC AATGATCTGGCCGCCCTACCAACCCCGAGCAGTTCATCTACGGCGCTGCTGTGGCCCTGCTGGAC CCCTCTCAGGGGATGGGGCTAGCCTGATGCCCTCGGATGGGTGACGCCGGGTTACAAGGCC GCAGACATGTGGGGTCCCTCGAGTGACCCGGCATGGGAGCGCAACGACCCATCGCAGCAGATCCC CAAGCTGGTCAAACAAACACCCGGCTATGGTTTATGGGGAAACGGCACCCGAACGAGTTGG GGGTGCAACATACCGCCGAGTTCTGGAGAACTCGTGTAGCAGCAACCTGAAGTCCAGG ATCGTACAACCGCGGGCGGACAACGCCGTGTTCAACTTCCGCCAACGGCACGCAC AGCTGGGAGT ACTGGGGCGC TCAGCTAACGCCATGAAGG GTGACCTGCA GAGTTCGTTA GGCGCCGGC
Rv2608-a	Rv2608-a (서열번호 42) atgaatt tcgcgggtttt gcccgggag gtatcgcc cgccatatt cggccggcg ggccctggggc caatgtggc gggggcgccg gctggggacg gttggccgaa ggagttgc gccggccggc getcggttc gtcgggtacc accgggttgg cggccgacgc gttccatgg ccggcgtcc tggcgatgc cccggccgac agcccgatg tgggtgggtt gaacacggcg gggggtcagg ccgcgcaggc gcccggccag gccggccatg cggccgacgc gttccatgg acgcgtggcc ccaacttgtt gggccagaac gccccggcga tcggccgcg ggaggttgg ctgggtggccatgatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatgg tacgagcaga tatggggcca ggacgtggcc gcgatgttc gctatcac tcggccgtcg gggggtggcc caatgtggc gcttattcaa gaggggttgc agcagcagct gaaaacgt ctggcccgatgatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatgg aacacaaca atggcaacgc aaacatcgcc ttcggaaatc gagggccacgc caacatcgcc atcggaata tcggccacag aaacctcgcc atggaaaca tcggcaatgg gaatafcggc atcgccatca tcggcaacgg acaaactcgcc ttcggcaagc ctggcaaccc cgacgttgc gtgggtggcc acggccggcc gggagtaacc gcgttggcc tggccggccac cgacagcc ctggccgtcc ccaacatccc ttactcgag tacgtcgcc gttccatcac cccctgtcat

[0151]

항원을 암호화하는 예시적인 뉴클레오파이드 서열	
	ccggataca ccgtacgtt cctggaaacg ccatcgagt tttccatt caccggctg aatagctga ctatgacgt ctccgtggcc caggcgtaa cgaatctgea caccgcac atggcaac tcgcggcgaa aacgaagtc gtcgttccg gcacctcca aagcgccac atagccacct tggaaatcgctatctgaa tccctggccg cacacgtcg tccgggttc gacgaattgt ctatcgat gaccggaaat ccaacccggc cggacgttg cattttac cggttgcgt tccatacc cgatgtgggtt ttcacattgt cccgcggac gcctacccca cgctcgatcg cgcgtcccg taacgcgttcc acacgttcc ccgctgaatg tccctggccgat gtcgttccg aaccgggttc ctcacccggc ttgttgcgt tccatacc cgatgtgggtt ttcacattgt cccgcggac gtatcccccc tgcgtggaaa cccgcgttcc gacccatcc agccggactt ggggtgttc gtcgatgtgg gtatgaccc caccggccac cggacgttcc ccagccgtt cggactt ccggacgtcg atggccgaa ggtggccgaa gactcgacg aaggccgtt gcaaggccgt aacgacgccc tgccggact ggggttcccg ccggccgttcc agccggccgtt acccgactt ttc
Rv2608-b	Rv2608-b (서열번호 43) aatt tcgcgtttt gcccggag gigaattcgcc cgccatatt cccggggcgc ggcctggcc caatgtggc gggcggtcg gcctggaaacg gggttggccgaa ggagttgtcat gcgcggcggtt gcttgttcgc gtcgttgc accgggttgg cggcgacgc gtggcatgtt ccggcggtcg tggcgatgac cccggggccg acggcgatgg tgggttgggtt gaacacgggg gggggttggcagg cccggcggttcc gggcggttagt gggcgacgc gtcgttgc acgctggggcc cccacgttcc tccatcgatg tccgtggccaa accggacacg gtcgttgc ctgggtggcagg ccaactgttcc gggccagaac gcccggcgaa tccgtggccgc ggaggctgaa tacgagcaga tttggccca ggacgtggcc ggcgttgc gctatcttc egccgttgc gcccgttccca cccatgttcc gctatccaa gagggttgc accggcgatgtt gcaaaacgtt ctggccatgttccatgttcc gaaactggc accggaaatgt tggcggttcc caacatcgcc aacgacaaca ttggcaacccgaa acacatcgcc ttcggaaatcc gaggccggcc caacatcgcc atcgggaaatac tccgtggccacg aaacatcgcc tttggaaaca cccggaaattt gaaatatcgcc atcggccatca cccggcaacccgaa acacatcgcc ttcggcaaccc cccatgttcc gtgggtggccaa acggccggcc gggaggtaacc ggggttgc tggccggcac cccatgttcc ctggccatgttcc caacatcccttactcgatg tccgttgcgc ggttccatcc cccatgttcc ccggataca ccgtacgtt cctggaaacg ccatcgagt tttccatt caccggctg aatagctga ctatgacgt ctccgtggcc caggcgtaa cgaatctgea caccgcac atggcaac tcgcggcgaa aacgaagtc gtcgttccg gcacctcca aagcgccac atagccacct tggaaatcgctatctgaa tccctggccg cacacgtcg tccgggttc gacgaattgt ctatcgat gaccggaaat ccaacccggc cggacgttg cattttac cggttgcgt tccatacc cgatgtgggtt ttcacattgt cccgcggac gcctacccca cgctcgatcg cgcgtcccg taacgcgttcc acacgttcc ccgctgaatg tccctggccgat gtcgttccg aaccgggttc ctcacccggc ttgttgcgt tccatacc cgatgtgggtt ttcacattgt cccgcggac gtatcccccc tgcgtggaaa cccgcgttcc gacccatcc agccggactt ggggtgttc gtcgatgtgg gtatgaccc caccggccac cggacgttcc ccagccgtt cggactt ccggacgtcg atggccgaa ggtggccgaa gactcgacg aaggccgtt gcaaggccgt aacgacgccc tgccggact ggggttcccg ccggccgttcc agccggccgtt acccgactt TTC
Rv2875-d	Rv2875-d (서열번호 44) ggcg atctggtag cccgggttcc gggaaatccg cggcagccaa tccactgg ccggccctgg tccaggaaat tccgtggccac cccatgttcc gtcgttgc tggccgttcc gaacatccg

항원을 암호화하는 예시적인 뉴클레오파이드 서열	
	gagttgacaa cgctgacggc tgcactgtcg ggcacagtca atccgcaagt aaacctggtg gacaccctea acagcggtca gtacacggtg ttcgcacgca ccaacggc atttagcaag ctgcggcat ccacgatcga cgagctcaag accaattcg cactgtgac cagcatctg accttaccacg tagtggccgg ccaaaccage cggccaacg tcgtcggcac cggtagacc ctccaggggc ccagctgac ggtgaccggc cagggtaaca gcctcaaggt cgtaacgcc gacgtcgctc gtgggggtt gtcaccgc aacggacgg tgatcatgt tgacaggcg ctaattgcctc eggg
Rv3619	Rv3619 (서열번호 45) atgacca tcaactatca atccggggc gtcgaegctc acgggeccat gatccggcgt caggccgggtt cgctggggc cggatcatcg gecatcattt ctgttgtt gacccggagt gacttttggg gcccggccgg ttccggggc tccaggggt tcattaccca gctggccgt aacttccagg tgatcatcga gcaggccaa gcccacggc agaaggta ggcgtccggc aacaacatgg cacaaccga cagccggc ggctccagct gggcc
Rv3620	Rv3620 (서열번호 46) atgacct cgcgtttat gacggatccg cacgcgtatgc gggacatggc gggccgttt gagggtcaacg cccagacggt ggaggacgg gctcgccgg tggggcgctc cgcgcaaaac atitccggcg cgggctggag tggcatggc gaggcgact cgtatagac catgacccag atgaatcagg cgttgcacaa catgtgaac atgtgcacg ggtgcgtga cgggtgggtt cgccgacgcca acaactacga acagcaagag caggccccc agcagatct cagcage
Rv3810-b	Rv3810-b (서열번호 47) agtctt tgcataattt ttcgtctca cgaatcaacc gaaacgaccc agccggccca gcaaccatgaa tcaacgagg cggccgtttt gaccgaccgt cccgccggc tgcgtccgc gctatcgac ggggtgtcc agtccggat caacataccg ccgggtccca gctgcggcgt gccggccgt gctcaacgg tccgtccgt actatccgg gatgtaccag cccgggtt accageccgg gctcaccga ccctggccctt accagtccgg gctgtacggc aaccctggcc ggatcactcg cggccccc caccacccgt gogccaaacgc cggccgtggg gccaatccg gctccacca acccegegt gaccagcccc accggggcga cggccggatt gaccagcccg acgggtttgg atcccgctc gggccggcc aacgaaatcc cgtatcgcac gcccgtcggg ttggatcccg gggctgacgg caccatccg atccctgggt atccaaact gggaccata cggagcagcc cggcaccac ctccaccggc ggccggggc tgcgtcaacgc cgtatcgac gttggccac agtggggcge cagttaggt atcgacactgc taaaagggtt gctaattgcgg tgcgtatcgc aggccgtcca gaatggggc ggccggccgc cggcagccag cccggccgtc cccggccatcc cccggccgc ggggtgc ccgacggacc caatcacccgt gccggcgc

표 4

융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오파이드 서열	
ID58	ID58 (서열번호 48) ggcaccc atctcgccaa cggttcgtat tcggaaatca tgcgtcgaa aatggccggg ttccatcc ctccgattat ccattacggg gcaatgtcc atgcggccat cggccgtcg ggcaagggtt ggcaccagcg cacaccggcg cggccggc aagtcgcact agaaaagtgc gggtacaaatg ctgtccaaatg ggtagtgcgc ttccaccagggt gggccgggtt cgcctacaac ggctcgaaat accaaggccg aaccggactc acggcccgccg cggcagaaga cggccgt aaccgactcg aaggccggcg gatgtcaac tggccgtca acggatctcat gacccgt tttatgacgg atccgcacgc gatgtccggc atggccggcc gttttgggtt gcaacccag acgggtggagg acggggctcg cggatgtgg gggccgtcca aaaacatctc gggccggggc tggatggca tggccggagg gacccgtca gacaccatga cccagatgaa tcaggcg

[0153]

[0154]

[0155]

[0157]

[0158]

[0159]

[0160]

[0161]

[0162]

[0163]

[0164]

융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오파이드 서열	
	accccggtgc atccggata caccgtacg ttcctggaaa cgccatcgca gtttttccca ttacccgggc tgaatagcct gacctatgcg gtctccgtgg cccaggcggt aacgaatctg cacacccgca tcattggcgca actcgccggcg gaaacacgaaat cgctcgatcc cgccaccc caaagcgcca egatagccac ctgcgaaatg cgctatcgca aatccctgcg acgcacac cgteccgggtc tcaacgaaatg gtccgttacg ttgaccggca atcccaaccc gccccgac ggcattcttca cgcgttttg ctgcgatcc cgcagttgg gttcacattt gtcggcgcc acgcccggcc acgcctaccc caccgtcgat taacgttcc agtagcggcgg cgtcaacgac ttcccaaat acccgctgaa tgctctcgcc accggcaacg cgatcgccgg catcccttc ctgactccg ggtgtatgc gtgcggccg gatcttgcgat cggcggtgtt taaacgggt tcctcaccgg acgtccgtac cacatcatac tgcgtccca gccaagatct gccgtcgctg gtccccgtgc gtctatcc cctgcgtggaa aacccgcttg ccgacccatc ccagccggac ttgggggtc tgcgtcgatgg ggttatgcg cgcaccggcc accaggacgt gcccggccy ttcgactgt ttccggacgt cgattggcc gagggtggcc cggacctgca gcaaggcgcc gtgcaaggcg tcaacgacge ctcgtccggaa ctgggggtc cgcggccgtg gcagccggcc ctaccccgac tttcgtatc
/xxx/는 I 또는 M을 암호화할 수 있음	
ID125-1 및 ID125-2	ID125-1 및 ID125-2 (서열번호 60) atgaccatca actatcaatt cggggacgtc gacgttcacg ggcgcattat cgcgcgtac ggccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcattctg atgtgttgc cgcgagtgc ttttgggggg ggcgggttcgc ggccgggtcgc cagggttca ttacccatgt gggccgttaac ttccagggttca tctacgacca ggcacacgcg cacgggcaga aggtgcggc tgccggcaac aacatggcac aaaccgcacag cgcgtcgcc tecatgtggg ccggatccca ttcgcaccaac ggtgcgtatgt cggaaatgtatgtcgaaat attgggggt tgcctatccc tccgattatc cattacgggg cgatgtccca tgccccccagc ggcgcgtcg gcaaagcggt gcaaccaggc acacccggcgc gaggcggacat gtcgcacta gaaaatgcg tgacaaggat ttcaaaatgt gttagtgcgt tcaccagggt cggccgggtc gcttacacaat gtcgaaataa ccaaggcgga accggacca cgcgcgcgc ggcagaagac gacggcgatcga accgactcga aggccgggg atgcgtcaat gggcgatcga cggatgtatcgt acctcggtt ttatgcggaa tccgcac atggggaca tggggggccg ttttgggttgc cagccggatc cgggtggggatc cgaggcgtc cggtgtgttgc cgtccggcga aaacatctg ggcggccgggtt ggatggcat ggcggaggcc acccgtctatc acacatgcgatc cagatgtatcgt cggcgatcgtt gcaacatcgat cacgggtgc gtacgggtc ggttcgcac gccaacaact acgaaacgca agaggcggcc tcccgacca tccctcggatc cgtcgatc /xxx/ aatttcgcgtt tttgcgcggcc ggagggt tcggcgccca tattcgccgg tgcggccctg ggcccaatgc tggccggccg gtcggccctgg gacgggttgg cggaggatgt gcatggcgatc gggggctgt tgcgtcggtt gaccacccgg ttggccggcc acggcgatggca tggccggccg tgcgtcgatc tgaccggcc ggcggccgg tatgtgggtt ggttgcggatc ggcggccgggtt cggccggccg aggccggccgg cggccgg ctagggcgatc ggcgcgtcga ggcgacgtcg gggccaccc tgcgtccatc gatggcgatc gccaacccggatc caccggatc gtcgtcgatc gacggccaaat tgcgtggccaa gaaacccgg gcatcgccgg cccggccggatc tgaatacgatc cagatgtggg cccaggacgtt ggcggccat ttccgtatc acccgtccgcg tgcggccgtt gccacgcgc tggcgccatc tcaaggagggt ttgcgcgcgatc acgtcgatc aatccgtccgcg cagttgcgtt gggccaaatc gggccgg aatgtggccgatc tggccaaatc cggccacccgaaatggccatc acggccaaatc cggccatcg aatcgatccgatc cggccaaatc cggccatcgatc aatatcgccgatc acgaaacccgtt aaccacggatc atggaaatc cggccatcgatc atcaccggccatc acggccaaatc cggccatcg aaccctggccatc acccggatc tttgtgggtt ggcacccggcc gcccggggatc aaccggcc gtcatggccgatc gacggccatc cccatcgatc tgcgtccatc tcccttact cggatcgatc ggccgttca tccatccggatc tccatccggatc tccatccggatc tccatccggatc tccatccggatc

[0165]

융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	cagttttcc cattcacccgg gctgaatagc ctgaccatag acgtctccgt ggcccaggc gtaacgaatc tgccacacccgc gatcatggcg caactcgccg cgggaaacga agtcgtcg ttcggcacct cccaaagcgc cacgatagcc accttcgaaa tgcgttatc gcaatccctg ccagcacacc tgcgtccggg tctcgacgaa ttgtccctta cgftgacccg caatcccaac cgcccgacg gtggcattt tacgcgtttt ggcttcacca taccgcagt gggtttcaca ttgtccggcg cgacgcccgc cgacgcctac cccacccgtcg attacgcgtt ccagtgac ggcgtaacg acitcccaa ataccgcgtg aatgtctcg cgaccggcaa cgcgatcg ggcatccctt tccgtcactc eggggtattt gcggtgcgc cggatctgc ctccggcg gtcaacccgg tgcgtcacec ggacgtccgt accacactaca tctgtctgc cagccaagat ctggccgtcg tggccgtcgct gcggtctatc cccctgtcg gaaacccgt tgcgcac atccagccggg acattcgccgt gtcgtcgag ttgggtatg accgcacccgc ccaccaggac gtggccggcc cgltcgccg gtttccggac gtcgttggg cggagggtgc cgggaccc cagcaaggcg cggtgcaagg cgtaacgac gcccgtcg gacttgggtt gccggcccg tggcagccgg cgtaaccccg actttcagt acitccfcg ggcgggggtt gccggc tacactcgagg tgccgtcgcc gtcgatggc cgcgacatca aggitcagt ccagagcg gggaacaact caccctcggtt tatactgtctc gacggccctgc gggccaaaga cgactacac ggctgggata tcaacacccc ggccgtcgag tggacttacc agtccggact gtcgatagtc atggccgtcg gccggggatc cagcttcacta agcgtactgtt acagccggc ctgcggtaag gtggcgtcgcc agacttacaa gtggaaacc ttccgtacca gegagctgcc gcaatgg tccgcacca gggccgtgaa gcccacccggc acgcgtgcaa tcggcttgc gatggccgg tcgtcgccaa tgatcttgc cgcctaccac ecccacgact tcatctacgc cggctegct tcggccctgc tgacccctc tcagggatg gggcttagcc tgatccgtt cgcgtgg gacggccggcg gtacaaggc cgacgacatg tggggccct cgagtgaccc ggcgtgg cgcaacggacc ctacggcgtca gatcccccaag ctgggtcgaa acaacaccccg gctatgg tattggggg acggccacccc gaacgagttt ggcgggtgca acaatcccg cggatctt gagaacttcg ttcgttagcga caacctgaag ttccaggatg cgtacaacgc cgcggccgg cacaacgccc tggtaactt cccggccaaac ggcacgaca gctggggagta ctggggcg cagctcaacg ccatgaaggg tgacctgcag agttcgttag ggcggcc

/xxx/ 는 I 또는 M을 암호화할 수 있음

[0166]

예방적 및 치료적 조성물

[0168]

다른 양상에서, 본 개시내용은 단독으로 또는 요법의 하나 이상의 다른 양상과 조합하여 세포 또는 대상체에 대한 투여를 위해 약제학적으로 허용 가능한 또는 생리적으로 허용 가능한 용액에서 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드 또는 다른 조성물 중 하나 이상의 제형에 관한 것이다. 이러한 약제학적 조성물은 예방적 또는 치료적 실시형태에 대해 사용될 수 있다. 제형은 적합한 면역자극제/애주번트 시스템과 함께 제형화될 때 백신을 추가로 사용할 수 있다.

[0169]

또한 필요하다면, 본 개시내용의 조성물은 또한 마찬가지로 다른 제제, 예를 들어 다른 단백질 또는 폴리펩타이드 또는 다양한 약제학적 활성체, 예를 들어 다른 단백질 또는 폴리펩타이드 또는 다양한 약제학적 활성체와 조합하여 투여될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 또한 포함될 수 있는 다른 성분을 사실상 제한하지 않으며, 단, 추가적인 제제는 본 개시내용에 따른 목적에 대해 상당한 유해 효과를 야기하지 않는다.

[0170]

특정 실시형태에서 본 개시내용의 조성물은 1종 이상의 면역자극제와 조합하여 제형화된다. 면역자극제는 외인성 항원에 대한 면역 반응(항체 및/또는 세포-매개)을 향상시키거나 또는 강화시키는 임의의 물질일 수 있다. 면역자극제의 예는 애주번트, 생분해성 마이크로스피어(예를 들어, 폴리락트산 갈락타이드) 및 리포좀(화합물이 혼입됨; 예를 들어, 폴리르톤(Fullerton)의 미국 특허 제 4,235,877호)을 포함한다. 백신 제제는 일반적으로, 예를 들어, 문헌[Powell & Newman, eds., Vaccine Design (the subunit and adjuvant approach) (1995)]에 기재되어 있다.

[0171]

임의의 다양한 면역자극제는 본 개시내용의 조성물에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 애주번트가 포함될 수 있다. 다수의 애주번트는 빠른 이화작용으로부터 항원을 보호하도록 설계된 물질, 예컨대 수산화알루미늄 또는 광유, 및 면역 반응의 자극제, 예컨대 지질 A(천연 또는 합성), 보르타델라 퍼투시스(Bordetella pertussis) 또는 마이코박테륨 종 또는 마이코박테륨 유래 단백질을 함유한다. 적합한 애주번트는, 예를 들어, 프로인트 불완전 애주번트 및 완전 애주번트(미시간주 디트로이트에 소재한 디프코 래버리토리즈(Difco Laboratories)); 머크(Merck) 애주번트 65(뉴저지주 라웨이에 소재한 머크 앤드 컴퍼니 인코포레이티드(Merck and Company, Inc.)); AS-2 및 이의 유도체(펜실베이니아주 필라델피아에 소재한 스미스클라인 비첨(SmithKline Beecham)); CWS, TDM, Leif, 알루미늄 염, 예컨대 수산화알루미늄 젤(명반) 또는 인산화알루미늄; 칼슘, 철 또는 아연의 염; 아실화된 타이로신의 불용성 혼탁액; 아실화된 당; 양이온으로 또는 음이온으로 유도체화된 다당류; 폴리포스파젠; 생분해성 마이크로스피어; 모노포스포릴 지질 A 및 quil A로서 상업적으로 입수 가능하다. 사이토카인, 예컨대 GM-

CSF 또는 인터류킨-2, -7 또는 -12가 또한 애주번트로서 사용될 수 있다.

[0172] 본 개시내용과 관련하여 유용한 다른 예시적 애주번트는 틀(Toll)-유사 수용체 작용제, 예컨대 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR7/8, TLR9 작용제 등을 포함한다. 또 다른 예시적 애주번트는 이미퀴 모드, 가르디퀴모드, 레시퀴모드 및 관련된 화합물을 포함한다.

[0173] 특정 예시적인 조성물은 Th1 유형의 면역반응을 우세하게 유도하도록 설계된 애주번트 시스템을 사용한다. 고수준의 Th1-유형 사이토카인(예를 들어, IFN- γ , TNF-a, IL-2 및 IL-12)은 투여된 항원에 대한 세포 매개 면역 반응의 유도를 선호하는 경향이 있다. 대조적으로, 고수준의 Th2-유형 사이토카인(예를 들어, IL-4, IL-5, IL-6 및 IL-10)은 체액성 면역 반응의 유도를 선호하는 경향이 있다. 본 명세서에 제공된 바와 같은 조성물의 적용 후에, 환자는 Th1- 및 Th2-유형 반응을 포함하는 면역 반응을 지지할 수 있다. 반응이 우세하게 Th1- 유형인 예시적 실시형태 내에서, Th1-유형 사이토카인 수준은 Th2-유형 사이토카인의 수준보다 더 큰 정도로 증가될 것이다. 이들 사이토카인 수준은 표준 분석을 이용하여 용이하게 평가될 수 있다. 사이토카인 패밀리의 검토를 위해, 문헌[Mossmann & Coffman, Ann. Rev. Immunol. 7:145-173 (1989)] 참조.

[0174] 우세하게 Th1-유형 반응을 유발하는 데 사용하기 위한 특정 애주번트는, 예를 들어, 알루미늄과 함께 모노포스포릴 지질 A, 예를 들어 3-de-O-아실화된 모노포스포릴 지질 A(3D-MPLTM)의 조합물을 포함한다(미국 특허 제4,436,727호; 제4,877,611호; 제4,866,034호; 및 제4,912,094호). CpG-함유 올리고뉴클레오타이드(이때 CpG 다이뉴클레오타이드는 비메틸화됨)는 또한 우세하게 Th1 반응을 유도한다. 이러한 올리고뉴클레오타이드는 잘 공지되어 있으며, 예를 들어, WO 96/02555, WO 99/33488 및 미국 특허 제6,008,200호 및 제5,856,462호에 기재되어 있다. 면역자극 DNA 서열은 또한, 예를 들어, 문헌[Sato et al., Science 273:352 (1996)]에 기재되어 있다. 다른 예시적 애주번트는 사포닌, 예컨대 Quill A, 또는 이의 유도체(QS21 및 QS7을 포함)(매사추세츠주 프레이밍햄에 소재한 아퀼라 바이오파마슈티컬스 인코로페이터드(Aquila Biopharmaceuticals Inc.)); 에스신; 디기토닌; 또는 김소필라 또는 케노포듐 퀴노아(Chenopodium quinoa) 사포닌을 포함한다. 다른 예시적 제형은 본 개시내용의 애주번트 조합, 예를 들어, QS21, QS7, Quill A, 0-에스신 또는 디기토닌을 포함하는 그룹 중 적어도 둘의 조합에서 1종 초과의 사포닌을 포함한다.

[0175] 다른 실시형태에서, 애주번트는 미국 특허 출원 공개 제2008/0131466호에 기재된 바와 같이 글루코파라노실 지질 A(GLA) 애주번트이며, 이의 개시내용은 그의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0176] 특정 실시형태에서, 애주번트 시스템은 모노포스포릴 지질 A와 사포닌 유도체의 조합물, 예컨대 WO 94/00153에 기재된 바와 같이 QS21과 3D-MPLTM 애주번트의 조합물 또는 WO 96/33739에 기재된 바와 같이 QS21이 콜레스테롤에 의해 퀸칭된 덜 반응성 유전자인 조성물의 조합물을 포함한다. 다른 제형은 수중유 에멀션 및 토코페롤을 포함한다. 수중유 에멀션 중에서 QS21, 3D-MPLTM 애주번트 및 토코페롤을 사용하는 다른 애주번트 제형은 WO 95/17210에 기재되어 있다.

[0177] 다른 향상된 애주번트 시스템은 WO 00/09159에 개시된 바와 같은 CpG-함유 올리고뉴클레오타이드와 사포닌 유도체의 조합물을 수반한다. 다른 예시적 애주번트는 몬타나이드 ISA 720(프랑스에 소재한 쎅픽(Seppic)), SAF(미국 캘리포니아주에 소재한 카이론(Chiron)), ISCOMS(CSL), MF-59(카이론), SBAS 시리즈의 애주번트(예를 들어, SBAS-2, AS2', AS2," SBAS-4, 또는 SBAS6, 벨기에 뤽상사르에 소재한 스미스클라인 비첨사로부터 입수 가능), 데톡스(Detox), RC-529(몬타나주 해밀턴에 소재한 코리사(Corixa)) 및 기타 아미노알킬 글루코사미나이드 4-포스페이트(AGP), 예컨대 계류 중인 미국 특허 출원 일련 번호 제08/853,826호 및 제 09/074,720호(이의 개시내용은 그들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함됨)에 기재된 것, 및 폴리옥시에틸렌 에터 애주번트, 예컨대 WO 99/52549A1에 기재된 것을 포함한다.

[0178] 개시내용의 조성물은 또한 또는 대안적으로 마이코박테륨 항원에 특이적인 T 세포를 포함할 수 있다. 이러한 세포는 일반적으로 표준 절차를 이용하여 시험관내 또는 생체외에서 제조될 수 있다. 예를 들어, T 세포는 환자의 골수, 말초 혈액 또는 골수 또는 말초혈액의 분획으로부터 단리될 수 있다. 대안적으로, T 세포는 관련 또는 비관련 인간, 비인간 포유류, 세포주 또는 배양물로부터 유래될 수 있다.

[0179] T 세포는 개시내용의 폴리펩타이드, 이러한 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및/또는 이러한 폴리펩타이드를 발현시키는 항원 제시 세포(antigen presenting cell: APC)에 의해 자극될 수 있다. 이러한 자극은 폴리펩타이드에 특이적인 T 세포의 생성을 허용하기에 충분한 조건 하에서 그리고 시간 동안 수행된다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드는 특이적 T 세포의 생성을 용이하게 하기 위해 전달 비히를 내에 존재한다.

- [0180] T 세포가 특이적으로 증식하거나, 사이토카인을 분비하거나 또는 폴리펩타이드로 코팅되거나 또는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 발현시키는 표적 세포를 사멸시킨다면, 본 개시내용의 폴리펩타이드에 특이적인 것으로 고려된다. T 세포 특이성은 임의의 다양한 표준 기법을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 크롬 방출 분석 또는 증식 분석 내에서, 음성 대조군에 비해 용해 및/또는 증식의 2배 초과 증가의 자극 지수는 T 세포 특이성을 나타낸다. 이러한 분석은, 예를 들어, 문헌[Chen et al., Cancer Res. 54:1065-1070 (1994)]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 대안적으로, T 세포의 증식 검출은 다양한 공지된 기법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, T 세포 증식은 DNA 합성(예를 들어, 삼중수소 티미딘으로 배양물을 펠스-표지함으로써 그리고 DNA 내로 혼입된 삼중 티미딘의 양을 측정함으로써) DNA 합성의 증가된 속도를 측정하는 것에 의해 검출될 수 있다. 3 내지 7일 동안 본 개시내용의 폴리펩타이드(100ng/ml 내지 100μg/ml, 또는 심지어 200ng/ml 내지 25μg/ml)와의 접촉은 T 세포 증식의 적어도 2배 증가를 초래할 수 있다. 2 내지 3시간 동안 상기 기재한 바와 같은 접촉은 사이토카인(예를 들어, TNF 또는 IFN-γ) 방출 수준의 2배 증가가 T 세포 활성화를 나타내는 표준 사이토카인 분석을 이용하여 측정된 바와 같이 T 세포의 활성화를 초래하여야 한다(문헌[Coligan et al., Current Protocols in Immunology, vol. 1 (1998)] 참조). 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드-발현 APC에 반응하여 활성화된 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+일 수 있다. 단백질-특이적 T 세포는 표준 기법을 이용하여 확장될 수 있다. 일부 실시형태 내에서, T 세포는 환자, 관련된 공여자 또는 관련없는 공여자로부터 유래되며, 자극 및 확장 후에 환자에게 투여된다.
- [0181] 본 개시내용의 약제학적 조성물에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 담체 용액의 제형은, 예를 들어, 경구, 비경구, 정맥내, 비강내 및 근육내 투여 및 제형을 포함하는 다양한 치료 섭생에서 본 명세서에 기재된 특정 조성물을 이용하기 위한 적합한 투약 및 치료 섭생의 연구와 같이, 당업자에게 잘 공지되어 있다.
- [0182] 특정 적용분야에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 대상체에게 경구 투여를 통해 전달될 수 있다. 이렇게 해서, 이들 조성물은 비활성 희석제와 함께 또는 동화 가능한 식용 담체와 함께 제형화될 수 있거나, 또는 그들은 경질- 또는 연질 겹질 젤라틴 캡슐에 밀봉될 수 있거나, 또는 그들은 정제로 압착될 수 있거나, 또는 그들은 식이요법 식품에 의해 직접적으로 혼입될 수 있다.
- [0183] 특정 상황에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을, 예를 들어, 미국 특허 제5,543,158호; 미국 특허 제5,641,515호 및 미국 특허 제5,399,363호(각각 그의 전문이 본 명세서에 참고로 구체적으로 포함됨)에 기재된 바와 같이 비경구로, 정맥내로, 근육내로, 비강내로, 피하로, 질내로, 직장으로 또는 심지어 복강내로 전달하는 것이 바람직할 수 있다. 유리 염기 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 활성 화합물의 용액은 계면활성제, 예컨대 하이드록시프로필셀룰로스와 적합하게 혼합된 수 중에서 제조될 수 있다. 분산물은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물 중에서, 그리고 오일 중에서 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 보통의 조건 하에서, 이들 제제는 미생물 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유한다.
- [0184] 주사용 용도에 적합한 약제학적 형태는 멸균 수용액 또는 분산물 및 멸균 주사용 용액 또는 분산물의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다(미국 특허 제5,466,468호, 이는 전문이 본 명세서에 참고로 구체적으로 포함됨). 모든 경우에, 상기 형태는 멸균이어야 하며, 용이한 주사능이 존재하는 정도로 유체이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정하여야 하고, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물 및/또는 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산물일 수 있다. 예를 들어, 코팅제, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 솔브산, 티메로살 등에 의해 용이하게 될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이는 등장제, 예를 들어, 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사용 조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성물에서의 사용에 의해 초래될 수 있다.
- [0185] 수용액 중의 비경구 투여를 위해, 예를 들어, 용액은 필요하다면 적합하게 완충될 수 있고, 액체 희석제는 처음에 충분한 식염수 또는 글루코스에 의해 등장성으로 제공된다. 이들 특정 수용액은 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여에 특히 적합하다. 이와 관련하여, 사용될 수 있는 멸균 수성 배지는 본 개시내용에 비추어 당업자에게 공지될 것이다. 예를 들어, 1회 투약량은 1ml의 등장성 NaCl 용액 중에 용해될 수 있고, 1000ml의 피하주입 유체에 첨가되거나 또는 제안된 주입 부위에서 주사된다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, pp. 1035-1038 및 1570-1580] 참조). 투약량의 일부 변형은 반드시 치료 중인 대상체의 형태에 따라 일어날 것이다. 투여에 책임이 있는 사람은 어떤 상황이 되었건 개개 대상체에 대한 적절한 용량을 결정할 것이다. 게다가, 인간 투여를 위해, 제제는 생물 표준의 FDA 사무국에 의해 요구되는 불임,

발열성, 및 일반적 안전성 및 순도 표준을 충족하여야 한다.

[0186] 멀균 주사용 용액은 필요하다면 상기 열거한 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매 중에 필요한 양으로 활성 화합물을 혼입한 다음에, 멀균 여과시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 분산물은 다양한 멀균 활성 성분을 염기성 분산 매질 및 상기 열거한 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멀균 비허를 내로 혼입함으로써 제조된다. 멀균 주사용 용액의 제조를 위한 멀균 분말의 경우에, 예시적인 제조 방법은 활성 성분의 분말 + 이의 이전에 멀균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가적인 목적으로 하는 성분을 수득하는 진공 건조 및 냉동 건조 기법이다.

[0187] 본 명세서에 개시된 조성물은 중성 또는 염 형태로 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 산 부가 염(단백질의 유리 아미노기에 의해 형성됨)을 포함하며, 이는 무기산, 예를 들어, 염산 또는 인산, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등에 의해 형성된다. 유리 카복실기에 의해 형성되는 염은 또한 무기 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘 또는 수산화철 및 유기 염기, 예컨대 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유래될 수 있다. 제형화 시, 용액은 투약 제형에 적합한 방식으로 그리고 치료적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 제형은 다양한 투약 형태, 예컨대 주사 가능한 용액, 약물-방출 캡슐 등으로 용이하게 투여된다.

[0188] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "담체"는 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 비허를, 코팅제, 희석제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제를 포함한다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 배지 및 제제의 사용은 당업계에 잘 공지되어 있다. 임의의 통상적인 배지 또는 제제가 활성 성분에 적합하지 않은 한, 치료적 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 보충적 활성 성분은 또한 조성물 내로 혼입될 수 있다.

[0189] 어구 "약제학적으로-허용 가능한"은 인간에게 투여될 때 알레르기 또는 유사한 뜻밖의 반응을 생성하지 않는 분자 독립체 및 조성물을 지칭한다. 활성 성분으로서 단백질을 함유하는 수성 조성물의 제조는 당업계에서 잘 이해된다. 전형적으로, 이러한 조성물은 주사용으로서, 액체 용액 또는 혼탁액으로서 제조되며; 주사 전에 액체 중에서, 용액에 또는 혼탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다. 제제는 또한 유화될 수 있다.

[0190] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 비강내 스프레이, 흡입 및/또는 다른 에어로졸 전달 비허클에 의해 전달될 수 있다. 비강 에어로졸 스프레이를 통해 폐에 직접적으로 유전자, 폴리뉴클레오티드 및 웹타이드 조성물을 전달하기 위한 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제5,756,353호 및 미국 특허 제5,804,212호(각각 그의 전문이 본 명세서에 참고로 구체적으로 포함됨)에 기재되어 있다. 마찬가지로, 비강내 마이크로입자 수지(Takenaga et al., 1998) 및 라이소포스파티딜-글리세롤 화합물(미국 특허 제5,725,871호, 그의 전문이 본 명세서에 참고로 구체적으로 포함됨)을 이용하는 약물의 전달은 또한 약제학적 분야에 잘 공지되어 있다. 마찬가지로, 폴리테트라플루오로에틸렌 지지 기질 형태로 경첩막 약물 전달은 미국 특허 제 5,780,045호(그의 전문이 본 명세서에 참고로 구체적으로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0191] 특정 실시형태에서, 전달은 적합한 숙주 세포 내로 본 개시내용의 조성물의 도입을 위해 리포좀, 나노캡슐, 마이크로입자, 마이크로스피어, 지질 입자, 소수포의 사용에 의해 일어날 수 있다. 특히, 본 개시내용의 조성물은 지질 입자, 리포좀, 소수포, 나노구체, 나노입자 등에 캡슐화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 전달 비허클의 제형 및 용도는 공지된 그리고 통상적인 기법을 이용하여 수행될 수 있다.

사용 방법

[0193] 본 발명자들은 특정 마이코박테리아 항원이 강한 중추 기억 T 세포 반응을 유발할 수 있다는 것과, 특정 마이코박테리아 항원이 강한 효과기 기억 T 세포 반응을 유발할 수 있다는 것을 발견하였다. 이러한 이중 작용성은 2차 TB 또는 1차 또는 2차 NTM 감염에 대한 예방적 또는 치료적 조성물 둘 다의 효능을 개선시킴에 있어서 엄청나게 유리할 수 있는 단일 조성물 중에 함유한 T 세포 표현형을 가진다. 따라서, 본 명세서에서 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드가 제공되며, 1종의 마이코박테리아 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 마이코박테리아 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다. 예시적인 융합 폴리펩타이드는 표 2에 제공한다.

[0194] 강한 중추 기억 T 세포 활성체 반응은 대상체의 FDS가 단일 면역화 후 300일 이내에 약 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 0.125, 0.1 또는 심지어 약 0.0625일 때 유발된다.

[0195] 강한 효과기 기억 T 세포 활성체 반응은 대상체의 FDS가 1회 이상의 면역화 후 약 3.0, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16 또는 심지어 약 32 이상일 때 유발된다.

- [0196] 융합 폴리펩타이드에 대한 몇몇 용도(및 융합 폴리펩타이드를 포함하는 조성물, 예를 들어, 약제학적 조성물)는 본 명세서에 제공된다.
- [0197] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 강한 마이코박테리아 증후 기억 T 세포 반응 및 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 반응을 활성화시키는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다.
- [0198] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 2차 결핵 감염(예를 들어, 잠복성 *Mtb* 감염의 재활성화)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 잠복성 *Mtb* 감염의 재활성화를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 재활성화를 겪고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 재활성화의 제3, 제4 또는 심지어 제5의 경우를 겪고 있다.
- [0199] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 2차 결핵 감염을 방지하는(예를 들어, 잠복성 *Mtb* 감염의 재활성화 방지) 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 잠복성 *Mtb* 감염의 재활성화를 방지하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 재활성화를 겪고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 재활성화의 제3, 제4 또는 심지어 제5의 경우를 겪고 있다.
- [0200] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 2차 결핵 감염(예를 들어, *Mtb*에 의한 제2 감염)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 *Mtb*에 의한 제2 감염을 예방하기 위한 것이되, 제1 감염은 상이한 균주(상이한 임상 단리물)의 *Mtb*에 의한다. 일부 실시형태에서, 제2 감염은 다제약물 내성(MDR) *Mtb* 균주에 의한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다.
- [0201] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 2차 결핵 감염을 예방하는(*Mtb*에 의한 제2 감염을 예방하는) 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 *Mtb*에 의한 제2 감염을 예방하기 위한 것이되, 제1 감염은 상이한 균주(상이한 임상적 단리물)의 *Mtb*에 의하였다. 일부 실시형태에서, 제2 감염은 다제 내성(MDR) *Mtb* 균주에 의한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다.
- [0202] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비결핵 마이코박테륨(NTM) 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다. 임의의 이들 실시형태에서, NTM 감염은 NTM 감염의 1차 사례 또는 NTM 감염의 제2 사례(예를 들어, 2차 감염)일 수 있다. NTM은, 예를 들어, 마이코박테륨 보비스, 마이코박테륨 아프리카눔, BCG, 마이코박테륨 아비움, 마이코박테륨 인트라셀룰라, 마이코박테륨 셀라툼, 마이코박테륨 게나벤스, 마이코박테륨 하에모필룸, 마이코박테륨 칸사시, 마이코박테륨 올세란스, 마이코박테륨 마리눔(*M. Marinum*), 마이코박테륨 카니텔리(*M. canitelli*), 마이코박테륨 압세서스, 마이코박테륨 리란디(*M. Iilandii*), 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에, 마이코박테륨 포르투이툼 및 마이코박테륨 스크로풀라세움 종을 포함하는, NTM 종 중 임의의 하나일 수 있다. 융합 폴리펩타이드는, 예를 들어, ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 융합 폴리펩타이드를 포함하는, 본 명세서에 기재된 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나일 수 있다. 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, 또는 ID97 또는 ID91일 수 있다.
- [0203] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비결핵 마이코박테륨(NTM) 감염을 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다. 임의의 이들 실시형태에서, NTM 감염은 NTM 감염의 1차 사례 또는 NTM 감염의 제2 사례(예를 들어, 2차 감염)일 수 있다. NTM은, 예를 들어, 마이코박테륨 보비스, 마이코박테ียม 아프리

카눔, BCG, 마이코박테륨 아비움, 마이코박테륨 인트라셀룰라, 마이코박테륨 셀라툼, 마이코박테륨 게나벤스, 마이코박테륨 하에모필룸, 마이코박테륨 칸사시, 마이코박테륨 울세란스, 마이코박테륨 마리눔, 마이코박테륨 카니텔리, 마이코박테륨 암세서스, 마이코박테륨 리란디, 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에, 마이코박테륨 포르투이툼, 및 마이코박테륨 스크로풀라세움 종을 포함하는, NTM 종 중 임의의 하나일 수 있다. 융합 폴리펩타이드는, 예를 들어, ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 융합 폴리펩타이드를 포함하는, 본 명세서에 기재된 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나일 수 있다. 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, 또는 ID97 또는 ID91일 수 있다.

[0204] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 *Mtb* 또는 NTM에 의한 감염에 의해 야기되는 폐 감염을 치료하거나 또는 예방하는 방법이 제공되며, 폐질환은 1차 NTM 감염, 2차 NTM 감염, 또는 잠복성 NTM 감염의 재활성화의 결과이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 TB 감염에 대해 이전에 치료되었고, 치료 시 활동성 질환(예를 들어, TB 또는 NTM 질환)을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 NTM 감염에 대해 이전에 치료되었고, 치료 시 활동성 질환(예를 들어, TB 또는 NTM 질환)을 갖지 않는다. NTM은, 예를 들어, 마이코박테륨 보비스, 마이코박테륨 아프리카눔, BCG, 마이코박테륨 아비움, 마이코박테륨 인트라셀룰라, 마이코박테륨 셀라툼, 마이코박테륨 게나벤스, 마이코박테륨 하에모필룸, 마이코박테륨 칸사시, 마이코박테륨 울세란스, 마이코박테륨 마리눔, 마이코박테륨 카니텔리, 마이코박테륨 암세서스, 마이코박테륨 리란디, 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에, 마이코박테륨 포르투이툼 및 마이코박테륨 스크로풀라세움 종을 포함하는, NTM 종 중 임의의 하나일 수 있다.

[0205] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 활동성 질환(예를 들어, 활동성 폐 감염)의 정후 또는 증상을 감소시키는 방법이 제공된다. 활동성 질환은 2차 *Mtb* 또는 NTM 감염과 관련될 수 있다. 활동성 질환은 NTM 감염과 관련될 수 있다. 활동성 질환은 TB이고, 2차 *Mtb* 감염과 관련될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀸티페론 음성이다.

[0206] 일부 실시형태에서, 유효량의 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나, 또는 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 화학치료제의 투여 전에, 동시에 또는 후에 투여된다.

키트 및 제조 물품

[0208] 또한 특정 실시형태에서, 하나 이상의 용기에 제공될 수 있는, 예를 들어, 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드, *Mtb* 항원, NTM 항원, 및 약제학적 조성물; 본 명세서에 제공된 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, *Mtb* 항원 및 NTM 항원; 및 본 명세서에 제공된 면역원성 애주번트를 포함하는 키트가 상정된다. 일부 실시형태에서, 조성물의 모든 성분은 단일 용기에서 함께 제공되지만, 본 실시형태는 이렇게 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 또한, 예를 들어, 면역원성 애주번트가 융합 폴리펩타이드 조성물 성분과 별개이고, 이와 접촉하지 않는, 2개 이상의 용기를 상정한다.

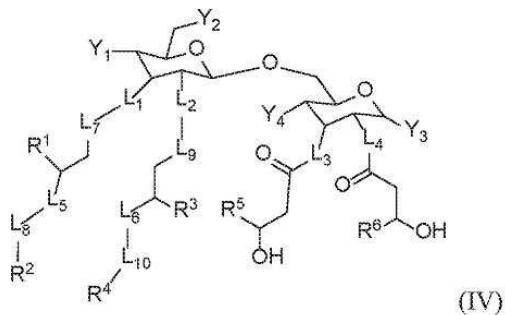
[0209] 본 발명은 키트는 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 설명서 또는 바이알 내에 수용된 물질을 혼합하기 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이알 내 물질은 견조 또는 동결견조된다. 일부 실시형태에서, 바이알 내 물질은 액체이다.

[0210] 이러한 키트 실시형태에 따른 용기는 임의의 적합한 용기, 그릇, 바이알, 앰플, 관, 컵, 상자, 병, 플라스크, 단지, 접시, 단일-웰 또는 다중-웰 장치의 웰, 저장소, 탱크 등 또는 본 명세서에 개시된 조성물이 위치되고/되거나 저장되고/되거나 수송되고, 내용물을 제거하기 위해 접근되는 다른 장치일 수 있다. 전형적으로, 이러한 용기는 의도된 용도에 적합한 물질로 이루어지고, 수용된 내용물의 회수는 용이하게 달성될 수 있다. 이러한 용기의 비제한적 예는 고무 마개를 갖는 것 또는 바늘 및 주사기를 이용하는 내용물의 회수에 적합한 다른 수단을 포함하는, 유리 및/또는 플라스틱 밀봉 또는 재밀봉 가능한 관 및 앰플을 포함한다. 이러한 용기는, 예를 들어, 용기로부터 물질의 효율적인 회수를 허용하고/하거나, 예를 들어 자외선팽 또는 극한의 온도와 같은 분해 조건으로부터 또는 미생물 오염물질을 포함하는 원치않는 오염물질의 도입으로부터 물질을 보호하는 물질로 이루어지거나 또는 이들로 코팅될 수 있는 유리 또는 화학적으로 적합한 플라스틱 또는 수지로 이루어질 수 있다. 상기 용기는 바람직하게는 멸균성이거나 또는 멸균 가능하고, 임의의 담체, 부형제, 용매, 비허를 등과 양립 가능할 수 있는 물질로 이루어지며, 예컨대 본 명세서에 기재된 융합 폴리펩타이드, 항원 및 약제학적 조성물을 혼탁시키거나 또는 용해시키기 위해 사용될 수 있다.

[0211] TLR4 작용제

본 명세서에서 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있는 TLR4 작용제(톨-유사 수용체 4 작용제)가 제공된다. TLR4 작용제는 글루코파라노실 지질 애주번트(GLA), 예컨대 미국 특허 공개 제2007/021017호, 제2009/045033호, 제2010/037466호 및 제2010/0310602호에 기재된 것을 포함할 수 있으며, 이의 내용은 그의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

예를 들어, TLR4 작용제는 하기 화학식 (IV)의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는 합성 GLA 애주번트일 수 있다:



[0214]

식 중:

[0215] L₁, L₂, L₃, L₄, L₅ 및 L₆은 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 -O-, -NH- 또는 -(CH₂)_n-이며;

[0216] L₇, L₈, L₉ 및 L₁₀은 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 없거나 또는 -C(=O)-O-이고;

[0217] Y₁은 산 작용기이며;

[0218] Y₂ 및 Y₃은 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 -OH, -SH, 또는 산 작용기이고;

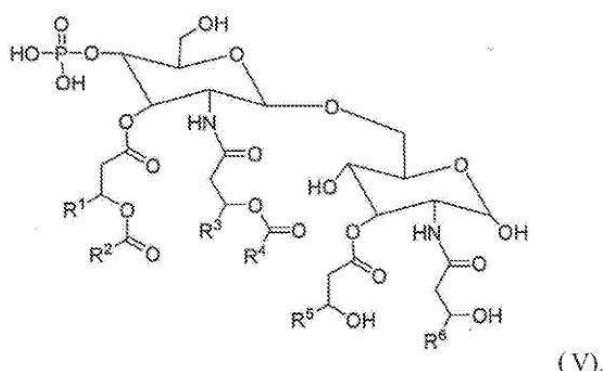
[0219] Y₄는 -OH 또는 -SH이며;

[0220] R₁, R₃, R₅ 및 R₆은 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 C₈₋₁₃ 알킬이고; 그리고

[0221] R₂ 및 R₄는 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 C₆₋₁₁ 알킬이다.

[0222] 합성 GLA 구조의 일부 실시형태에서, R¹, R³, R⁵ 및 R⁶은 C₁₀ 알킬이고; 그리고 R² 및 R⁴는 C₈ 알킬이다. 특정 실시형태에서, R¹, R³, R⁵ 및 R⁶은 C₁₁ 알킬이고; 그리고 R² 및 R⁴는 C₉ 알킬이다.

[0223] 예를 들어, 특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 화학식 (V)의 구조를 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



[0224]

[0225] 구체적 실시형태에서, R¹, R³, R⁵ 및 R⁶은 C_{11-C₂₀} 알킬이고; 그리고 R² 및 R⁴는 C_{12-C₂₀} 알킬이다.

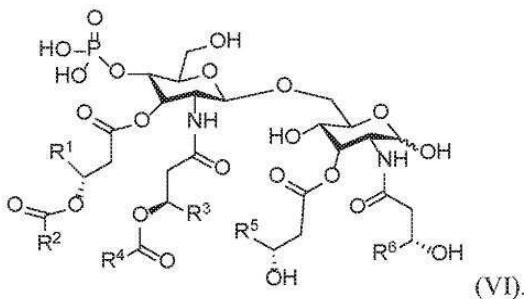
[0226] 다른 구체적 실시형태에서, GLA는 상기 제시한 식을 가지며, R¹, R³, R⁵ 및 R⁶은 C₁₁ 알킬이고; 그리고 R² 및 R⁴는

C_{13} 알킬이다.

- [0228] 다른 구체적 실시형태에서, GLA는 상기 제시한 식을 가지며, R^1 , R^3 , R^5 및 R^6 은 C_{10} 알킬이고; 그리고 R^2 및 R^4 는 C_8 알킬이다.

- [0229] 다른 구체적 실시형태에서, GLA는 상기 제시한 식을 가지며, R^1 , R^3 , R^5 및 R^6 은 C_{11} - C_{20} 알킬이고; 그리고 R^2 및 R^4 는 C_9 - C_{20} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^6 은 C_{11} 알킬이고; 그리고 R^2 및 R^4 는 C_9 알킬이다.

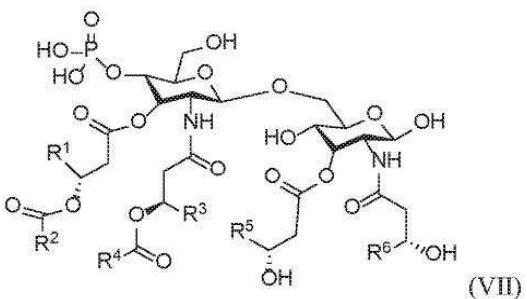
- [0230] 특정 실시 형태에서, TLR4 작용제는 하기 화학식 (VI)을 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



- [0231]

- [0232] 상기 GLA 구조의 특정 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^6 은 C_{11} - C_{20} 알킬이고; 그리고 R^2 및 R^4 는 C_9 - C_{20} 알킬이다.
 특정 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^6 은 C_{11} 알킬이고; 그리고 R^2 및 R^4 는 C_9 알킬이다.

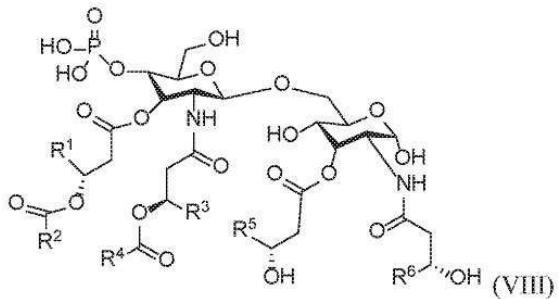
- [0233] 특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 화학식 (VII)의 구조를 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



- [0234]

- [0235] 상기 GLA 구조의 특정 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^6 은 C_{11} - C_{20} 알킬이고; 그리고 R^2 및 R^4 는 C_9 - C_{20} 알킬이다.
 특정 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^6 은 C_{11} 알킬이고; 그리고 R^2 및 R^4 는 C_9 알킬이다.

- [0236] 특정 실시 형태에서, TLR4 작용제는 하기 화학식 (VIII)을 갖는 합성 GLA 아주번트이다:

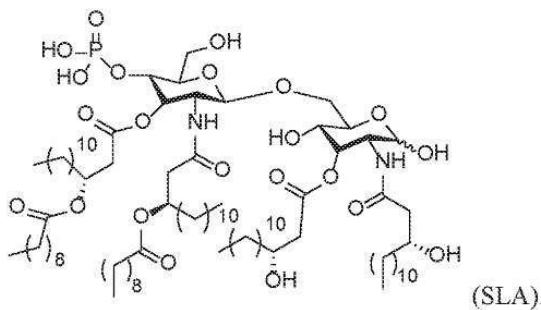


- [0237]

- [0238] 상기 GLA 구조의 특정 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^6 은 C_{11} - C_{20} 알킬이고; 그리고 R^2 및 R^4 는 C_9 - C_{20} 알킬이다.
 특정 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^6 은 C_{11} 알킬이며; 그리고 R^2 및 R^4 는 C_9 알킬이다.

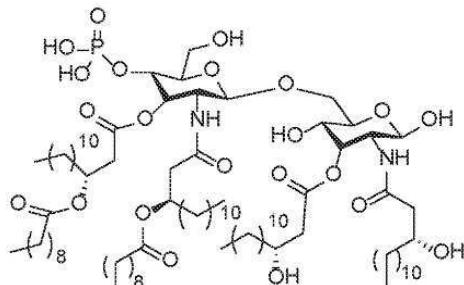
[0239]

특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 구조 (SLA)를 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



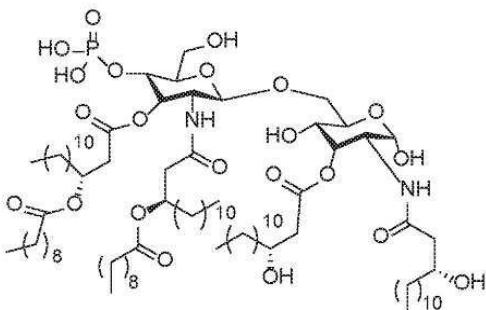
[0240]

특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 구조를 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



[0241]

특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 구조를 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



[0242]

다른 실시형태에서, TLR4 작용제는 약화된 지질 A 유도체(ALD)가 본 명세서에 기재된 조성을 혼입되어 있다. ALD는 분자가 지질 A의 유해 효과를 더 적게 또는 상이하게 나타내도록 변경되거나 또는 제작된 지질 A-유사 분자이다. 이를 유해 효과는 병아리 배아 50% 치사용량 분석(CELD₅₀)에서 평가되는 바와 같은 발열성, 국소 슈와츠만(Shwarzman) 반응성 및 독성을 포함한다. 본 개시내용에 따라 유용한 ALD는 모노포스포릴 지질 A(MLA) 및 3-탈아실화된 모노포스포릴 지질 A(3D-MLA)를 포함한다. MLA 및 3D-MLA는 공지되어 있으며, 본 명세서에서 상세하게 기재할 필요는 없다. 예를 들어 모노포스포릴 지질 A 및 그의 제조를 개시하는, 리비 이뮤노켐 리서치 인코포레이티드(Ribi ImmunoChem Research, Inc.)에 부여된 1984년 3월 13일자로 발행된 미국 특허 제4,436,727호 참조. 미국 특허 제4,912,094호 및 마이어스(Myers) 등의 재시험 인증 B1 미국 특허 제4,912,094호(또한 리비 이뮤노켐 리서치 인코포레이티드에 부여됨)는 3-탈아실화된 모노포스포릴 지질 A 및 그의 제조 방법을 구현한다. MLA 및 3D-MLA에 대한 각각의 이를 특허의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0243]

상기 TLR4 작용제 화합물에서, 분자 내 작용기에 따라 전반적인 변화가 결정될 수 있다. 예를 들어, 인산염기는 인산염기의 이온화 상태에 따라서 음으로 하전되거나 또는 중성일 수 있다.

[0244]

TLR4 작용제는 당업계에 공지된 방법을 이용하여, 예를 들어, 수성 나노현탁액, 수중유 에멀전, 리포좀 및 명반-흡착 제형으로서 제형화될 수 있다. (예를 들어, 문헌[Misquith et al., Colloids Surf B Biointerfaces. 2014 Jan 1; 113]에서 GLA-AF, GLA-SE, GLA-LS 및 GLA-명반 참조).

[0245]

본 명세서에서 단독으로 또는 본 명세서에 기재된 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나와의 조합으로 대상체에게 유효량의 TLR4 작용제(즉, 본 명세서에 기재된 임의의 TLR 작용제)를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비

결핵 마이코박테륨(NTM) 감염을 예방하거나 또는 치료하는 방법이 제공된다. 대상체는 퀸티페론 양성 또는 음성일 수 있다. 임의의 이들 실시형태에서, NTM 감염은 NTM 감염의 1차 사례 또는 NTM 감염의 제2 사례(예를 들어, 2차 감염)일 수 있다. NTM은, 예를 들어, 마이코박테륨 보비스, 마이코박테륨 아프리카눔, BCG, 마이코박테륨 아비움, 마이코박테륨 인트라셀룰라, 마이코박테륨 셀라툼, 마이코박테륨 게나벤스, 마이코박테륨 하에모필룸, 마이코박테륨 칸사시, 마이코박테륨 울세란스, 마이코박테륨 마리눔, 마이코박테륨 카니텔리, 마이코박테륨 압세서스, 마이코박테륨 리란디, 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에, 마이코박테륨 포르투이툼, 및 마이코박테륨 스크로풀라세움 종을 포함하는, NTM 종 중 임의의 하나일 수 있다. 융합 폴리펩타이드는, 예를 들어, ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 융합 폴리펩타이드를 포함하는, 본 명세서에 기재된 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나일 수 있다. 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, 또는 ID97 또는 ID91일 수 있다. 예시적 실시형태에서, TLR은 화학식 (IV)의 구조를 갖는 SLA 또는 GLA이며, R¹, R³, R⁵ 및 R⁶은 C₁₁ 알킬이고; 그리고 R² 및 R⁴는 C₁₃ 알킬이다.

[0249]

또한 대상체의 세포를 (i) TLR 4 작용제(즉, 본 명세서에 기재된 임의의 TLR4 작용제), (ii) 본 명세서에 기재된 임의의 융합 폴리펩타이드 또는 (iii) 이들의 조합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 대상체에서 NTM 박테리아 부담을 감소시키는 방법이 제공된다. 대상체의 세포는 대상체에 있을 수 있고, 접촉시키는 단계는 TRL4 작용제 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 융합 폴리펩타이드를 대상체에게 투여하는 것을 통한다. NTM은, 예를 들어, 마이코박테륨 보비스, 마이코박테륨 아프리카눔, BCG, 마이코박테륨 아비움, 마이코박테륨 인트라셀룰라, 마이코박테륨 셀라툼, 마이코박테륨 게나벤스, 마이코박테륨 하에모필룸, 마이코박테륨 칸사시, 마이코박테륨 울세란스, 마이코박테륨 마리눔, 마이코박테륨 카니텔리, 마이코박테륨 압세서스, 마이코박테륨 리란디, 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에, 마이코박테륨 포르투이툼, 및 마이코박테륨 스크로풀라세움 종을 포함하는, NTM 종 중 임의의 하나일 수 있다. 융합 폴리펩타이드는, 예를 들어, ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, ID97 또는 ID91에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 융합 폴리펩타이드를 포함하는, 본 명세서에 기재된 융합 폴리펩타이드 중 임의의 하나일 수 있다. 융합 폴리펩타이드는 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, 또는 ID97 또는 ID91일 수 있다. 예시적 실시형태에서, TLR은 화학식 (IV)의 구조를 갖는 SLA 또는 GLA이며, R¹, R³, R⁵ 및 R⁶은 C₁₁ 알킬이고; 그리고 R² 및 R⁴는 C₁₃ 알킬이다.

[0250]

또한 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 TLR4 작용제(예를 들어, 제형화된 GLA)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되며, 예를 들어, 항원, 추가적인 TLR 작용제, 및 공동애주번트로부터 선택되는 본 명세서에 제공된 바와 같은 1가지 이상의 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0251]

또한, 예를 들어 ID93-1, ID93-2, ID83-1, ID83-2, 또는 ID97 또는 ID91를 포함하는 본 명세서에 기재된 임의의 융합 폴리펩타이드와 조합하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 TLR4 작용제(예를 들어, 제형화된 GLA)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0252]

질환의 치료를 위해 대상체에게 GLA를 포함하는 TLR4 작용제를 투여하는 일반적 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 대상체에서 NTM의 치료를 위한 그리고 대상체에서 박테리아 부담을 감소시키기 위한 최적화된 제형을 결정하기 위해 본 명세서에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 약 0.001μg/kg 내지 약 100mg/kg 체중은 전형적으로 진피내, 피하, 근육내 또는 정맥내 경로에 의해, 또는 다른 경로에 의해 일반적으로 투여될 것이다. 더 구체적인 실시형태에서, 투약량은 약 0.001μg/kg 내지 약 1mg/kg이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투약량은 약 0.001 내지 약 50μg/kg이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투약량은 약 0.001 내지 약 15μg/kg이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투여되는 GLA의 양은 약 0.01μg/용량 내지 약 5mg/용량이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투여되는 GLA의 양은 약 0.1μg/용량 내지 약 1mg/용량이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투여되는 GLA의 양은 약 0.1μg/용량 내지 약 100μg/용량이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투여되는 GLA는 약 0.1μg/용량 내지 약 10μg/용량이다.

[0253]

투여 수 및 빈도는 숙주 반응에 의존할 것임은 당업자에게 분명할 것이다. 치료적 용도를 위한 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적 분야에 잘 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)]에 기재되어 있다. 예를 들어, 생리적 pH에서 멸균 식염수 및 인산염 완충 식염수가 사용될 수 있다. 보존제, 안정제, 염료 및 심지어 향미제가 약제학적 조성물 중에 제공될 수 있다. 약제학적 조성물은 조성물이 환자에게 투여되도록 허용하는 당업계에 공지된 임의의 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 환자에게 조성물의 투여 시 그 안에 함유된 활성 성분이 생체 이용 가능하게 되도록 허용하기 위해 제형화된다.

[0254] 다음의 실시예는 예시로 제공되며, 제한하지 않는다.

실시예

[0256] 실시예에서 사용하는 GLA는 화학식 (IV)의 구조를 갖되, R¹, R³, R⁵ 및 R⁶은 C₁₁ 알킬이고; 그리고 R² 및 R⁴는 C₁₃ 알킬이다.

실시예 1: ID93-2 발현 벡터의 구성

[0258] ID93-2의 연구 로트의 정제를 위해 이용한 N-말단의 6xHis-태그를 생성하는 클로닝 전략을 이용하여 선택된 *Mtb* 항원을 *Mtb HRv37* 게놈 DNA로부터 pET-28a 벡터(인비트로젠(Invitrogen)) 내로 개개로 클로닝시켰다(Bertholet et al., 2008; Identification of human T cell antigens for the development of vaccines against Mycobacterium tuberculosis). 방향성 클로닝을 허용하기 위한 적절한 제한 부위를 도입하기 위해 클로닝 프라이머를 설계하였다. 4개 항원을 증폭시키기 위해 사용되는 프라이머 서열을 표 5에 열거한다.

표 5

ID93-2 성분 항원에 대한 클로닝 프라이머

#	프라이머 명칭	프라이머 서열
1	5': Rv1813mat-5NdeI-KpnI	CAATTACATATGGGTACCCATCTGCCAACGGTTGATG (SEQ ID NO: 61)
2	3': Rv1813mat-3SacIgo	CAATTAGAGCTCGTGCACGCCAGTTGACGAT (SEQ ID NO: 62)
3	5': Rv3620-5SacI	CAATTAGAGCTCATGACCTCGCGTTTATGACG (SEQ ID NO: 63)
4	3': Rv3620-3SalIgo	CAATTAGTCGACGCTGCTGAGGATCTGCTGGGA (SEQ ID NO: 64)
5	5': Rv2608-5SalI	CAATTAGTCGACATGAATTGCCGTTTGCCG (SEQ ID NO: 65)
6	3': Rv2608-3SacI-HindIII	CAATTAAAGCTTTAAGTACTGAAAAGTCGGGGTAGCGCCGG (SEQ ID NO: 66)
7	5': Rv3619-5NdeI	CAATTACATATGACCATCAACTATCAATT (SEQ ID NO: 67)
8	3': Rv3619-3KpnI	CAATTAGGTACCGGCCAGCTGGAGCCGACGGC (SEQ ID NO: 68)

[0259]

[0260] 임상 생산을 위해, 임의의 아미노산 태그를 첨가하는 일 없이 발현을 위해 설계된 전략을 이용하여 ID93-2의 전체 서열을 pET-29a 벡터 내로 서브클로닝시켰다. 표준 문자 생물학 기법을 이용하여, ID93-2/pET-29a 발현 벡터를 다음과 같이 작제하였다. Rv1813을 *HRv37* 게놈 DNA로부터 PCD 증폭시키고, NdeI/SacI를 이용하여 분해시키고 나서, 그리고 빈 pET-28a 벡터에 결찰시켜 pET-28a/Rv1813 작제물을 생성하였다. 다음에, Rv3620을 *HRv37* 게놈 DNA로부터 PCR 증폭시키고 나서, SacI/SalI를 이용하여 분해시키고, pET-28a/Rv1813 작제물에 결찰시켜 pET-28a/Rv1813/Rv3620 작제물을 생성하였다. Rv2608을 *HRv37* 게놈 DNA로부터 PCR 증폭시키고 나서, SalI/HindIII로 분해시키고, pET-28a/Rv1813/Rv3620 작제물에 결찰시켜 pET-28a/Rv1813/Rv3620/Rv2608 작제물을 생성하였다. Rv3619를 *HRv37* 게놈 DNA로부터 PCR 증폭시키고 나서, NdeI/KpnI로 분해하고, pET-28a/Rv1813/Rv3620/Rv2608 작제물에 결찰시켜 pET-28a/Rv1813/Rv3620/Rv2608/Rv3619 작제물을 생성하였다. 얻어진 4-항원 융합 작제물(ID93-2)을 NdeI/HindIII로 분해하고 나서, ID93-2 서열을 아이소프로필-β-D-티오갈락토파라노사이드(IPTG)-유도성 pET-29a 발현 벡터 내로 클로닝시켰다. pET-29a 벡터는 T7 프로모터를 가지며, 카나마이신 내성을 부여한다. 서열분석 및 제한 단편 분석에 의해 ID93-2 발현 작제물을 확인하였다. ID93-2/pET-29a 발현 벡터를 에스케리키아 콜라이(이콜라이) HMS174 세포로 형질전환시키고 나서, 마스터 세포 은행(Master Cell Bank: MCB)을 제조하였다.

[0261] ID93-2를 당업계에 공지된 방법에 따라 표준 발효에 의해 생성하였다. 세포 배양물을 채취하고 나서 펠릿화한다. 세포 펠릿을 용해 완충제(25mM Tris, 5mM EDTA, pH 8.0)에서 재현탁시키고, M-110Y 마이크로플루다이저(Microfluidizer)(등록상표)를 사용하여 세포를 봉괴시켰다. 세포를 15,000 내지 18,000 psi의 압력에서 마이크로플루다이저를 2회 통과시킨다. 혼탁액을 16,000 g에서 2시간 동안 원심분리시킨다. 이를 조건 하에서, ID93-2 단백질을 함유하는 봉입체(inclusion body: IB)를 펠릿화한 한편, 세포 파편은 상청액 중에 남아있다.

음이온 교환 칼럼 상에서 결합에 의해 칼럼 크로마토그래피에 의해 ID93-2 단백질을 정제하고, DEAE 용리 완충제를 이용하여 용리시킨다. DEAE 세파로스 FF 용리액을 다른 평형상태 음이온 교환 칼럼 Q 세파로스 FF 음이온 교환 칼럼 상에 장입시킨다. 단백질을 함유하는 통과액을 단일 용기에서 수집한다. 5% 글리세롤을 황산암모늄을 Q 세파로스 FF 통과액(ID93 단백질을 함유)에 첨가하고 나서, 1시간 동안 인큐베이션시킨다. 글리세롤을 함유하는 단백질 풀을 평형상태 소수성 상호작용 크로마토그래피 칼럼 상에 장입하고 나서, 칼럼을 페닐 세파로스 HP에 대해 용리 완충제로 용리시킨다. β -мер캅토-에탄올을 5mM의 최종 농도로 용리풀에 첨가하고 나서, 단백질 샘플을 감소시키기 위해 30분 동안 인큐베이션시키고, 풀을 20mM 트리스 pH 8.0으로 정용여과시키고 나서, 단백질 농도를 0.5mg/ml로 조절하고 나서, 0.22 μ m 필터막으로 멸균여과시키고, 65°C 미만에서 저장하였다.

[0262] 실시예 2: ID93-2 + GLA-SE가 BCG 백신접종되고 성인의 80%가 마이코박테륨 투베르콜로시스로 잠복성 감염된 TB 유해 지역에서 살고 있는 성인에 투여 시 면역원성인지 여부를 평가하기 위한 ID93-2 GLA-SE의 임상시험

BCG는 인간에서의 사용을 위해 현재 허가된 유일한 TB 백신이며, 신생아 및 어린이에서 중증의 파종성 질환을 방지하는 데 효과적인 것으로 나타나지만, 성인에서의 폐 TB에 대한 보호는 하지 못한다(Andersen P, Doherty TM. The success and failure of BCG - implications for a novel tuberculosis vaccine. Nat Rev Microbiol 2005; 3:656-662). 인간 시험에서 BCG 백신접종에 의해 가변적 효능이 나타났지만, BCG는 가까운 미래에 대체될 가능성이 없으며, 모든 다른 실험 백신이 비교되는 기준 표준이다. 미국을 포함하는 TB의 발생률이 더 낮은 다수의 국가는 채택하지 않거나 또는 일상적인 BCG 백신접종으로부터 회수되어, 항생제를 이용하여 TB를 선별하고 치료하는 것을 선호한다.

[0264] 임상 시험

ID93-2 조성물의 2회 투약 수준에 따라 1b 상, 무작위, 이중맹검, 위약-제어, 용량 상승 평가 시행을 수행하였고, 코호트 1, 2 및 3(각각 10 μ g, 2 μ g, 및 10 μ g)을 제0일, 제28일 및 제112일에 2 μ g GLA-SE 애주번트와 조합하여 근육내로(IM) 투여하였다. 코호트 4는 제0일에 5 μ g GLA-SE 애주번트 용량과 조합한 10 μ g ID93-2 조성물에 의해 면역화시켰다. 이전의 BCG 백신접종을 이용하여 66명의 HIV-음성, 건강한 남아프리카 대상체에서 이 연구를 수행하였다. 남아프리카 대상체를 면역화시키기 위해 사용한 BCG 백신은 ID93-2 단백질에서 발견되는 항원 성분 RV 3619 및 RV 3620이 없었다. QFT-(코호트 1 내지 4)(마이코박테륨 투베르콜로시스로 잠복성 감염되지 않은 대상체의 징후로서 QFT 음성) 대상체와 QFT+ 양성 코호트 2, 3, 4 참여자를 둘 다 연구에 등록하였다.

[0266] 대상체를 제0일, 제28일 및 제112일에 ID93-2 + GLA-SE 또는 식염수 위약을 받기 위해 3:1 비(코호트 1) 또는 5:1 비(코호트 2 내지 4)로 위약 또는 처리군에 무작위화하였다.

[0267] 혈액 표본 상에서 수행될 면역원성 분석의 요약을 표 6에 나타낸다.

표 6

수행한 면역학 분석의 요약		
샘플 유형	분석	연구일
1차 면역학: 말초혈액 단핵구 세포(PBMC)	유세포 분석, 세포내 사이토카인 염색 (ICS)	제0일, 제14일, 제42일, 제112일, 제126일, 제196일, 제294일
연구 면역학 세포(PBMC)	IFN- γ ELISPOT	제0일, 제14일, 제42일, 제112일, 제126일, 제196일, 제294일
연구 면역학 전혈	전혈 ICS	제0일, 제14일, 제42일, 제112일, 제126일, 제196일, 제294일
연구 면역학 혈청	항원-특이적 IgG	제0일, 제126일, 294일
연구 면역학 혈청	자가면역 항체(ELISA)	제0일, 제294일
RNA 추출을 위한 연구 면역학 전혈	마이크로어레이 전사 프로파일링 또는 RNA 서열분석	제0일, 제1일, 제3일, 제7일, 제126일

[0269] 대상체 샘플의 분석을 위한 면역학적 방법

[0270] 단기간 전혈 자극 및 동결보존 방법. Rv1813(a 또는 b), Rv2608(a 또는 b), Rv3619, 또는 Rv3620의 1 μ g/ml/펩타이드 풀을 이용하는 사혈의 75분의 내에 각각의 연구 대상체로부터의 1ml의 신선한 전혈을 자극하였다. 각각의 참여자 및 시점에 대해, 양성 대조군으로서 5 μ g/ml PHA를 사용하였고, 음성 대조군으로서 비자극 관을 사용하였다. 공-자극 항체 항-CD28 및 항-CD49d(BD 바이오사이언시즈(BD Biosciences), 1 μ g/ml)를 모든 분석 조건

에 포함시켰다. 전혈을 37°C에서 12시간 동안 인큐베이션시키고, 마지막 5시간의 인큐베이션을 위해 브레펠딘-A(Brefeldin-A)(시그마(Sigma), 10 μ g/ml)를 첨가하였다. 이어서, EDTA(시그마, 2 μ M)를 이용하여 혈액을 채취하고 나서, 적혈구를 용해시키고, FACS 용리 용액(BD 바이오사이언시즈)으로 고정시켰다. 백혈구를 펠릿화시키고 나서, 40% 소 태아 혈청(하이클론(HyClone)) 중에서 10% DMSO(시그마)로 냉동보존시켰다.

[0271] 세포내 사이토카인 염색(ICS) 방법.

[0272] 세포내 사이토카인 염색(ICS)은 항원성 자극에 반응하는 세포의 소포체 내에서 사이토카인의 발현 및 축적을 검출하는 널리 사용되는 유세포분석이다. ICS는 복잡한 세포 집단, 예컨대 말초 혈액 내에서 단일 세포의 철저한 표현형 및 기능성 분석을 수행하기 위해 사이토카인 및 세포 마커에 결합하는 다양한 항체와 조합하여 사용될 수 있다. 이 연구에서, 본 발명자들은 결과의 덜 기술적인 분석 변화를 보장하기 위해, 후속 연구 기간의 완료 후 ICS 항체 염색에 대해 각각의 개체로부터 동결보존, 자극된 백혈구의 분석을 함께 끊었다. 이 연구에 대한 고정된 백혈구 세포의 이들 분석은 다음을 평가한 최적화 공정에 선행하였다: 최적의 항체 농도, 최적의 항체-형광색소 조합물, 최적의 광전자 증배관(photomultiplier tube: PMT) 전압, 형광 마이너스 원(fluorescence minus one: FMO) 제어, 및 최적의 개폐 전략. 4개의 레이저 및 18개의 검출기에 대해 구성된 BD LSR II 세포 시스템수기 상에서 염색 세포의 획득을 수행하였다.

[0273] 전혈로부터의 자극, 고정 및 냉동된 백혈구를 얇은 기간 동안 37°C에서 수욕에서 해동시켰다. 이어서, 해동 세포를 인산염 완충 식염수(PBS, BioWhittaker)를 함유하는 표지판에 옮기고 나서, Perm/Wash 용액(BD 바이오사이언시즈)를 이용하여 세척하고 침투시켰다. 이어서, 다음의 항-인간 항체: CD3-BV421 (UCHT1), CD4-BV786 (SK3), CD8-PerCP-Cy5.5 (SK1), CCR7-PE (150503), CD45RA-BV605 (HI100), CD14-BV650 (M5E2), CD16PE-CF594 (3G8), IFN- γ -AF700 (B27), IL-2-FITC (5344.111), IL-17-AF647 (SCPL1362)(BD 바이오사이언시즈) 및 TNF- α -PE-Cy7 (MAb11)(이바이오사이언스(eBioscience))를 이용하여 염색하였다.

[0274] 샘플을 염색하고, 획득하고 나서, 배취에서 분석하였다. 모든 ICS 분석 실험을 위해, 보상 제어(단일 염색 양성 및 음성 마우스 카파 보상 비드)를 포함시켰다. 획득 후 데이터 보상을 허용하기 위해 염색 및 획득 과정 동안 연구 샘플과 병행하여 이들 제어를 처리하였다.

[0275] 유동 데이터 분석을 위한 방법. BD LSRII 유세포분석기 상에서 샘플을 실행하고, 플로조(FlowJo) 소프트웨어(v.9.9, 트리스타(TreeStar))를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다. 사전 설계한 분석 주형에 데이터 파일을 업로드시켰다. 관심 대상의 결과를 얻기 위해 개개 게이트를 조절하여 사전에 정한 세포 집단만을 포함시켰다. 다음의 포함/제외 기준을 적용하여 최종 분석에 데이터가 포함되는지를 결정하였다:

[0276] 1. 음성(비)자극) 대조군은 연구일로부터 샘플의 각각의 세트에 대해 존재하고 해석 가능하여야 했다.

[0277] 2. CD4+ T 세포에 의한 PHA-유도(양성 대조군) 총 사이토카인 반응은 연구에서 모든 참여자의 음성(비)자극) 대조군의 CD4+ T 세포에 의한 총 사이토카인 반응의 중앙값 + 3회 중앙값 절대 편차(3MAD)보다 더 커야 했다.

[0278] 3. 각각의 샘플에 대해, CD4+ T 세포에서 PHA-유도 총 사이토카인 반응은 그의 음성 (비)자극) 대조군의 CD4+ T 세포에서 총 사이토카인 반응보다 더 커야 했다.

[0279] 데이터 분석 및 통계. PBMC를 이용하는 ICS 분석에서 T 세포 반응 백분율을 순서 통계량에 기반하여 중앙값 DMSO-차감 사이토카인/기능(CD107a, CD154, IFN- γ , 인터류킨 [IL]-2, IL-17A, IL-22, 또는 종양 피사 인자 [TNF], 단독으로 또는 임의의 조합으로[CD107a 단일 양성 사전을 제외]) 반응을 이용하는 치료 섭생, T 세포 유형(CD4+ 및 CD8+), 및 자극 항원(Rv1813(a 또는 b), Rv2608(a 또는 b), Rv3619, 및 Rv3620) 및 관련된 95% 신뢰 구간(CI)에 따라 요약하였다.

[0280] 또한 다음과 같이 ICS 반응을 분석하였다: SCHARP 방법으로서 본 명세서에서 지칭되는 백신 "취함"을 평가하기 위해 HIV/AIDS 연구 및 방지를 위한 통계 센터(Statistical Center for HIV/AIDS Research & Prevention: SCHARP)에 의해 개발된 잠정적 반응자 정의를 이용하여 결정한 각각의 치료 섭생에서 반응자의 수(백분율)를 T 세포 유형 및 자극 항원에 의해 요약하였다. 홀름(Holm) 방법에 의해 다중도에 대해 조절된 피셔 정확성 검증(Fisher's Exact test)을 이용하여, 반응자의 수(백분율)에 대한 치료 요법 사이의 쌍별 비교를 수행하였다. 각각의 참여자에 대한 반응자 상태를 결정하기 위한 SCHARP 방법은 이를 기능 중 하나 이상의 양성 조합이고, 기준 반응자 상태를 고려한 기능의 서브세트(IFN- γ TNF α , IL-2, 및/또는 CD154)에 대한 다중도-조절(홀름 방법) 피셔 정확성 검증에 기반하였다.

[0281] 중앙값 DMSO-차감 기능 반응을 방문 당 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 검정에 기반하여 치료 섭생을 거쳐서

비교하여 4개의 치료 섭생 중의 임의의 차이를 동정하였다. 상당한 차이가 동정된다면, 치료 섭생 사이의 쌍별 비교를 위한 윌콕슨-멘 휘트니(Wilcoxon-Mann Whitney) 검정을 수행하였다. 윌콕슨-멘 휘트니 p-값을 홀름 방법에 의한 다중도에 대해 조절하였다. 결과는 IFN- γ , TNF, IL-2 및/또는 CD154 중 하나 이상의 양성 조합에 대해; 그리고 CD154 단독에 대해 요약하였다.

[0282] IFN- γ ELISpot 분석에 의한 면역 반응의 평가는 4가지 항원성 웨타이드 풀(Rv1813, Rv2608, Rv3619 및 Rv3620) 중 하나를 이용하는 자극에 반응한 106 PBMC 당 IFN- γ 스팟 형성 단위(spot-forming unit: SFU)의 수에 기반하였다. 중앙값 및 95% CI(순서 통계량에 기반한 CI를 이용)를 사용하여 DMSO-차감 항원-특이적 결과를 제공하였다.

[0283] IFN- γ ELISpot 반응을 다음과 같이 분석하였다: SCHARP 방법을 이용하여 결정한 각각의 치료 섭생에서 반응자의 수(백분율)를 자극 항원에 의해 요약하였다. 반응자의 수(백분율)에 대한 치료 섭생간의 쌍별 비교를 홀름 방법에 의한 다중도에 대해 조절한 피셔 정확성 검증을 이용하여 수행하였다. 각각의 참가자에 대한 반응자 상태를 결정하기 위한 SCHARP 방법은 기준 반응자 상태를 고려하여 다중도-조절된(홀름-방법) 피셔의 정확성 검증에 기반하였다.

[0284] IgG 항체 ELISA 데이터를 95% CI를 이용하는 종말점 역가(log10)의 기하 평균 및 항-log로서 제시한 기준으로부터의 평균 배수 변화(주사후 방문 시 종말점 역가[log10] - 기준에서의 종말점 역가[log10] 결과)로서 제시하였다.

[0285] 특정 사이토카인-발현 T 세포의 유세포측정 분석을 Rv1813-, Rv2608-, Rv3619-, RV3620- 웨타이드 풀, 및 PHA 자극 샘플에서 사이토카인 발현 빈도로부터 음성 대조군, 즉, 공동자극 항체 단독과 함께 인큐베이션시킨 혈액 중의 사이토카인-발현 T 세포 빈도를 차감한 후에 보고하였다. 비교 분석이 2개 초과의 그룹 및 몇몇 시점을 수반하였지만, 본 발명자들은 크루스칼-왈리스(그룹 간) 또는 프리에드만(Friedman)(그룹 내) 검증 중 하나를 사용하였다. 이를 검증으로부터의 유의도를 나타낸다면, 본 발명자들은 맨-휘트니 U(그룹간) 또는 윌콕슨 매칭 쌍별 검증(그룹 내)에 의한 사후 검증을 수행하였다. 모든 통계학적 검증에서, 0.05 미만의 p-값을 유의한 것으로 고려하였다.

실시예 3: ID93-2 + GLA-SE 백신접종 후 QFT-와 QFT+ 참여자 둘 다에서 ID93-2-특이적 CD4 T 세포 반응의 다양한 기능성 분화 프로파일: 융합 단백질에서 강한 증추 기억과 강한 효과기 기억 T 세포 둘다

[0287] 도 1은 ID93의 각각의 개개 항원 성분에 특이적인 ID93-특이적 CD4+ T 세포(TH1 세포)의 %를 나타낸다. 이 연구에서, 상이한 용량의 ID93 또는 ID93 + GLA-SE를 제0일, 제28일, 및 제56일에 투여하였다. 각각의 주사 2주 후에 말초 혈액 단핵구를 수집하고 나서, ID93을 포함하는 항원 서브유닛(Rv2608(Rv2608-a 또는 Rv2608-b, 모든 실시예), Rv1813, Rv3619 또는 Rv3620)을 이용하여 자극하였다(도 1). ICS 분석 및 실시예 2에 열거한 바와 같은 시험 패널을 이용하여 임의의 Th1 사이토카인(TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-17)을 분비하는 능력에 대해 CD4+ T 세포를 분석한다. 데이터는 백신이 요망되는 Th1-유형 반응을 유발하는 면역원성이라는 것과 GLA-SE가 포함될 때 반응이 더 크다는 것을 나타낸다. 도 2의 데이터는 실시예 2에 기재한 바와 같이 수행한 ICS 분석에서 ID93-2 융합 풀리웨타이드의 각각의 항원성 성분에 대한 백신접종 후 면역 반응을 분석하였다. 다음의 마커 CD3, CD4, CD8, CCR7, CD45RA, CD14-, CD16 중 임의의 하나를 발현시키고, Th1 사이토카인(TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-17)에 대해 ICS에 의해 양성인 CD4+ T 세포%에 따른 적층 막대 그래프로서 데이터를 제공한다. 각각의 막대는 Rv1813-, Rv2608-, Rv3619- 또는 Rv3620-웨타이드를 함유하는 풀을 이용하는 자극에 대한 전혈의 중앙값 총 CD4+ T 세포 반응을 나타낸다. 오차 막대는 각각의 자극에 대한 사분위 범위(IQR)를 나타낸다. 백신 및 위약 수용자를 코호트에 따라 충화시키고, 연구일까지 반응을 세로로 충화시켰다. 코호트 1은 QFT- 개체 단독 및 우세하게 QFT+ 개체의 다른 코호트를 포함하였다. 배경 값(비자극)을 차감하였다. Rv3620(가장 위 또는 상부 박스) 중 하나로 자극할 때, 적층 막대를 사이토카인 반응자로서(상부에서 하부로) 도시하고, 이어서, 순차적으로 Rv3619, Rv2608, 및 Rv1813(하부 막대)을 도시한다. 데이터는 피크 중앙값 측정한 모든 항원에 대한 총 CD4 Th1 사이토카인 반응이 그들의 개개 부분의 누적 성분으로서 모든 백신접종 그룹에서 제42일에 보인다는 것을 입증한다. 그러나, 각각의 4가지 개개 항원에 대한 피크 반응은 코호트에 따라 다르며, 코호트 2 및 코호트 4에서 Rv3619에 대한 반응은 제14일에 가장 높고, 코호트 2에서의 Rv3620에 대한 반응은 제14일에 가장 높다. 코호트 2, 3 및 4에서, Rv2608에 대해 특히 강한 CD4 T 세포 반응이 보였고, 다음에 Rv3619 및 Rv3620에 대해 거의 동등한 반응이 보였다. 코호트 1에서, 백신접종후 모든 시점에 Rv2608에 대한 CD4 T 세포 반응은 더 낮은 규모를 가졌지만, 우세하게 QFT+ 개체의 ID93-2 및 GLA-SE 용량 매칭 그룹인 코호트 3에서의 반응과 통계적으로 다르지 않다(제14일, 제42일 및 제126일에 맨-휘트니 p 값은 각각 0.3472, 0.2152 및 0.8078이었다). 그러나, 원티페

론 음성 그룹인 코호트 1에서, Rv3620 및 Rv3619 반응(각각 가장 상부 막대 및 상부로부터 두 번째)은 일반적으로 주어진 투여의 수와 상관없이 단지 보통이었다. 추가로, CD4 T 세포 반응은 그룹과 상관없이 Rv1813(모든 실시예에서 Rv1813-a 또는 Rv1813-b)(적중 막대의 하부 또는 가장 낮은 곳)으로 자극할 때 가장 낮았다. 위약 백신접종 참여자에서의 투여 후에 ID93-2-특이적 항원에 대한 통계적으로 유의한 CD4 T 세포 반응이 보였다. 백신은 감염 개체에서의 면역 반응을 더 높은 수준으로 촉진시킬 수 있다.

[0288] PBMC로부터 백신-유도 반응을 또한 분석하였다. 항원-특이적 CD4+ DMSO-차감 ICS 반응(즉, 단독 또는 임의의 조합으로 CD107a, CD154, IFN- γ , IL-2, IL-17A, IL-22 또는 TNF를 발현시키는 세포[CD107a 단일 양성 사건을 제외])을 모두 3가지 ID93-2 + GLA-SE 섭생에서 알 수 있었고, 최대 중앙값 반응은 연구 제42일(제2 주사 후 14일)이었다. 모두 4가지 백신 항원에 걸쳐 연구 제42일에 ID93-2 2 μ g + GLA-SE 2 μ g 용량(임의의 사이토카인에 대해 0.278% 총 반응)에서 가장 강한 중앙값 반응이 보였다. 최종 연구 주사(연구일 294) 6개월 후에 CD4+ 항원-특이적 반응을 검출하였고, 모두 4가지 백신 항원에 걸친 중앙값 반응은 또한 ID93-2 2 μ g + GLA-SE 2 μ g 용량(임의의 사이토카인에 대한 0.148% 총 반응)에서 가장 높았다. Rv2608은 가장 면역우선인 항원이며, 그 다음에 유사한 반응을 보인 Rv3619 및 Rv3620이 이어지고; Rv1813에 대한 반응은 일반적으로 더 낮았다. 전혈 ICS 분석 결과는 중앙값 반응 규모가 전혈 분석에서 더 높았다는 것을 제외하고 PBMC를 이용하는 이들 ICS 분석 결과와 일반적으로 일치되었다. 추가로, 전혈 ICS 분석 결과는 강한, 지속 가능한 및 다가능성 CD4 T 세포 반응을 나타내었다. 이 분석으로부터의 결과는 또한 QFT에 의해 측정하여 천연 감염을 통한 Mtb 감작화 전에 ID93-2 백신에서 개개 항원에 대한 CD4 T 세포 반응의 역학, 규모 및 품질을 변경시키는 증거를 제공하였다.

[0289] 위약에 비해 통계적으로 유의하게 다른 CD4+ 전체 반응자 비율(SCHARP 방법에 기반하여 4가지 백신 항원 중 적어도 하나에 대한 반응자를 고려한 참여자를 포함함)은 위약 용량에서 ID93-2 + GLA-SE 백신접종 그룹: 93.3%(2 μ g ID93-2 + 2 μ g GLA-SE), 100% (10 μ g ID93-2 + 2 μ g GLA-SE), 및 93.3%(10 μ g ID93-2+ 5 μ g GLA-SE), 대 41.7%로 모든 시점에 보였다. 일반적으로, 개개 항원에 대해 임의의 시점에 3가지 상이한 ID93-2 + GLA-SE 투약량 중의 쌍별 비교를 위해 CD4+ 반응자 비율에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 항원 Rv2608(각각 0.1259% 및 0.0496%)에 대해 ID93-2 2 μ g + GLA-SE 2 μ g 용량에서 연구 제42일 및 제294일에 가장 높은 중앙값 CD4+(IFN- γ , TNF α , IL-2 및/또는 CD154) 반응이 있었다. 위약에 비해 통계적으로 상당히 더 높은(윌콕슨-맨 휘트니 검증에 기반) 중앙값 CD4+(IFN- γ , TNF α , IL-2 및/또는 CD154) 반응은 다른 두 ID93-2 + GLA-SE 용량에 대해서보다 ID93-2 2 μ g + GLA-SE 2 μ g 용량에 대해 더 빈번하게 보였다. ID93-2 + GLA-SE 용량 중의 쌍별 비교를 위해, 통계학적으로 상당히 더 높은 중앙값 CD4+(IFN- γ , TNF α , IL-2 및/또는 CD154) 반응이 ID93-2, 2 μ g + GLA-SE 2 μ g 용량에 대해서만 보였다. 중앙값 CD4+(CD154 단독) 반응의 분석은 CD4+(IFN- γ , TNF, IL-2 및/또는 CD154) 반응에 대한 것과 유사한 경향을 나타내었다.

[0290] 다음에, 항원-특이적 CD4+ DMSO-차감 ICS 데이터를 IFN- γ DMSO-차감 ELISpot으로부터의 데이터와 비교하였다. ID93-2, 2 μ g + GLA-SE 2 μ g 용량(1156.7 세포/106 PBMC)으로 연구 제42일에 모두 4가지 백신 항원에 대한 최대 중앙값 반응을 갖는, 모두 3가지 ID93-2 + GLA-SE 용량에서 IFN- γ DMSO-차감 ELISpot 반응이 보였다. 최종 연구 주사(연구일 294) 6개월 후에 IFN- γ ELISpot 반응을 검출하였고, 모두 4가지 백신 항원에 대한 중앙값 반응은 ID93-2, 10 μ g + GLA-SE 5 μ g 용량(830개 세포/106 PBMC)에서 가장 높았다. 가장 강한 반응은 Rv2608, Rv3619 및 Rv3620에 대한 것이고; Rv1813에 대한 반응은 최소였다. 전반적인 반응자 비율(ID93-2 + GLA-SE 용량에서 임의의 시점에 4가지 백신 항원 중 적어도 하나에 대한 반응자를 고려한 참여자를 포함)은 위약(위약 용량에서 92.9% [2 μ g ID93-2 + 2 μ g GLA-SE], 91.3% [10 μ g ID93-2 + 2 μ g GLA-SE], 및 100.0% [10 μ g ID93-2 + 5 μ g GLA-SE], 대 75.0%)에 비해 통계적으로 유의하게 다르지 않았다. QFT+과 QFT- 반응의 비교는 ID93-2 + 10mg + GLA-SE 2mg 용량에서 QFT +(양성) 대 QFT- (음성) 대상체에서 더 강한 중앙값 IFN- γ ELISpot 반응에 대한 경향을 입증하였다. 10 μ g ID93-2 + 5 μ g GLA-SE 및 2 μ g ID93-2 + 2 μ g GLA-SE 용량은 불균형의 더 높은 수의 QFT+ 대상체를 가지며, 따라서 통계학적 분석은 의미있지 않았지만, 동일한 패턴을 입증하였다. 추가로, 전혈 ICS 분석은 QFT 양성 대 QFT 음성 참여자에서 ID93-2 + GLA-SE에 의한 단일 백신접종 후에 현저하게 상승된 CD4+ T 세포 반응을 나타내었는데, 이는 이전의 결핵 질환을 갖는 환자에서 면역 반응을 유발하는 ID93-2 + GLA-SE의 능력을 반영한다. ID93-2 + GLA-SE는 위약에 비해 마이코박테륨 투베르콜로시스로 이전에 감염되지 않은 QFT-코호트 1 대상체에서 Rv3619 또는 Rv3620에 대한 다수의 특이적 CD4+ T 세포 반응을 유도하지 않는데, 이는 이들 항원에 대해, 백신이 결핵으로 이전에 감염된 대상체에서 면역 반응을 촉진시킴에 있어서 특히 양호할 수 있다는 것을 시사한다.

[0291] 종합하면, QFT 적극성에 의해 측정하여 천연 감염을 통한 사전 결핵 감작화가 CD4 T 면역 반응의 역학, 규모 및 품질을 변경시킨다는 것과, ID93-2 백신이 결핵 미경험 대상체와 감염 대상체 둘 다에서 강한 면역 반응성을 보

여준다는 것을 입증한다. 흥미롭게도, 연구 동안 대상체 중 한명은 연구 동안 QFT 상태를 양성에서 음성으로 변화시켰다.

[0292] IFN- γ 의 세포내 발현은 이 연구에서 CCR7 및 CD45RA에 의해 측정하여 분화 수준과 상관관계가 있었기 때문에, 본 발명자들은 중추 기억 세포 및 효과기 기억 세포로의 T 세포 분화 정도의 단순한 측정을 진행하는 것을 추구하였다. 항원-특이적 Th1 세포 중에서, IFN- γ , TNF- α 및 IL-2 발현 패턴은 효과기 기억을 통해 초기 중추 기억 세포로부터 그리고 최종적으로 분화된 효과기 세포로 T 세포 분화 동안 진전된다(Nat Rev Immunol. 2008 Apr;8(4):247-58.T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. Seder RA1, Darrah PA, Roederer M). 이들 원칙에 기반하여, "기능성 분화 스코어"(FDS)를 IFN- γ 를 발현시키지 않는 CD4+ T 세포(IFN- γ -; 즉, TNF- α 및/또는 IL-2를 발현시킴)의 비율에 대한 발현 CD4+ T 세포를 발현시키는 IFN- γ +의 비로서 계산하였다.

[0293] 도 3은 FDS에 의한 ICS를 분석하는 일반적 방법을 도시한다. 파이 차트의 개개 선분은 IFN- γ 상태에 따라 추가적으로 그룹화될 수 있는 다양한 다른 마커를 발현시키는 CD4+T 세포를 나타낸다(원형 굽은선). 이어서, FDS 스코어를 IFN- γ 세포의 백분율로 나눈 IFN- γ + 세포의 백분율로서 단순히 계산한다. 낮은 FDS 스코어(1 이하)는 강한 중추 기억 집단인 T 세포 분화의 초기 단계에서의 세포를 나타내는 반면, 높은 FDS 스코어(>3)는 강한 효과기 기억 집단으로의 더 큰 분화를 나타낸다. 1 초과이지만 3 미만인 FDS 스코어는 중간 표현형을 갖는 해당 세포를 나타낸다. 이전의 연구는 신규한 융합 단백질에 대한 면역 반응을 평가하기 위해 FDS 스코어가 사용될 수 있는지의 여부를 평가하는 것을 추구하였지만, 지금까지, 연구는 융합 항원의 개개 서브유닛 단백질의 기여에 대해 공개된 적이 없다. (문헌[J Immunol Methods. 2004 Aug; 291(1-2):185-95.Novel application of a whole blood intracellular cytokine detection assay to quantitate specific T-cell frequency in field studies. Hanekom WA1, Hughes J, Mavinkurve M, Mendillo M, Watkins M, Gamielien H, Gelderbloem SJ, Sidibana M, Mansoor N, Davids V, Murray RA, Hawkridge A, Haslett PA, Ress S, Hussey GD, Kaplan G] [J Immunol Methods. 2015 Feb;417:22-33. Qualification of a whole blood intracellular cytokine staining assay to measure mycobacteria-specific CD4 and CD8 T cell immunity by flow cytometry. Kagina BM1, Mansoor, Kpamegan, Penn-Nicholson, Nemes, Smit, Gelderbloem, Soares, Abel, Keyser, Sidibana, Hughes, Kaplan, Hussey, Hanekom, Scriba]).

[0294] 기준 반응에 비해 면역화 후 FDS 스코어에서의 임의의 변화(도 4 선 그래프)를 분석함으로써 시간에 따른 CD4+ T 세포 프로파일 상태의 정성적 변화를 분석하기 위해 그리고 다양한 집단에서(도 5A) 또는 일반적으로 임의의 항원성 결정소에서(도 5B) 주어진 항원성 결정소에 대한 CD4+T 세포 집단 반응의 전반적인 표현형 분석을 평가하기 위해 FDS 분석을 사용할 수 있다. 도 4는 최종 백신접종 6개월 후를 포함하는 연구 기간에 걸쳐 코호트 1 및 코호트 3(10 μ g의 ID93-2 + 2 μ g GLA-SE를 받는 각각의 그룹)에서 QFT- 및 QFT+ 백신접종 대상체에 대해 분비된 ID93-2 융합 단백질의 각각의 항원(Rv1813, Rv2608, Rv3619 및 Rv3620)에 대한 사이토카인 공동 발현 데이터의 FDS 분석으로부터의 면역 반응 데이터의 정성적 분석의 선 그래프를 제시한다. 전반적으로 데이터는 정량적으로 Rv2608 또는 Rv1813에 대해 특이적인 CD4 T 세포가 기준 QFT 상태(QFT+ 또는 QFT-)와 상관없이 백신접종 후 강한 중추 기억 CD4+ T 세포(1 이하의 FDS 스코어)로서 분류될 수 있다는 것을 입증한다(도 4 및 도 5B). 정성적으로, ID93-2 서브유닛 웹타이드 항원 Rv3619 및 Rv3620에 의한 자극에 의해 검출된 CD4+ T 세포의 백분율은 ID93-2 + GLA-SE 백신접종 QFT- 대상체에서 낮았지만, Rv3620 CD4+ T 세포 집단은 이전에 비감염 또는 미경험 결핵 대상체(QFT-) 그리고 이전에 감염된 QFT+ 대상체 둘 다에서 이 항원 서브유닛에 대해 더 분화된 강한 효과기 기억 T세포 반응 프로파일을 가진다(도 5A, 사각형(QFT-)을 원(QFT+)과 비교). 대조적으로, Rv3619 CD4+ T 세포 집단은 비감염 또는 미경험 결핵 대상체(QFT-)에서 이 항원 서브유닛에 대한 더 많은 중추 기억 T세포 반응 프로파일 반응을 더 입증하는 한편, 이전에 감염된 QFT+ 대상체 (도 5A, 사각형(QFT-)을 원(QFT+)과 비교) 반응은 강한 효과기 기억 집단으로의 분화를 유도한다.

[0295] 상기 데이터는 근본적인 마이코박테리움 투베르콜로시스 감염이 Rv1813- 및 Rv2608 특이적 CD4 T 세포 보다 더 큰 정도로 Rv3619- 및 Rv3620-특이적 CD4 T 세포의 분화를 유도할 수 있다는 것을 입증한다. 이 더 효과기-유사 표현형은 백신접종 후 그리고 ID93-2 + GLA-SE의 마지막 투여 6개월 후에 유지되었는데, 이는 백신접종이 결핵에 의한 천연 감염에 의해 유도된 이미 잘 분화된 Rv3619- 및 Rv3620-특이적 CD4 T 세포 반응을 현저히 조절하지 않았다는 것을 시사한다. 도면에서 데이터는 ID93-2 서브유닛 항원 Rv2608 및 Rv1813에 대해 결핵으로 이전에 감염된 대상체(QFT+) 또는 결핵 미경험 대상체(QFT-) 둘 다에서 이를 항원에 대한 정성적 면역 반응이 강한 중추 기억 반응이라는 것을 입증한다. QFT+ 대상체에서, ID93-2에 의한 면역화는 각각의 후속적 백신접종에 의해 또는 시간에 따라 강한 중추 기억의 프로파일에 대해 유의하게 변하지 않는다. 그러나 결핵 미경험 개체에서,

면역화 후에, ID93-2 융합 폴리펩타이드에 의한 면역화 후 강한 중추 기억 효과기에 대한 CD4 T 세포의 성숙에 대한 경향이 있다(도 4B에서 QFT- 및 도 5A에서 사각형을 원과 비교). 전반적으로, 본 발명자들은 근본적인 마이코박테륨 투베르콜로시스 감염이 있는 대상체와 감염이 없는 대상체 둘 다에서 각각의 항원에 대한 ID93-2 + GLA-SE 유도 CD4 T 세포 반응 분화의 다양성을 찾았다.

[0296] **실시예 4. 마이코박테륨 아비움에 대한 ID91 및 ID93-2 백신(및 애주번트 제형)의 예방적 효능.**

Rv3619-Rv2389-Rv3478-Rv1886의 서열을 암호화하는 ID91 융합 단백질은 마이코박테륨 투베르콜로시스에 대해 마우스를 보고하는 것을 나타났다(Orr MT, Ireton GC, Beebe EA, Huang PW, Reese VA, Argilla D, Coler RN, Reed SG. 2014. Immune subdominant antigens as vaccine candidates against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 193: 2911-8).

[0298] NTM의 성장 저해를 위한 애주번트의 시험관내 선별에서, 마이코박테륨 아비움, THP-1 세포를 100 μ g/ml의 PMA(칼바이오켐(Calbiochem))에 의한 처리에 의해 밤새 대식세포로 분화시켰다. 분화된 대식세포를 24시간 동안 MOI 5에서 마이코박테륨 아비움으로 감염시켰다(공급원 마이코박테륨 아비움). 감염된 대식세포를 패턴 인식 수용체 작용제로 3일 동안 나타낸 바와 같이 처리하였다. 도 6에 제시한 데이터는 사포닌(QS21) 및 GLA-AF와 함께 인큐베이션 24시간 후에, 마이코박테륨 아비움의 성장이 저해되었다는 것을 입증한다. 다른 TLR 작용제(예를 들어, SLA-AF)는 또한 마이코박테륨 아비움의 성장 저해를 입증하였다(데이터 미제시).

[0299] GLA-SE 및 GLA-SE 단독과 조합한 ID91을 C57BL/6 마우스에서 선별하였다. C57BL/6 마우스를 GLA-SE 또는 ID91 + GLA-SE(i.m) 중 하나를 이용하여 3회, 3주 간격으로 면역화시켰다. 마우스는 에어로졸 마이코박테륨 아비움에 의한 1×10^8 CFU로 에어로졸 시험감염을 제공하였다. 도 7은 감염 20 또는 40일 중 하나에 폐에서 cfu(Log10)를 나타낸다. 별표는 유의도 **p<0.05를 나타낸다.

[0300] 이하의 표 7은 본 발명의 융합 폴리펩타이드에서 사용되는 마이코박테리아 항원에 의한 NTM에 대한 공통 서열을 나타낸다.

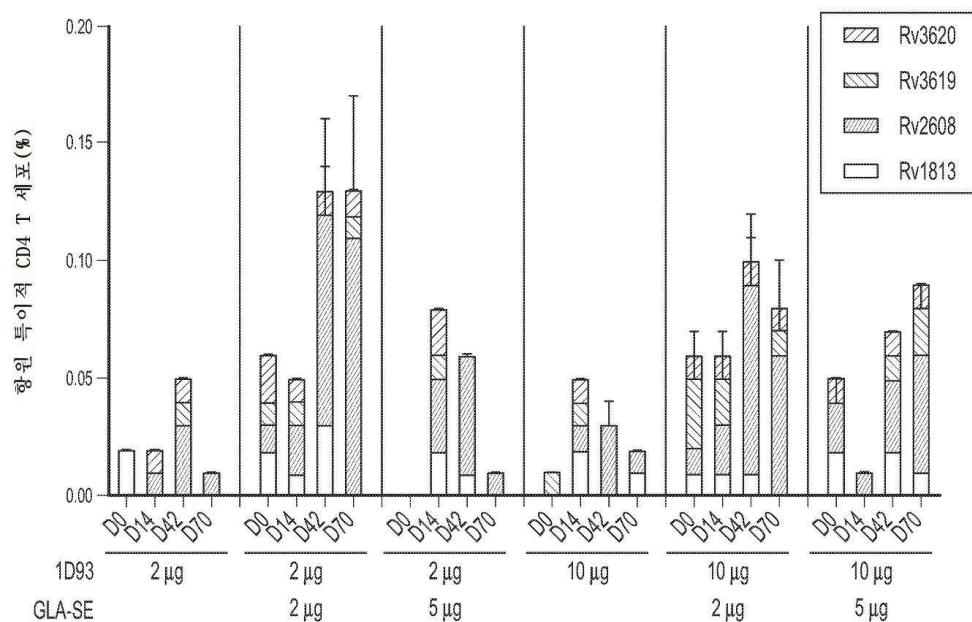
표 7

	Rv3619	Rv2389	Rv3478	Rv1886	Rv1813	Rv3620	Rv2608	Rv2875
마이코박테륨 투베르콜로시스	100	100	100	100	100	100	100	100
마이코박테륨 보비스	99	99	99	99	95	99	99	100
마이코박테륨 보비스 BCG	99	99	99	99	-	-	-	-
마이코박테륨 울세란스	86	-	-	-	-	-	-	-
마이코박테륨 인트라셀룰러	86	-	42	-	-	-	-	-
마이코박테륨 아비움	87	61	46	86	81	87	-	-
마이코박테륨 칸사시	87	70	66	90	86	89	58	74
마이코박테륨 마리눔	87	56	53	89	87	91	51	79
마이코박테륨 카네티(<i>M. canettii</i>)	99	97	98	71	-	-	99	99
마이코박테륨 압세서스	-	48	-	-	-	--	-	-
마이코박테륨 리란디	87	58	53	81	78	-	45	-

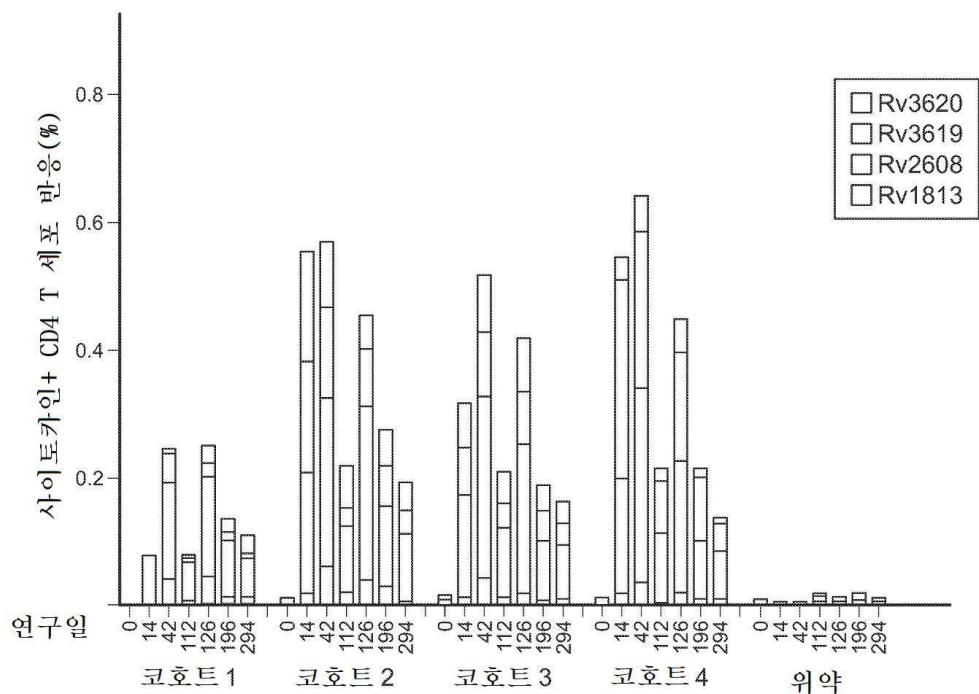
[0302] 앞의 언급으로부터, 본 발명의 특정 실시형태가 예시의 목적을 위해 본 명세서에 기재되었지만, 본 발명의 정신 및 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변형이 이루어질 수 있다는 것이 인식될 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부하는 청구범위에 의한 경우를 제외하고 제한되지 않는다는 것이 인식될 것이다.

도면

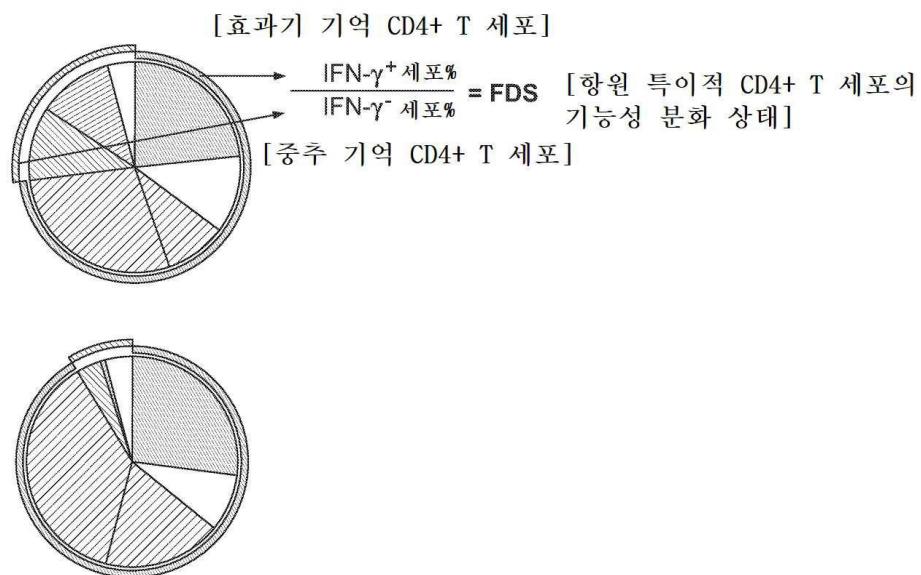
도면1



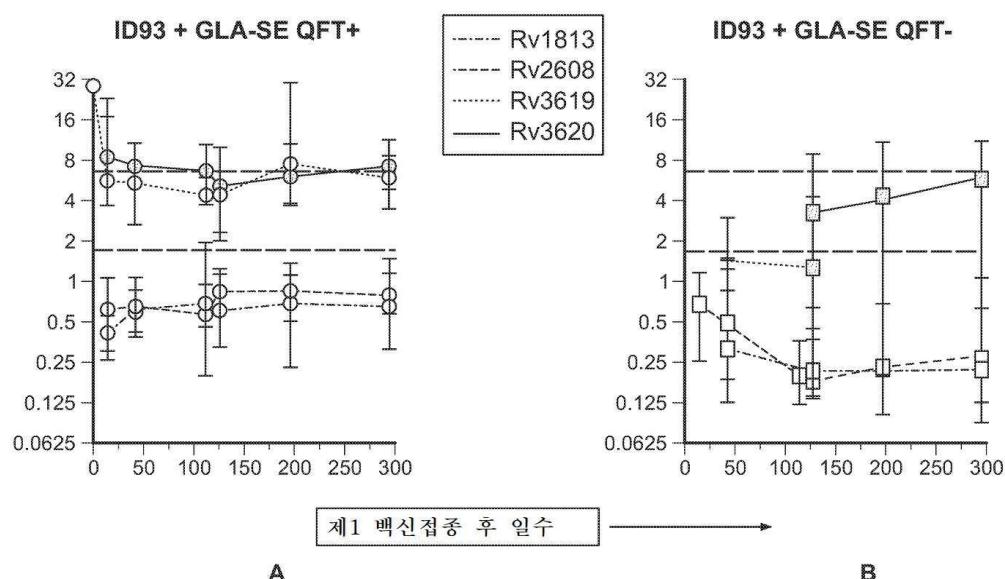
도면2



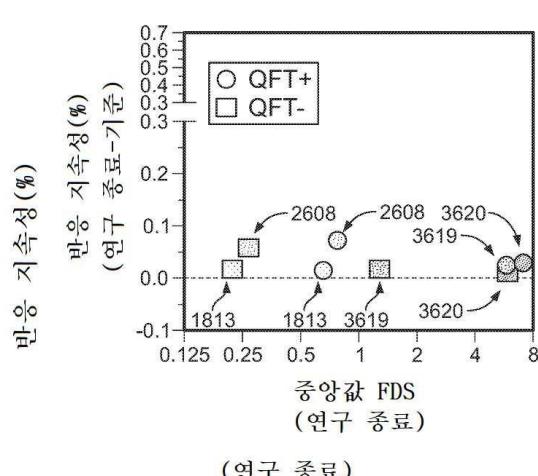
도면3



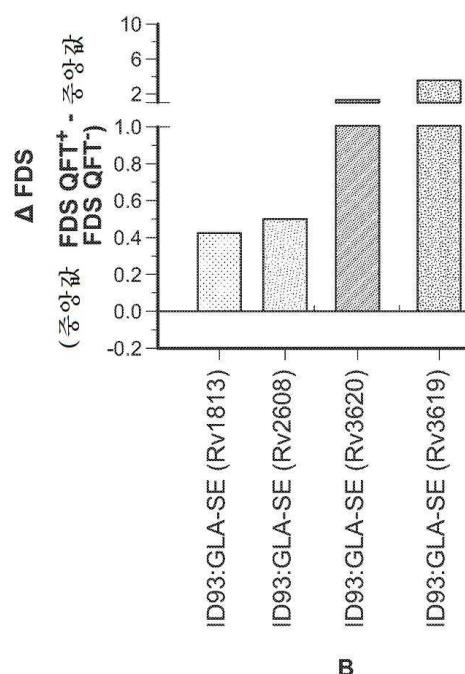
도면4



도면5

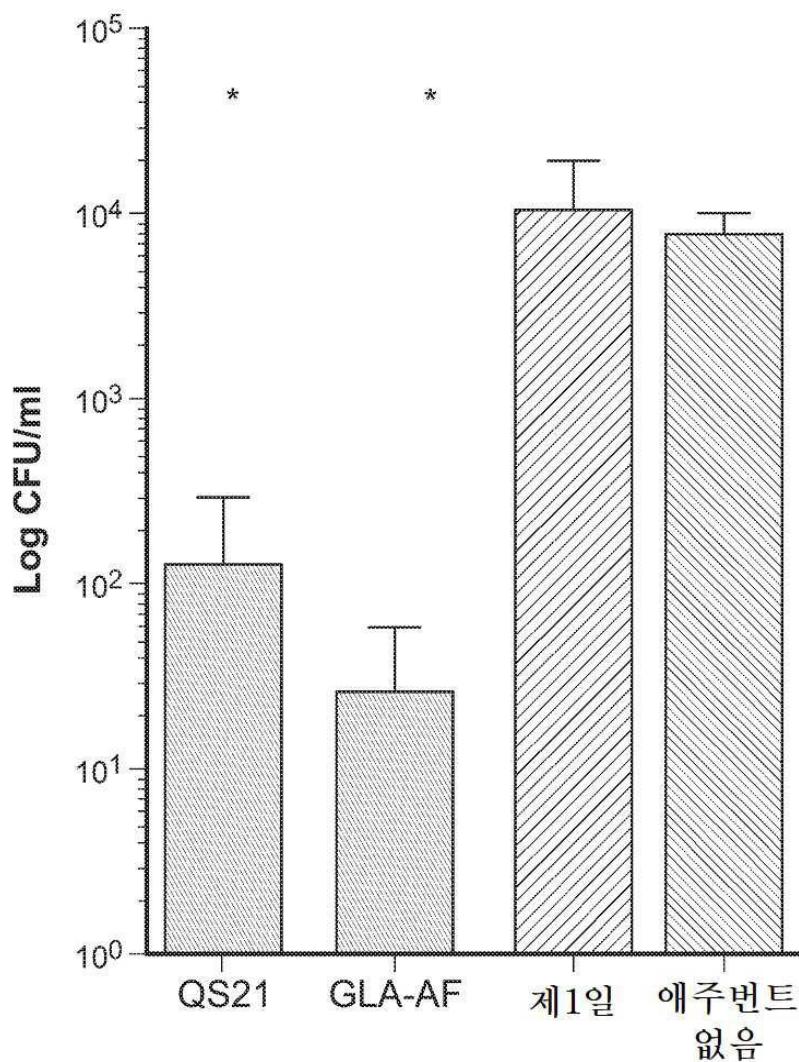


A

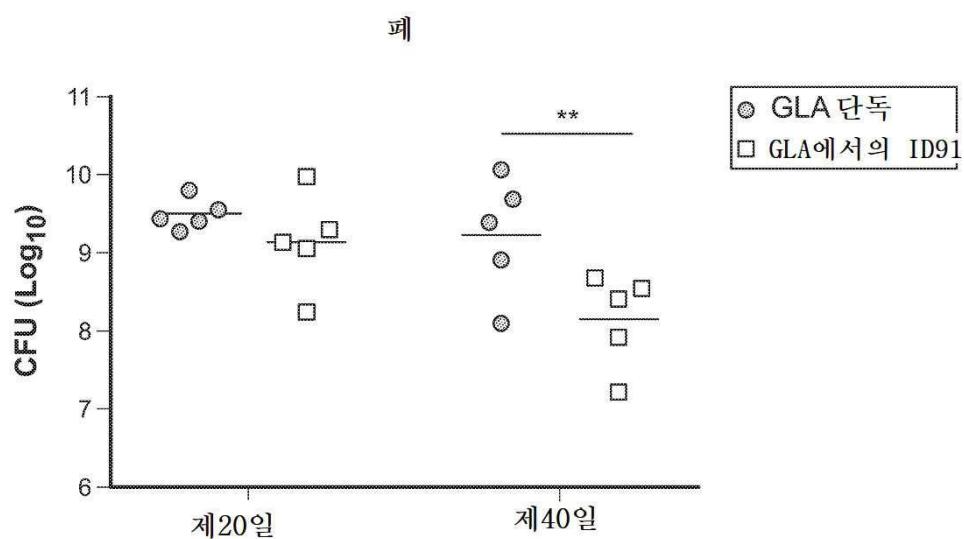


B

도면6



도면7



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> INFECTIOUS DISEASE RESEARCH INSTITUTE

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING

SECONDARY TUBERCULOSIS AND NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIUM
INFECTIONS

<130> WO/2017/205225

<140> PCT/US2017/033696

<141> 2017-05-19

<150> US 62/339,858

<151> 2016-05-21

<160> 68

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 328

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Mycobacterium species

<400> 1

Val Val Asp Ala His Arg Gly Gly His Pro Thr Pro Met Ser Ser Thr

1 5 10 15

Lys Ala Thr Leu Arg Leu Ala Glu Ala Thr Asp Ser Ser Gly Lys Ile

20 25 30

Thr Lys Arg Gly Ala Asp Lys Leu Ile Ser Thr Ile Asp Glu Phe Ala

35 40 45

Lys Ile Ala Ile Ser Ser Gly Cys Ala Glu Leu Met Ala Phe Ala Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Leu Thr Phe Leu Ala Val Arg Arg Trp Tyr Gly Trp Ser Ala

100	105	110
Gly Arg Ile Leu Asn Leu Asp Ile Gly Gly Ser Leu Glu Val Ser		
115	120	125
Ser Gly Val Asp Glu Glu Pro Glu Ile Ala Leu Ser Leu Pro Leu Gly		
130	135	140
Ala Gly Arg Leu Thr Arg Glu Trp Leu Pro Asp Asp Pro Pro Gly Arg		
145	150	155
Arg Arg Val Ala Met Leu Arg Asp Trp Leu Asp Ala Glu Leu Ala Glu		
165	170	175
Pro Ser Val Thr Val Leu Glu Ala Gly Ser Pro Asp Leu Ala Val Ala		
180	185	190
Thr Ser Lys Thr Phe Arg Ser Leu Ala Arg Leu Thr Gly Ala Ala Pro		
195	200	205
Ser Met Ala Gly Pro Arg Val Lys Arg Thr Leu Thr Ala Asn Gly Leu		
210	215	220
Arg Gln Leu Ile Ala Phe Ile Ser Arg Met Thr Ala Val Asp Arg Ala		
225	230	235
240		
Glu Leu Glu Gly Val Ser Ala Asp Arg Ala Pro Gln Ile Val Ala Gly		
245	250	255
Ala Leu Val Ala Glu Ala Ser Met Arg Ala Leu Ser Ile Glu Ala Val		
260	265	270
Glu Ile Cys Pro Trp Ala Leu Arg Glu Gly Leu Ile Leu Arg Lys Leu		
275	280	285
Asp Ser Glu Ala Asp Gly Thr Ala Leu Ile Glu Ser Ser Ser Val His		
290	295	300
Thr Ser Val Arg Ala Val Gly Gly Gln Pro Ala Asp Arg Asn Ala Ala		
305	310	315
320		
Asn Arg Ser Arg Gly Ser Lys Pro		
325		

<210> 2

<211> 327

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Mycobacterium species

<400> 2

Val Asp Ala His Arg Gly Gly His Pro Thr Pro Met Ser Ser Thr Lys

1 5 10 15

Ala Thr Leu Arg Leu Ala Glu Ala Thr Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr

20 25 30

Lys Arg Gly Ala Asp Lys Leu Ile Ser Thr Ile Asp Glu Phe Ala Lys

35 40 45

Ile Ala Ile Ser Ser Gly Cys Ala Glu Leu Met Ala Phe Ala Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Thr Phe Leu Ala Val Arg Arg Trp Tyr Gly Trp Ser Ala Gly

100 105 110

Arg Ile Leu Asn Leu Asp Ile Gly Gly Ser Leu Glu Val Ser Ser

115 120 125

Gly Val Asp Glu Glu Pro Glu Ile Ala Leu Ser Leu Pro Leu Gly Ala

130 135 140

Gly Arg Leu Thr Arg Glu Trp Leu Pro Asp Asp Pro Pro Gly Arg Arg

145 150 155 160

Arg Val Ala Met Leu Arg Asp Trp Leu Asp Ala Glu Leu Ala Glu Pro

165 170 175

Ser Val Thr Val Leu Glu Ala Gly Ser Pro Asp Leu Ala Val Ala Thr

180 185 190

Ser Lys Thr Phe Arg Ser Leu Ala Arg Leu Thr Gly Ala Ala Pro Ser

195 200 205

Met Ala Gly Pro Arg Val Lys Arg Thr Leu Thr Ala Asn Gly Leu Arg

210	215	220	
Gln Leu Ile Ala Phe Ile Ser Arg Met Thr Ala Val Asp Arg Ala Glu			
225	230	235	240
Leu Glu Gly Val Ser Ala Asp Arg Ala Pro Gln Ile Val Ala Gly Ala			
245	250	255	
Leu Val Ala Glu Ala Ser Met Arg Ala Leu Ser Ile Glu Ala Val Glu			
260	265	270	
Ile Cys Pro Trp Ala Leu Arg Glu Gly Leu Ile Leu Arg Lys Leu Asp			
275	280	285	
Ser Glu Ala Asp Gly Thr Ala Leu Ile Glu Ser Ser Val His Thr			
290	295	300	
Ser Val Arg Ala Val Gly Gly Gln Pro Ala Asp Arg Asn Ala Ala Asn			
305	310	315	320
Arg Ser Arg Gly Ser Lys Pro			
325			
<210> 3			
<211> 143			
<212> PRT			
<213> Unknown			
<220>			
<223> Mycobacterium species			
<400> 3			
Met Ile Thr Asn Leu Arg Arg Arg Thr Ala Met Ala Ala Ala Gly Leu			
1	5	10	15
Gly Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ile Leu Leu Val Pro Thr Val Asp Ala			
20	25	30	
His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala			
35	40	45	
Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala			
50	55	60	
Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg			
65	70	75	80

Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val

85 90 95

Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys

100 105 110

Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala

115 120 125

Val Asn Arg Leu Glu Gly Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn

130 135 140

<210> 4

<211> 111

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Mycobacterium species

<400> 4

His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala

1 5 10 15

Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala

20 25 30

Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg

35 40 45

Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val

50 55 60

Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys

65 70 75 80

Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala

85 90 95

Val Asn Arg Leu Glu Gly Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn

100 105 110

<210> 5

<211> 325

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Mycobacterium species

<400> 5

Met Thr Asp Val Ser Arg Lys Ile Arg Ala Trp Gly Arg Arg Leu Met

1 5 10 15

Ile Gly Thr Ala Ala Ala Val Val Leu Pro Gly Leu Val Gly Leu Ala

20 25 30

Gly Gly Ala Ala Thr Ala Gly Ala Phe Ser Arg Pro Gly Leu Pro Val

35 40 45

Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser Pro Ser Met Gly Arg Asp Ile Lys Val

50 55 60

Gln Phe Gln Ser Gly Gly Asn Asn Ser Pro Ala Val Tyr Leu Leu Asp

65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Gln Asp Asp Tyr Asn Gly Trp Asp Ile Asn Thr Pro

85 90 95

Ala Phe Glu Trp Tyr Tyr Gln Ser Gly Leu Ser Ile Val Met Pro Val

100 105 110

Gly Gly Gln Ser Ser Phe Tyr Ser Asp Trp Tyr Ser Pro Ala Cys Gly

115 120 125

Lys Ala Gly Cys Gln Thr Tyr Lys Trp Glu Thr Phe Leu Thr Ser Glu

130 135 140

Leu Pro Gln Trp Leu Ser Ala Asn Arg Ala Val Lys Pro Thr Gly Ser

145 150 155 160

Ala Ala Ile Gly Leu Ser Met Ala Gly Ser Ser Ala Met Ile Leu Ala

165 170 175

Ala Tyr His Pro Gln Gln Phe Ile Tyr Ala Gly Ser Leu Ser Ala Leu

180 185 190

Leu Asp Pro Ser Gln Gly Met Gly Pro Ser Leu Ile Gly Leu Ala Met

195 200 205

Gly Asp Ala Gly Gly Tyr Lys Ala Ala Asp Met Trp Gly Pro Ser Ser

210	215	220	
Asp Pro Ala Trp Glu Arg Asn Asp Pro Thr Gln Gln Ile Pro Lys Leu			
225	230	235	240
Val Ala Asn Asn Thr Arg Leu Trp Val Tyr Cys Gly Asn Gly Thr Pro			
245	250	255	
Asn Glu Leu Gly Gly Ala Asn Ile Pro Ala Glu Phe Leu Glu Asn Phe			
260	265	270	
Val Arg Ser Ser Asn Leu Lys Phe Gln Asp Ala Tyr Asn Ala Ala Gly			
275	280	285	
Gly His Asn Ala Val Phe Asn Phe Pro Pro Asn Gly Thr His Ser Trp			
290	295	300	
Glu Tyr Trp Gly Ala Gln Leu Asn Ala Met Lys Gly Asp Leu Gln Ser			
305	310	315	320
Ser Leu Gly Ala Gly			
325			
<210> 6			
<211> 285			
<212> PRT			
<213> Unknown			
<220>			
<223> Mycobacterium species			
<400> 6			
Phe Ser Arg Pro Gly Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser Pro			
1	5	10	15
Ser Met Gly Arg Asp Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly Asn Asn			
20	25	30	
Ser Pro Ala Val Tyr Leu Leu Asp Gly Leu Arg Ala Gln Asp Asp Tyr			
35	40	45	
Asn Gly Trp Asp Ile Asn Thr Pro Ala Phe Glu Trp Tyr Tyr Gln Ser			
50	55	60	
Gly Leu Ser Ile Val Met Pro Val Gly Gly Gln Ser Ser Phe Tyr Ser			
65	70	75	80

Asp Trp Tyr Ser Pro Ala Cys Gly Lys Ala Gly Cys Gln Thr Tyr Lys

85 90 95

Trp Glu Thr Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro Gln Trp Leu Ser Ala Asn

100 105 110

Arg Ala Val Lys Pro Thr Gly Ser Ala Ala Ile Gly Leu Ser Met Ala

115 120 125

Gly Ser Ser Ala Met Ile Leu Ala Ala Tyr His Pro Gln Gln Phe Ile

130 135 140

Tyr Ala Gly Ser Leu Ser Ala Leu Leu Asp Pro Ser Gln Gly Met Gly

145 150 155 160

Pro Ser Leu Ile Gly Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Gly Tyr Lys Ala

165 170 175

Ala Asp Met Trp Gly Pro Ser Ser Asp Pro Ala Trp Glu Arg Asn Asp

180 185 190

Pro Thr Gln Gln Ile Pro Lys Leu Val Ala Asn Asn Thr Arg Leu Trp

195 200 205

Val Tyr Cys Gly Asn Gly Thr Pro Asn Glu Leu Gly Gly Ala Asn Ile

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Asp Ala Tyr Asn Ala Ala Gly Gly His Asn Ala Val Phe Asn Phe

245 250 255

Pro Pro Asn Gly Thr His Ser Trp Glu Tyr Trp Gly Ala Gln Leu Asn

260 265 270

Ala Met Lys Gly Asp Leu Gln Ser Ser Leu Gly Ala Gly

275 280 285

<210> 7

<211> 154

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Mycobacterium species

<400> 7

Met Thr Pro Gly Leu Leu Thr Thr Ala Gly Ala Gly Arg Pro Arg Asp
 1 5 10 15
 Arg Cys Ala Arg Ile Val Cys Thr Val Phe Ile Glu Thr Ala Val Val
 20 25 30

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

Ala Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly Gly
 50 55 60

Asn Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Gly Leu Gln Ile
 65 70 75 80

Ser Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala Ala
 85 90 95

Ala Ser Pro Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys Thr
 100 105 110

Gln Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly Asp
 115 120 125

Ala Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala Glu
 130 135 140

Thr Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp
 145 150

<210> 8

<211> 105

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> *Mycobacterium* species

<400> 8

Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly Gly Asn
 1 5 10 15
 Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Gly Leu Gln Ile Ser
 20 25 30

Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala Ala Ala

35 40 45

Ser Pro Gln Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys Thr Gln

50 55 60

Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly Asp Ala

65 70 75 80

Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala Glu Thr

85 90 95

Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp

100 105

<210> 9

<211> 580

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Mycobacterium species

<400> 9

Met Asn Phe Ala Val Leu Pro Pro Glu Val Asn Ser Ala Arg Ile Phe

1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala Ala Ser Ala Trp Asp

20 25 30

Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Ala Gly Ser Phe Ala Ser Val

35 40 45

Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly Pro Ala Ser Leu Ala

50 55 60

Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp Leu Asn Thr Ala Ala

65 70 75 80

Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg Leu Ala Ala Ser Ala

85 90 95

Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro Ala Met Val Ala Ala

100 105 110

Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala Asn Leu Leu Gly Gln

115	120	125
Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala Glu Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp		
130	135	140
Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala		
145	150	155
Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly Leu Gln Gln Gln Leu		
165	170	175
Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn		
180	185	190
Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile		
195	200	205
Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly		
210	215	220
Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile		
225	230	235
Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro		
245	250	255
Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val		
260	265	270
Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu		
275	280	285
Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala		
290	295	300
Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn		
305	310	315
Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His		
325	330	335
Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe		
340	345	350
Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu		
355	360	365

Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe

370 375 380

Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg

385 390 395 400

Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr

405 410 415

Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly

420 425 430

Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn

435 440 445

Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro

450 455 460

Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val

465 470 475 480

Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val

485 490 495

Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile

500 505 510

Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala

515 520 525

His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp

530 535 540

Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn

545 550 555 560

Asp Ala Leu Ser Gly Leu Pro Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu

565 570 575

Pro Arg Leu Phe

580

<210> 10

<

<211> 579

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Mycobacterium species

<400> 10

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

1 5 10 15

Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala Ala Ser Ala Trp Asp Gly

20 25 30

Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Ala Gly Ser Phe Ala Ser Val Thr

35 40 45

Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly Pro Ala Ser Leu Ala Met

50 55 60

Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp Leu Asn Thr Ala Ala Gly

65 70 75 80

Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg Leu Ala Ala Ser Ala Phe

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala Asn Leu Leu Gly Gln Asn

115 120 125

Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala Glu Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp Ala

130 135 140

Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala Val

145 150 155 160

Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly Leu Gln Gln Leu Gln

165 170 175

Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn Val

180 185 190

Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile Gly

195 200 205

Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly Asp

210 215 220

Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile Gly
 225 230 235 240
 Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro Asp
 245 250 255
 Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val Met
 260 265 270
 Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu Glu
 275 280 285
 Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala Thr
 290 295 300
 Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn Ser
 305 310 315 320
 Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His Thr
 325 330 335
 Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe Gly
 340 345 350
 Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu Gln
 355 360 365
 Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe Thr
 370 375 380
 Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg Phe
 385 390 395 400
 Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr Pro
 405 410 415
 Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly Val
 420 425 430
 Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn Ala
 435 440 445
 Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro Pro
 450 455 460
 Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val Leu

465	470	475	480
Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val Pro			
485	490	495	
Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile Gln			
500	505	510	
Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala His			
515	520	525	
Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp Ala			
530	535	540	
Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn Asp			
545	550	555	560
Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu Pro			
565	570	575	
Arg Leu Phe			

<210> 11
<211> 193
<212> PRT
<213> Unknown
<220>
<223> *Mycobacterium* species
<400> 11
Met Lys Val Lys Asn Thr Ile Ala Ala Thr Ser Phe Ala Ala Ala Gly
1 5 10 15
Leu Ala Ala Leu Ala Val Ala Val Ser Pro Pro Ala Ala Ala Gly Asp
20 25 30
Leu Val Gly Pro Gly Cys Ala Glu Tyr Ala Ala Ala Asn Pro Thr Gly

35	40	45	
Pro Ala Ser Val Gln Gly Met Ser Gln Asp Pro Val Ala Val Ala Ala			
50	55	60	
Ser Asn Asn Pro Glu Leu Thr Thr Leu Thr Ala Ala Leu Ser Gly Gln			
65	70	75	80

Leu Asn Pro Gln Val Asn Leu Val Asp Thr Leu Asn Ser Gly Gln Tyr
 85 90 95
 Thr Val Phe Ala Pro Thr Asn Ala Ala Phe Ser Lys Leu Pro Ala Ser
 100 105 110
 Thr Ile Asp Glu Leu Lys Thr Asn Ser Ser Leu Leu Thr Ser Ile Leu
 115 120 125
 Thr Tyr His Val Val Ala Gly Gln Thr Ser Pro Ala Asn Val Val Gly
 130 135 140
 Thr Arg Gln Thr Leu Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Thr Gly Gln Gly
 145 150 155 160
 Asn Ser Leu Lys Val Gly Asn Ala Asp Val Val Cys Gly Val Ser
 165 170 175
 Thr Ala Asn Ala Thr Val Tyr Met Ile Asp Ser Val Leu Met Pro Pro
 180 185 190
 Ala

<210> 12
 <211> 163
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220>
 <223> *Mycobacterium* species
 <400> 12
 Gly Asp Leu Val Gly Pro Gly Cys Ala Glu Tyr Ala Ala Ala Asn Pro
 1 5 10 15
 Thr Gly Pro Ala Ser Val Gln Gly Met Ser Gln Asp Pro Val Ala Val
 20 25 30
 Ala Ala Ser Asn Asn Pro Glu Leu Thr Thr Leu Thr Ala Ala Leu Ser
 35 40 45
 Gly Gln Leu Asn Pro Gln Val Asn Leu Val Asp Thr Leu Asn Ser Gly
 50 55 60
 Gln Tyr Thr Val Phe Ala Pro Thr Asn Ala Ala Phe Ser Lys Leu Pro

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

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

145 150 155 160
 Pro Pro Ala

<210> 13
<211> 193
<212> PRT
<213> Unknown
<220>
<223> Mycobacterium species

<400> 13
 Met Lys Val Lys Asn Thr Ile Ala Ala Thr Ser Phe Ala Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Leu Ala Val Ala Val Ser Pro Pro Ala Ala Ala Gly Asp
 20 25 30
 Leu Val Ser Pro Gly Cys Ala Glu Tyr Ala Ala Ala Asn Pro Thr Gly

35 40 45
 Pro Ala Ser Val Gln Gly Met Ser Gln Asp Pro Val Ala Val Ala Ala
 50 55 60
 Ser Asn Asn Pro Glu Leu Thr Thr Leu Thr Ala Ala Leu Ser Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Asn Pro Gln Val Asn Leu Val Asp Thr Leu Asn Ser Gly Gln Tyr
 85 90 95

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

100 105 110

Thr Ile Asp Glu Leu Lys Thr Asn Ser Ser Leu Leu Thr Ser Ile Leu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Arg Gln Thr Leu Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Thr Gly Gln Gly

145 150 155 160

Asn Ser Leu Lys Val Gly Asn Ala Asp Val Val Cys Gly Gly Val Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala

<210> 14

<211> 163

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Mycobacterium species

<400> 14

Gly Asp Leu Val Ser Pro Gly Cys Ala Glu Tyr Ala Ala Ala Asn Pro

1 5 10 15

Thr Gly Pro Ala Ser Val Gln Gly Met Ser Gln Asp Pro Val Ala Val

20 25 30

Ala Ala Ser Asn Asn Pro Glu Leu Thr Thr Leu Thr Ala Ala Leu Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Leu Thr Tyr His Val Val Ala Gly Gln Thr Ser Pro Ala Asn Val

100 105 110

Val Gly Thr Arg Gln Thr Leu Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Thr Gly

115 120 125

Gln Gly Asn Ser Leu Lys Val Gly Asn Ala Asp Val Val Cys Gly Gly

130 135 140

Val Ser Thr Ala Asn Ala Thr Val Tyr Met Ile Asp Ser Val Leu Met

145 150 155 160

Pro Pro Ala

<210> 15

<211> 393

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Mycobacterium species

<400> 15

Val Val Asp Phe Gly Ala Leu Pro Pro Glu Ile Asn Ser Ala Arg Met

1 5 10 15

Tyr Ala Gly Pro Gly Ser Ala Ser Leu Val Ala Ala Ala Lys Met Trp

20 25 30

Asp Ser Val Ala Ser Asp Leu Phe Ser Ala Ala Ser Ala Phe Gln Ser

35 40 45

Val Val Trp Gly Leu Thr Val Gly Ser Trp Ile Gly Ser Ser Ala Gly

50 55 60

Leu Met Ala Ala Ala Ala Ser Pro Tyr Val Ala Trp Met Ser Val Thr

65 70 75 80

Ala Gly Gln Ala Gln Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Val Ala Ala Ala

85 90 95

Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Arg Leu Thr Val Pro Pro Pro Val Ile Ala

100 105 110

Glu Asn Arg Thr Glu Leu Met Thr Leu Thr Ala Thr Asn Leu Leu Gly

115 120 125

Gln Asn Thr Pro Ala Ile Glu Ala Asn Gln Ala Ala Tyr Ser Gln Met

130 135 140

Trp Gly Gln Asp Ala Glu Ala Met Tyr Gly Tyr Ala Ala Thr Ala Ala

145 150 155 160

Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu Asp Ala Pro Leu Ile Thr

165 170 175

Asn Pro Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Val Ala Val Glu Glu Ala Ile

180 185 190

Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu

195 200 205

Gln Gln Leu Ala Gln Pro Ala Gln Gly Val Val Pro Ser Ser Lys Leu

210 215 220

Gly Gly Leu Trp Thr Ala Val Ser Pro His Leu Ser Pro Leu Ser Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Met Thr Asn Thr Leu His Ser Met Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala

260 265 270

Ala Ala Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Glu Asn Gly Val Trp Ala Met

275 280 285

Ser Ser Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu

290 295 300

Gly Ala Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser

305 310 315 320

Leu Ser Val Pro Pro Ala Trp Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro

325 330 335

Ala Ala Arg Ala Leu Pro Leu Thr Ser Leu Thr Ser Ala Ala Gln Thr

340 345 350

Ala Pro Gly His Met Leu Gly Gly Leu Pro Leu Gly His Ser Val Asn

355 360 365

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

370 375 380

Ala Ile Pro Arg Thr Pro Ala Ala Gly

385 390

<210> 16

<211> 180

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> *Mycobacterium* species

<400> 16

Val Val Asp Phe Gly Ala Leu Pro Pro Glu Ile Asn Ser Ala Arg Met

1 5 10 15

Tyr Ala Gly Pro Gly Ser Ala Ser Leu Val Ala Ala Ala Lys Met Trp

20 25 30

Asp Ser Val Ala Ser Asp Leu Phe Ser Ala Ala Ser Ala Phe Gln Ser

35 40 45

Val Val Trp Gly Leu Thr Val Gly Ser Trp Ile Gly Ser Ser Ala Gly

50 55 60

Leu Met Ala Ala Ala Ala Ser Pro Tyr Val Ala Trp Met Ser Val Thr

65 70 75 80

Ala Gly Gln Ala Gln Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Val Ala Ala Ala

85 90 95

Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Arg Leu Thr Val Pro Pro Pro Val Ile Ala

100 105 110

Glu Asn Arg Thr Glu Leu Met Thr Leu Thr Ala Thr Asn Leu Leu Gly

115 120 125

Gln Asn Thr Pro Ala Ile Glu Ala Asn Gln Ala Ala Tyr Ser Gln Met

130 135 140

Trp Gly Gln Asp Ala Glu Ala Met Tyr Gly Tyr Ala Ala Thr Ala Ala

145 150 155 160

Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu Asp Ala Pro Leu Ile Thr

165 170 175

Asn Pro Gly Gly

180

<210> 17

<211> 94

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> *Mycobacterium* species

<400> 17

Met Thr Ile Asn Tyr Gln Phe Gly Asp Val Asp Ala His Gly Ala Met

1 5 10 15

Ile Arg Ala Gln Ala Gly Ser Leu Glu Ala Glu His Gln Ala Ile Ile

20 25 30

Ser Asp Val Leu Thr Ala Ser Asp Phe Trp Gly Gly Ala Gly Ser Ala

35 40 45

Ala Cys Gln Gly Phe Ile Thr Gln Leu Gly Arg Asn Phe Gln Val Ile

50 55 60

Tyr Glu Gln Ala Asn Ala His Gly Gln Lys Val Gln Ala Ala Gly Asn

65 70 75 80

Asn Met Ala Gln Thr Asp Ser Ala Val Gly Ser Ser Trp Ala

85 90

<210> 18

<211> 98

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> *Mycobacterium* species

<400> 18

Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met Ala
 1 5 10 15

Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg Arg
 20 25 30

Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly Met
 35 40 45

Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala Phe
 50 55 60

Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val Arg
 65 70 75 80

Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile Leu
 85 90 95

Ser Ser

<210> 19

<211> 284

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> *Mycobacterium* species

<400>

> 19

Val Pro Asn Arg Arg Arg Lys Leu Ser Thr Ala Met Ser Ala Val
 1 5 10 15

Ala Ala Leu Ala Val Ala Ser Pro Cys Ala Tyr Phe Leu Val Tyr Glu
 20 25 30

Ser Thr Glu Thr Thr Glu Arg Pro Glu His His Glu Phe Lys Gln Ala
 35 40 45

Ala Val Leu Thr Asp Leu Pro Gly Glu Leu Met Ser Ala Leu Ser Gln
 50 55 60

Gly Leu Ser Gln Phe Gly Ile Asn Ile Pro Pro Val Pro Ser Leu Thr
 65 70 75 80

Gly Ser Gly Asp Ala Ser Thr Gly Leu Thr Gly Pro Gly Leu Thr Ser

85	90	95
Pro Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Asp Pro		
100	105	110
Ala Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Pro Thr Leu Pro Gly Ser Leu Ala		
115	120	125
Ala Pro Gly Thr Thr Leu Ala Pro Thr Pro Gly Val Gly Ala Asn Pro		
130	135	140
Ala Leu Thr Asn Pro Ala Leu Thr Ser Pro Thr Gly Ala Thr Pro Gly		
145	150	155
Leu Thr Ser Pro Thr Gly Leu Asp Pro Ala Leu Gly Gly Ala Asn Glu		
165	170	175
Ile Pro Ile Thr Thr Pro Val Gly Leu Asp Pro Gly Ala Asp Gly Thr		
180	185	190
Tyr Pro Ile Leu Gly Asp Pro Thr Leu Gly Thr Ile Pro Ser Ser Pro		
195	200	205
Ala Thr Thr Ser Thr Gly Gly Gly Leu Val Asn Asp Val Met Gln		
210	215	220
Val Ala Asn Glu Leu Gly Ala Ser Gln Ala Ile Asp Leu Leu Lys Gly		
225	230	235
Val Leu Met Pro Ser Ile Met Gln Ala Val Gln Asn Gly Gly Ala Ala		
245	250	255
Ala Pro Ala Ala Ser Pro Pro Val Pro Pro Ile Pro Ala Ala Ala Ala		
260	265	270
Val Pro Pro Thr Asp Pro Ile Thr Val Pro Val Ala		
275	280	
<210> 20		
<211> 262		
<212> PRT		
<213> Unknown		
<220>		
<223> Mycobacterium species		
<400> 20		

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

245 250 255

Ile Thr Val Pro Val Ala

260

<210> 21

<211> 543

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 21

His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala

1 5 10 15

Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala

20 25 30

Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg

35 40 45

Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val

50 55 60

Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys

65 70 75 80

Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala

85 90 95

Val Asn Arg Leu Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu

100 105 110

Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met

115 120 125

Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg

130 135 140

Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly

145 150 155 160

Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala

165 170 175

Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val
 180 185 190
 Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile
 195 200 205
 Leu Ser Ser Val Asp Val Val Asp Ala His Arg Gly Gly His Pro Thr
 210 215 220
 Pro Met Ser Ser Thr Lys Ala Thr Leu Arg Leu Ala Glu Ala Thr Asp
 225 230 235 240
 Ser Ser Gly Lys Ile Thr Lys Arg Gly Ala Asp Lys Leu Ile Ser Thr
 245 250 255
 Ile Asp Glu Phe Ala Lys Ile Ala Ile Ser Ser Gly Cys Ala Glu Leu
 260 265 270
 Met Ala Phe Ala Thr Ser Ala Val Arg Asp Ala Glu Asn Ser Glu Asp
 275 280 285
 Val Leu Ser Arg Val Arg Lys Glu Thr Gly Val Glu Leu Gln Ala Leu
 290 295 300
 Arg Gly Glu Asp Glu Ser Arg Leu Thr Phe Leu Ala Val Arg Arg Trp
 305 310 315 320
 Tyr Gly Trp Ser Ala Gly Arg Ile Leu Asn Leu Asp Ile Gly Gly
 325 330 335
 Ser Leu Glu Val Ser Ser Gly Val Asp Glu Glu Pro Glu Ile Ala Leu
 340 345 350
 Ser Leu Pro Leu Gly Ala Gly Arg Leu Thr Arg Glu Trp Leu Pro Asp
 355 360 365
 Asp Pro Pro Gly Arg Arg Val Ala Met Leu Arg Asp Trp Leu Asp
 370 375 380
 Ala Glu Leu Ala Glu Pro Ser Val Thr Val Leu Glu Ala Gly Ser Pro
 385 390 395 400
 Asp Leu Ala Val Ala Thr Ser Lys Thr Phe Arg Ser Leu Ala Arg Leu
 405 410 415
 Thr Gly Ala Ala Pro Ser Met Ala Gly Pro Arg Val Lys Arg Thr Leu

420	425	430
Thr Ala Asn Gly Leu Arg Gln Leu Ile Ala Phe Ile Ser Arg Met Thr		
435	440	445
Ala Val Asp Arg Ala Glu Leu Glu Gly Val Ser Ala Asp Arg Ala Pro		
450	455	460
Gln Ile Val Ala Gly Ala Leu Val Ala Glu Ala Ser Met Arg Ala Leu		
465	470	475
Ser Ile Glu Ala Val Glu Ile Cys Pro Trp Ala Leu Arg Glu Gly Leu		
485	490	495
Ile Leu Arg Lys Leu Asp Ser Glu Ala Asp Gly Thr Ala Leu Ile Glu		
500	505	510
Ser Ser Ser Val His Thr Ser Val Arg Ala Val Gly Gly Gln Pro Ala		
515	520	525
Asp Arg Asn Ala Ala Asn Arg Ser Arg Gly Ser Lys Pro Ser Thr		
530	535	540
<210> 22		
<211> 650		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic Construct		
<400> 22		
Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly Gly Asn		
1	5	10
Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Leu Gln Ile Ser		
20	25	30
Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala Ala Ala		
35	40	45
Ser Pro Gln Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys Thr Gln		
50	55	60
Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly Asp Ala		
65	70	75
80		

Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala Glu Thr

85	90	95
----	----	----

Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp Gly Thr His Leu Ala Asn Gly

100	105	110
-----	-----	-----

Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala Gly Leu Pro Ile Pro

115	120	125
-----	-----	-----

Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Ala Ser

130	135	140
-----	-----	-----

Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg Ala Glu Gln Val Ala

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val Val Ser Arg Phe Thr

165	170	175
-----	-----	-----

Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys Tyr Gln Gly Gly Thr

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

Gly Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu Leu Met Thr Ser Arg

210	215	220
-----	-----	-----

Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met Ala Gly Arg Phe Glu

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg Arg Met Trp Ala Ser

245	250	255
-----	-----	-----

Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly Met Ala Glu Ala Thr

260	265	270
-----	-----	-----

Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala Phe Arg Asn Ile Val

275	280	285
-----	-----	-----

Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val Arg Asp Ala Asn Asn

290	295	300
-----	-----	-----

Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile Leu Ser Ser Val Asp

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Met Val Asp Ala His Arg Gly Gly His Pro Thr Pro Met Ser Ser Thr

325	330	335
Lys Ala Thr Leu Arg Leu Ala Glu Ala Thr Asp Ser Ser Gly Lys Ile		
340	345	350
Thr Lys Arg Gly Ala Asp Lys Leu Ile Ser Thr Ile Asp Glu Phe Ala		
355	360	365
Lys Ile Ala Ile Ser Ser Gly Cys Ala Glu Leu Met Ala Phe Ala Thr		
370	375	380
Ser Ala Val Arg Asp Ala Glu Asn Ser Glu Asp Val Leu Ser Arg Val		
385	390	395
Arg Lys Glu Thr Gly Val Glu Leu Gln Ala Leu Arg Gly Glu Asp Glu		
405	410	415
Ser Arg Leu Thr Phe Leu Ala Val Arg Arg Trp Tyr Gly Trp Ser Ala		
420	425	430
Gly Arg Ile Leu Asn Leu Asp Ile Gly Gly Ser Leu Glu Val Ser		
435	440	445
Ser Gly Val Asp Glu Glu Pro Glu Ile Ala Leu Ser Leu Pro Leu Gly		
450	455	460
Ala Gly Arg Leu Thr Arg Glu Trp Leu Pro Asp Asp Pro Pro Gly Arg		
465	470	475
Arg Arg Val Ala Met Leu Arg Asp Trp Leu Asp Ala Glu Leu Ala Glu		
485	490	495
Pro Ser Val Thr Val Leu Glu Ala Gly Ser Pro Asp Leu Ala Val Ala		
500	505	510
Thr Ser Lys Thr Phe Arg Ser Leu Ala Arg Leu Thr Gly Ala Ala Pro		
515	520	525
Ser Met Ala Gly Pro Arg Val Lys Arg Thr Leu Thr Ala Asn Gly Leu		
530	535	540
Arg Gln Leu Ile Ala Phe Ile Ser Arg Met Thr Ala Val Asp Arg Ala		
545	550	555
Glu Leu Glu Gly Val Ser Ala Asp Arg Ala Pro Gln Ile Val Ala Gly		
565	570	575

Ala Leu Val Ala Glu Ala Ser Met Arg Ala Leu Ser Ile Glu Ala Val
 580 585 590
 Glu Ile Cys Pro Trp Ala Leu Arg Glu Gly Leu Ile Leu Arg Lys Leu
 595 600 605

Asp Ser Glu Ala Asp Gly Thr Ala Leu Ile Glu Ser Ser Ser Val His
 610 615 620
 Thr Ser Val Arg Ala Val Gly Gly Gln Pro Ala Asp Arg Asn Ala Ala
 625 630 635 640
 Asn Arg Ser Arg Gly Ser Lys Pro Ser Thr
 645 650

<210> 23

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 23

His Met Met Thr Ile Asn Tyr Gln Phe Gly Asp Val Asp Ala His Gly

1 5 10 15
 Ala Met Ile Arg Ala Gln Ala Gly Ser Leu Glu Ala Glu His Gln Ala
 20 25 30
 Ile Ile Ser Asp Val Leu Thr Ala Ser Asp Phe Trp Gly Ala Gly
 35 40 45
 Ser Ala Ala Cys Gln Gly Phe Ile Thr Gln Leu Gly Arg Asn Phe Gln
 50 55 60

Val Ile Tyr Glu Gln Ala Asn Ala His Gly Gln Lys Val Gln Ala Ala

65 70 75 80
 Gly Asn Asn Met Ala Gln Thr Asp Ser Ala Val Gly Ser Ser Trp Ala
 85 90 95
 Gly Thr Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly
 100 105 110
 Gly Asn Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Leu Gln

115 120 125

Ile Ser Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala

130 135 140

Ala Ala Ser Pro Gln Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys

145 150 155 160

Thr Gln Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly

165 170 175

Asp Ala Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala

180 185 190

Glu Thr Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp Gly Ser Val Val Asp

195 200 205

Phe Gly Ala Leu Pro Pro Glu Ile Asn Ser Ala Arg Met Tyr Ala Gly

210 215 220

Pro Gly Ser Ala Ser Leu Val Ala Ala Ala Lys Met Trp Asp Ser Val

225 230 235 240

Ala Ser Asp Leu Phe Ser Ala Ala Ser Ala Phe Gln Ser Val Val Trp

245 250 255

Gly Leu Thr Val Gly Ser Trp Ile Gly Ser Ser Ala Gly Leu Met Ala

260 265 270

Ala Ala Ala Ser Pro Tyr Val Ala Trp Met Ser Val Thr Ala Gly Gln

275 280 285

Ala Gln Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Val Ala Ala Ala Tyr Glu

290 295 300

Thr Ala Tyr Arg Leu Thr Val Pro Pro Pro Val Ile Ala Glu Asn Arg

305 310 315 320

Thr Glu Leu Met Thr Leu Thr Ala Thr Asn Leu Leu Gly Gln Asn Thr

325 330 335

Pro Ala Ile Glu Ala Asn Gln Ala Ala Tyr Ser Gln Met Trp Gly Gln

340 345 350

Asp Ala Glu Ala Met Tyr Gly Tyr Ala Ala Thr Ala Ala Thr Ala Thr

355 360 365

Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu Asp Ala Pro Leu Ile Thr Asn Pro Gly

370 375 380

Gly Glu Phe Phe Ser Arg Pro Gly Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val

385 390 395 400

Pro Ser Pro Ser Met Gly Arg Asp Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly

405 410 415

Gly Asn Asn Ser Pro Ala Val Tyr Leu Leu Asp Gly Leu Arg Ala Gln

420 425 430

Asp Asp Tyr Asn Gly Trp Asp Ile Asn Thr Pro Ala Phe Glu Trp Tyr

435 440 445

Tyr Gln Ser Gly Leu Ser Ile Val Met Pro Val Gly Gln Ser Ser

450 455 460

Phe Tyr Ser Asp Trp Tyr Ser Pro Ala Cys Gly Lys Ala Gly Cys Gln

465 470 475 480

Thr Tyr Lys Trp Glu Thr Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro Gln Trp Leu

485 490 495

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

500 505 510

Ser Met Ala Gly Ser Ser Ala Met Ile Leu Ala Ala Tyr His Pro Gln

515 520 525

Gln Phe Ile Tyr Ala Gly Ser Leu Ser Ala Leu Leu Asp Pro Ser Gln

530 535 540

Gly Met Gly Pro Ser Leu Ile Gly Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Gly

545 550 555 560

Tyr Lys Ala Ala Asp Met Trp Gly Pro Ser Ser Asp Pro Ala Trp Glu

565 570 575

Arg Asn Asp Pro Thr Gln Gln Ile Pro Lys Leu Val Ala Asn Asn Thr

580 585 590

Arg Leu Trp Val Tyr Cys Gly Asn Gly Thr Pro Asn Glu Leu Gly Gly

595 600 605

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

610	615	620	
Leu Lys Phe Gln Asp Ala Tyr Asn Ala Ala Gly Gly His Asn Ala Val			
625	630	635	640
Phe Asn Phe Pro Pro Asn Gly Thr His Ser Trp Glu Tyr Trp Gly Ala			
645	650	655	
Gln Leu Asn Ala Met Lys Gly Asp Leu Gln Ser Ser Leu Gly Ala Gly			
660	665	670	
<210> 24			
<211> 795			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic Construct			
<400> 24			
His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala			
1	5	10	15
Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala			
20	25	30	
Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg			
35	40	45	
Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val			
50	55	60	
Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys			
65	70	75	80
Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala			
85	90	95	
Val Asn Arg Leu Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu			
100	105	110	
Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met			
115	120	125	
Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg			
130	135	140	

Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly
 145 150 155 160

Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala
 165 170 175

Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val
 180 185 190

Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile
 195 200 205

Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Phe Ala Val Leu Pro Pro Glu Val Asn
 210 215 220

Ser Ala Arg Ile Phe Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala
 225 230 235 240

Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Ala Gly
 245 250 255

Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly
 260 265 270

Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp
 275 280 285

Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg
 290 295 300

Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro
 305 310 315 320

Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala
 325 330 335

Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Glu Ala Glu
 340 345 350

Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His
 355 360 365

Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly
 370 375 380

Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn

385	390	395	400
Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile			
405	410	415	
Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly			
420	425	430	
Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn			
435	440	445	
Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly			
450	455	460	
Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Pro Gly			
465	470	475	480
Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro			
485	490	495	
Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His			
500	505	510	
Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro			
515	520	525	
Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly			
530	535	540	
Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn			
545	550	555	560
Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe			
565	570	575	
Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu			
580	585	590	
Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly			
595	600	605	
Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr			
610	615	620	
Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala			
625	630	635	640

Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val
 645 650 655
 Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly
 660 665 670

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

Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe
 740 745 750
 Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala
 755 760 765
 Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro
 770 775 780
 Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr
 785 790 795
 <210> 25
 <211> 795

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 25
 His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala
 1 5 10 15
 Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala
 20 25 30
 Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg

35 40 45

Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val

50 55 60

Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys

65 70 75 80

Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala

85 90 95

Val Asn Arg Leu Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu

100 105 110

Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met

115 120 125

Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg

130 135 140

Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly

145 150 155 160

Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala

165 170 175

Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val

180 185 190

Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile

195 200 205

Leu Ser Ser Val Asp Met Asn Phe Ala Val Leu Pro Pro Glu Val Asn

210 215 220

Ser Ala Arg Ile Phe Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala

225 230 235 240

Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Ala Gly

245 250 255

Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly

260 265 270

Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp

275 280 285

Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg

290 295 300

Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro

305 310 315 320

Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala

325 330 335

Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala Glu Ala Glu

340 345 350

Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His

355 360 365

Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly

370 375 380

Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn

385 390 395 400

Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile

405 410 415

Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly

420 425 430

Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn

435 440 445

Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly

450 455 460

Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His

500 505 510

Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro

515 520 525

Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly

530	535	540
Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn		
545	550	555
Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe		
565	570	575
Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu		
580	585	590
Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly		
595	600	605
Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr		
610	615	620
Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala		
625	630	635
Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val		
645	650	655
Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly		
660	665	670
Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val		
675	680	685
Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp		
690	695	700
Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro		
705	710	715
Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly		
725	730	735
Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe		
740	745	750
Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala		
755	760	765
Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro		
770	775	780

Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr

785 790 795

<210> 26

<211> 846

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 26

Met Gly Asp Leu Val Ser Pro Gly Cys Ala Glu Tyr Ala Ala Ala Asn

1	5	10	15
---	---	----	----

Pro Thr Gly Pro Ala Ser Val Gln Gly Met Ser Gln Asp Pro Val Ala

20	25	30
----	----	----

Val Ala Ala Ser Asn Asn Pro Glu Leu Thr Thr Leu Thr Ala Ala Leu

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Gly Gln Tyr Thr Val Phe Ala Pro Thr Asn Ala Ala Phe Ser Lys Leu

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ser Ile Leu Thr Tyr His Val Val Ala Gly Gln Thr Ser Pro Ala Asn

100	105	110
-----	-----	-----

Val Val Gly Thr Arg Gln Thr Leu Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Thr

115	120	125
-----	-----	-----

Gly Gln Gly Asn Ser Leu Lys Val Gly Asn Ala Asp Val Val Cys Gly

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Met Pro Pro Ala Gly Ser Val Val Asp Phe Gly Ala Leu Pro Pro Glu

165	170	175
-----	-----	-----

Ile Asn Ser Ala Arg Met Tyr Ala Gly Pro Gly Ser Ala Ser Leu Val

180	185	190
Ala Ala Ala Lys Met Trp Asp Ser Val Ala Ser Asp Leu Phe Ser Ala		
195	200	205
Ala Ser Ala Phe Gln Ser Val Val Trp Gly Leu Thr Val Gly Ser Trp		
210	215	220
Ile Gly Ser Ser Ala Gly Leu Met Ala Ala Ala Ser Pro Tyr Val		
225	230	235
Ala Trp Met Ser Val Thr Ala Gly Gln Ala Gln Leu Thr Ala Ala Gln		
245	250	255
Val Arg Val Ala Ala Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Arg Leu Thr Val		
260	265	270
Pro Pro Pro Val Ile Ala Glu Asn Arg Thr Glu Leu Met Thr Leu Thr		
275	280	285
Ala Thr Asn Leu Leu Gly Gln Asn Thr Pro Ala Ile Glu Ala Asn Gln		
290	295	300
Ala Ala Tyr Ser Gln Met Trp Gly Gln Asp Ala Glu Ala Met Tyr Gly		
305	310	315
Tyr Ala Ala Thr Ala Ala Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu		
325	330	335
Asp Ala Pro Leu Ile Thr Asn Pro Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Val		
340	345	350
Ala Val Glu Glu Ala Ile Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn		
355	360	365
Asn Val Pro Gln Ala Leu Gln Gln Leu Ala Gln Pro Ala Gln Gly Val		
370	375	380
Val Pro Ser Ser Lys Leu Gly Gly Leu Trp Thr Ala Val Ser Pro His		
385	390	395
Leu Ser Pro Leu Ser Asn Val Ser Ser Ile Ala Asn Asn His Met Ser		
405	410	415
Met Met Gly Thr Gly Val Ser Met Thr Asn Thr Leu His Ser Met Leu		
420	425	430

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

435 440 445

Asn Gly Val Trp Ala Met Ser Ser Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser

450 455 460

Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Ala Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg

465 470 475 480

Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser Val Pro Pro Ala Trp Ala Ala Ala

485 490 495

Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala Arg Ala Leu Pro Leu Thr Ser Leu

500 505 510

Thr Ser Ala Ala Gln Thr Ala Pro Gly His Met Leu Gly Leu Pro

515 520 525

Leu Gly His Ser Val Asn Ala Gly Ser Gly Ile Asn Asn Ala Leu Arg

530 535 540

Val Pro Ala Arg Ala Tyr Ala Ile Pro Arg Thr Pro Ala Ala Gly Glu

545 550 555 560

Phe Phe Ser Arg Pro Gly Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser

565 570 575

Pro Ser Met Gly Arg Asp Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly Gly Asn

580 585 590

Asn Ser Pro Ala Val Tyr Leu Leu Asp Gly Leu Arg Ala Gln Asp Asp

595 600 605

Tyr Asn Gly Trp Asp Ile Asn Thr Pro Ala Phe Glu Trp Tyr Tyr Gln

610 615 620

Ser Gly Leu Ser Ile Val Met Pro Val Gly Gly Gln Ser Ser Phe Tyr

625 630 635 640

Ser Asp Trp Tyr Ser Pro Ala Cys Gly Lys Ala Gly Cys Gln Thr Tyr

645 650 655

Lys Trp Glu Thr Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro Gln Trp Leu Ser Ala

660 665 670

Asn Arg Ala Val Lys Pro Thr Gly Ser Ala Ala Ile Gly Leu Ser Met

675	680	685
Ala Gly Ser Ser Ala Met Ile Leu Ala Ala Tyr His Pro Gln Gln Phe		
690	695	700
Ile Tyr Ala Gly Ser Leu Ser Ala Leu Leu Asp Pro Ser Gln Gly Met		
705	710	715
720		

Gly Pro Ser Leu Ile Gly Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Gly Tyr Lys		
725	730	735
Ala Ala Asp Met Trp Gly Pro Ser Ser Asp Pro Ala Trp Glu Arg Asn		
740	745	750
Asp Pro Thr Gln Gln Ile Pro Lys Leu Val Ala Asn Asn Thr Arg Leu		
755	760	765
Trp Val Tyr Cys Gly Asn Gly Thr Pro Asn Glu Leu Gly Gly Ala Asn		
770	775	780

Ile Pro Ala Glu Phe Leu Glu Asn Phe Val Arg Ser Ser Asn Leu Lys		
785	790	795
800		
Phe Gln Asp Ala Tyr Asn Ala Ala Gly Gly His Asn Ala Val Phe Asn		
805	810	815
Phe Pro Pro Asn Gly Thr His Ser Trp Glu Tyr Trp Gly Ala Gln Leu		
820	825	830
Asn Ala Met Lys Gly Asp Leu Gln Ser Ser Leu Gly Ala Gly		
835	840	845

<210> 27
<211> 883
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 27

Met Thr Ile Asn Tyr Gln Phe Gly Asp Val Asp Ala His Gly Ala Met			
1	5	10	15
Ile Arg Ala Gln Ala Gly Ser Leu Glu Ala Glu His Gln Ala Ile Ile			
20	25	30	

Ser Asp Val Leu Thr Ala Ser Asp Phe Trp Gly Gly Ala Gly Ser Ala

35 40 45

Ala Cys Gln Gly Phe Ile Thr Gln Leu Gly Arg Asn Phe Gln Val Ile

50 55 60

Tyr Glu Gln Ala Asn Ala His Gly Gln Lys Val Gln Ala Ala Gly Asn

65 70 75 80

Asn Met Ala Gln Thr Asp Ser Ala Val Gly Ser Ser Trp Ala Gly Thr

85 90 95

Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly Gly Asn

100 105 110

Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Gly Leu Gln Ile Ser

115 120 125

Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala Ala Ala

130 135 140

Ser Pro Gln Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys Thr Gln

145 150 155 160

Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly Asp Ala

165 170 175

Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala Glu Thr

180 185 190

Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp Gly Ser Val Val Asp Phe Gly

195 200 205

Ala Leu Pro Pro Glu Ile Asn Ser Ala Arg Met Tyr Ala Gly Pro Gly

210 215 220

Ser Ala Ser Leu Val Ala Ala Ala Lys Met Trp Asp Ser Val Ala Ser

225 230 235 240

Asp Leu Phe Ser Ala Ala Ser Ala Phe Gln Ser Val Val Trp Gly Leu

245 250 255

Thr Val Gly Ser Trp Ile Gly Ser Ser Ala Gly Leu Met Ala Ala Ala

260 265 270

Ala Ser Pro Tyr Val Ala Trp Met Ser Val Thr Ala Gly Gln Ala Gln

275	280	285
Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Val Ala Ala Ala Tyr Glu Thr Ala		
290	295	300
Tyr Arg Leu Thr Val Pro Pro Val Ile Ala Glu Asn Arg Thr Glu		
305	310	315
Leu Met Thr Leu Thr Ala Thr Asn Leu Leu Gly Gln Asn Thr Pro Ala		
325	330	335
Ile Glu Ala Asn Gln Ala Ala Tyr Ser Gln Met Trp Gly Gln Asp Ala		
340	345	350
Glu Ala Met Tyr Gly Tyr Ala Ala Thr Ala Ala Thr Ala Thr Glu Ala		
355	360	365
Leu Leu Pro Phe Glu Asp Ala Pro Leu Ile Thr Asn Pro Gly Gly Leu		
370	375	380
Leu Glu Gln Ala Val Ala Val Glu Glu Ala Ile Asp Thr Ala Ala Ala		
385	390	395
Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu Gln Gln Leu Ala Gln		
405	410	415
Pro Ala Gln Gly Val Val Pro Ser Ser Lys Leu Gly Gly Leu Trp Thr		
420	425	430
Ala Val Ser Pro His Leu Ser Pro Leu Ser Asn Val Ser Ser Ile Ala		
435	440	445
Asn Asn His Met Ser Met Met Gly Thr Gly Val Ser Met Thr Asn Thr		
450	455	460
Leu His Ser Met Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Ala Gln Ala Val		
465	470	475
Glu Thr Ala Ala Glu Asn Gly Val Trp Ala Met Ser Ser Leu Gly Ser		
485	490	495
Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Ala Gly Val Ala		
500	505	510
Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser Val Pro Pro		
515	520	525

Ala Trp Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala Arg Ala Leu
 530 535 540
 Pro Leu Thr Ser Leu Thr Ser Ala Ala Gln Thr Ala Pro Gly His Met
 545 550 555 560
 Leu Gly Gly Leu Pro Leu Gly His Ser Val Asn Ala Gly Ser Gly Ile
 565 570 575
 Asn Asn Ala Leu Arg Val Pro Ala Arg Ala Tyr Ala Ile Pro Arg Thr
 580 585 590
 Pro Ala Ala Gly Glu Phe Phe Ser Arg Pro Gly Leu Pro Val Glu Tyr
 595 600 605
 Leu Gln Val Pro Ser Pro Ser Met Gly Arg Asp Ile Lys Val Gln Phe
 610 615 620
 Gln Ser Gly Gly Asn Asn Ser Pro Ala Val Tyr Leu Leu Asp Gly Leu
 625 630 635 640
 Arg Ala Gln Asp Asp Tyr Asn Gly Trp Asp Ile Asn Thr Pro Ala Phe
 645 650 655
 Glu Trp Tyr Tyr Gln Ser Gly Leu Ser Ile Val Met Pro Val Gly Gly
 660 665 670
 Gln Ser Ser Phe Tyr Ser Asp Trp Tyr Ser Pro Ala Cys Gly Lys Ala
 675 680 685
 Gly Cys Gln Thr Tyr Lys Trp Glu Thr Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro
 690 695 700
 Gln Trp Leu Ser Ala Asn Arg Ala Val Lys Pro Thr Gly Ser Ala Ala
 705 710 715 720
 Ile Gly Leu Ser Met Ala Gly Ser Ser Ala Met Ile Leu Ala Ala Tyr
 725 730 735
 His Pro Gln Gln Phe Ile Tyr Ala Gly Ser Leu Ser Ala Leu Leu Asp
 740 745 750
 Pro Ser Gln Gln Met Gly Pro Ser Leu Ile Gly Leu Ala Met Gly Asp
 755 760 765
 Ala Gly Gly Tyr Lys Ala Ala Asp Met Trp Gly Pro Ser Ser Asp Pro

770	775	780
Ala Trp Glu Arg Asn Asp Pro Thr Gln Gln Ile Pro Lys Leu Val Ala		
785	790	795
Asn Asn Thr Arg Leu Trp Val Tyr Cys Gly Asn Gly Thr Pro Asn Glu		
805	810	815
Leu Gly Gly Ala Asn Ile Pro Ala Glu Phe Leu Glu Asn Phe Val Arg		

820	825	830
Ser Ser Asn Leu Lys Phe Gln Asp Ala Tyr Asn Ala Ala Gly Gly His		
835	840	845
Asn Ala Val Phe Asn Phe Pro Pro Asn Gly Thr His Ser Trp Glu Tyr		
850	855	860
Trp Gly Ala Gln Leu Asn Ala Met Lys Gly Asp Leu Gln Ser Ser Leu		
865	870	875
Gly Ala Gly		

<210> 28

<211> 891

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 28

Met Thr Ile Asn Tyr Gln Phe Gly Asp Val Asp Ala His Gly Ala Met

1 5 10 15

Ile Arg Ala Gln Ala Gly Ser Leu Glu Ala Glu His Gln Ala Ile Ile

20 25 30

Ser Asp Val Leu Thr Ala Ser Asp Phe Trp Gly Gly Ala Gly Ser Ala

35 40 45

Ala Cys Gln Gly Phe Ile Thr Gln Leu Gly Arg Asn Phe Gln Val Ile

50	55	60
Tyr Glu Gln Ala Asn Ala His Gly Gln Lys Val Gln Ala Ala Gly Asn		
65	70	75
80		

Asn Met Ala Gln Thr Asp Ser Ala Val Gly Ser Ser Trp Ala Gly Thr
 85 90 95
 His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala
 100 105 110
 Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala
 115 120 125
 Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg
 130 135 140
 Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val
 145 150 155 160
 Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys
 165 170 175
 Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala
 180 185 190
 Val Asn Arg Leu Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu
 195 200 205
 Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met
 210 215 220
 Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg
 225 230 235 240
 Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly
 245 250 255
 Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala
 260 265 270
 Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val
 275 280 285
 Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile
 290 295 300
 Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Phe Ala Val Leu Pro Pro Glu Val Asn
 305 310 315 320
 Ser Ala Arg Ile Phe Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala

325	330	335
Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Ala Gly		
340	345	350
Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly		
355	360	365
Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp		
370	375	380
Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg		
385	390	395
Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro		
405	410	415
Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala		
420	425	430
Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Glu Ala Glu		
435	440	445
Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His		
450	455	460
Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly		
465	470	475
Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn		
485	490	495
Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile		
500	505	510
Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly		
515	520	525
Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn		
530	535	540
Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly		
545	550	555
Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly		
565	570	575

Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro
 580 585 590
 Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His
 595 600 605
 Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro
 610 615 620
 Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly
 625 630 635 640
 Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn
 645 650 655
 Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe
 660 665 670
 Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu
 675 680 685
 Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly
 690 695 700
 Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr
 705 710 715 720
 Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala
 725 730 735
 Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val
 740 745 750
 Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly
 755 760 765
 Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val
 770 775 780
 Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp
 785 790 795 800
 Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro
 805 810 815
 Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly

820	825	830
Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe		
835	840	845
Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala		
850	855	860
Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro		
865	870	875
Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr		
885	890	

<210> 29

<211> 891

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 29

Met Thr Ile Asn Tyr Gln Phe Gly Asp Val Asp Ala His Gly Ala Met			
1	5	10	15
Ile Arg Ala Gln Ala Gly Ser Leu Glu Ala Glu His Gln Ala Ile Ile			
20	25	30	
Ser Asp Val Leu Thr Ala Ser Asp Phe Trp Gly Gly Ala Gly Ser Ala			
35	40	45	

Ala Cys Gln Gly Phe Ile Thr Gln Leu Gly Arg Asn Phe Gln Val Ile

50	55	60
Tyr Glu Gln Ala Asn Ala His Gly Gln Lys Val Gln Ala Ala Gly Asn		
65	70	75
Asn Met Ala Gln Thr Asp Ser Ala Val Gly Ser Ser Trp Ala Gly Thr		
85	90	95
His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala		
100	105	110
Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala		

115	120	125
-----	-----	-----

Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg
 130 135 140
 Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val
 145 150 155 160
 Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys
 165 170 175
 Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala
 180 185 190
 Val Asn Arg Leu Glu Gly Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu
 195 200 205
 Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met
 210 215 220
 Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg
 225 230 235 240
 Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly
 245 250 255
 Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala
 260 265 270
 Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val
 275 280 285
 Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile
 290 295 300
 Leu Ser Ser Val Asp Met Asn Phe Ala Val Leu Pro Pro Glu Val Asn
 305 310 315 320
 Ser Ala Arg Ile Phe Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala
 325 330 335
 Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Ala Gly
 340 345 350
 Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly
 355 360 365
 Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp

370	375	380
Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg		
385	390	395
Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro		
405	410	415
Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala		
420	425	430
Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Glu Ala Glu		
435	440	445
Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His		
450	455	460
Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly		
465	470	475
Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn		
485	490	495
Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile		
500	505	510
Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly		
515	520	525
Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn		
530	535	540
Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly		
545	550	555
Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly		
565	570	575
Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro		
580	585	590
Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His		
595	600	605
Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro		
610	615	620

Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly

625 630 635 640

Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn

645 650 655

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

660 665 670

Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu

675 680 685

Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly

690 695 700

Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr

705 710 715 720

Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala

725 730 735

Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val

740 745 750

Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly

755 760 765

Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val

770 775 780

Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp

785 790 795 800

Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro

805 810 815

Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly

820 825 830

Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe

835 840 845

Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala

850 855 860

Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro

865	870	875	880
Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr			
885	890		
<210> 30			
<211> 902			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic Construct			
<400> 30			
Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly Gly Asn			
1	5	10	15
Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Gly Leu Gln Ile Ser			
20	25	30	
Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala Ala Ala			
35	40	45	
Ser Pro Gln Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys Thr Gln			
50 55 60			
Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly Asp Ala			
65	70	75	80
Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala Glu Thr			
85	90	95	
Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp Gly Thr His Leu Ala Asn Gly			
100	105	110	
Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala Gly Leu Pro Ile Pro			
115 120 125			
Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Ala Ser			
130	135	140	
Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg Ala Glu Gln Val Ala			
145	150	155	160
Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val Val Ser Arg Phe Thr			
165	170	175	

Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys Tyr Gln Gly Gly Thr

180 185 190

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

195 200 205

Gly Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu Leu Met Thr Ser Arg

210 215 220

Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met Ala Gly Arg Phe Glu

225 230 235 240

Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg Arg Met Trp Ala Ser

245 250 255

Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly Met Ala Glu Ala Thr

260 265 270

Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala Phe Arg Asn Ile Val

275 280 285

Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val Arg Asp Ala Asn Asn

290 295 300

Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile Leu Ser Ser Val Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala Ala Ser Ala Trp Asp

340 345 350

Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Ala Gly Ser Phe Ala Ser Val

355 360 365

Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly Pro Ala Ser Leu Ala

370 375 380

Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp Leu Asn Thr Ala Ala

385 390 395 400

Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg Leu Ala Ala Ser Ala

405 410 415

Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro Ala Met Val Ala Ala

420	425	430
Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala Asn Leu Leu Gly Gln		
435	440	445
Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala Glu Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp		
450	455	460
Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala		
465	470	475
Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly Leu Gln Gln Gln Leu		
485	490	495
Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn		
500	505	510
Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile		
515	520	525
Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly		
530	535	540
Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile		
545	550	555
Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro		
565	570	575
Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val		
580	585	590
Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu		
595	600	605
Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala		
610	615	620
Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn		
625	630	635
Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His		
645	650	655
Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe		
660	665	670

Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu

675 680 685

Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe

690 695 700

Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg

705 710 715 720

Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr

725 730 735

Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly

740 745 750

Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn

755 760 765

Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro

770 775 780

Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val

785 790 795 800

Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val

805 810 815

Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile

820 825 830

Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala

835 840 845

His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp

850 855 860

Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn

865 870 875 880

Asp Ala Leu Ser Gly Leu Pro Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu

885 890 895

Pro Arg Leu Phe Ser Thr

900

<210> 31

<211> 902

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 31

Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly Gly Asn

1 5 10 15

Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Gly Leu Gln Ile Ser

20 25 30

Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala Ala Ala

35 40 45

Ser Pro Gln Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys Thr Gln

50 55 60

Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly Asp Ala

65 70 75 80

Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala Glu Thr

85 90 95

Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp Gly Thr His Leu Ala Asn Gly

100 105 110

Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala Gly Leu Pro Ile Pro

115 120 125

Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Ala Ser

130 135 140

Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg Ala Glu Gln Val Ala

145 150 155 160

Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val Val Ser Arg Phe Thr

165 170 175

Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys Tyr Gln Gly Gly Thr

180 185 190

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

195 200 205

Gly Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu Leu Met Thr Ser Arg

210 215 220

Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met Ala Gly Arg Phe Glu

225 230 235 240

Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg Arg Met Trp Ala Ser

245 250 255

Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly Met Ala Glu Ala Thr

260 265 270

Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala Phe Arg Asn Ile Val

275 280 285

Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val Arg Asp Ala Asn Asn

290 295 300

Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile Leu Ser Ser Val Asp

305 310 315 320

Met Asn Phe Ala Val Leu Pro Pro Glu Val Asn Ser Ala Arg Ile Phe

325 330 335

Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala Ser Ala Trp Asp

340 345 350

Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Gly Ser Phe Ala Ser Val

355 360 365

Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly Pro Ala Ser Leu Ala

370 375 380

Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp Leu Asn Thr Ala Ala

385 390 395 400

Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg Leu Ala Ala Ser Ala

405 410 415

Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro Ala Met Val Ala Ala

420 425 430

Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala Asn Leu Leu Gly Gln

435 440 445

Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala Glu Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp

450	455	460
Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala		
465	470	475
Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly Leu Gln Gln Gln Leu		
485	490	495
Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn		
500	505	510
Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile		
515	520	525
Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly		
530	535	540
Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile		
545	550	555
Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro		
565	570	575
Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val		
580	585	590
Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu		
595	600	605
Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala		
610	615	620
Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn		
625	630	635
Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His		
645	650	655
Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe		
660	665	670
Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu		
675	680	685
Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe		
690	695	700

Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg
 705 710 715 720
 Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr
 725 730 735
 Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly
 740 745 750
 Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn
 755 760 765
 Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro
 770 775 780
 Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val
 785 790 795 800
 Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val
 805 810 815
 Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile
 820 825 830
 Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala
 835 840 845
 His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp
 850 855 860
 Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn
 865 870 875 880
 Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu
 885 890 895
 Pro Arg Leu Phe Ser Thr
 900
 <210> 32
 <211> 914
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 32

Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly Gly Asn

1 5 10 15

Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Gly Leu Gln Ile Ser

20 25 30

Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala Ala Ala

35 40 45

Ser Pro Gln Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys Thr Gln

50 55 60

Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly Asp Ala

65 70 75 80

Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala Glu Thr

85 90 95

Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp Glu Leu Ser Pro Cys Ala Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Glu Phe Lys Gln Ala Ala Val Leu Thr Asp Leu Pro Gly Glu Leu Met

130 135 140

Ser Ala Leu Ser Gln Gly Leu Ser Gln Phe Gly Ile Asn Ile Pro Pro

145 150 155 160

Val Pro Ser Leu Thr Gly Ser Gly Asp Ala Ser Thr Gly Leu Thr Gly

165 170 175

Pro Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Ser Pro

180 185 190

Gly Leu Thr Asp Pro Ala Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Pro Thr Leu

195 200 205

Pro Gly Ser Leu Ala Ala Pro Gly Thr Thr Leu Ala Pro Thr Pro Gly

210 215 220

Val Gly Ala Asn Pro Ala Leu Thr Asn Pro Ala Leu Thr Ser Pro Thr

225 230 235 240

Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Ser Pro Thr Gly Leu Asp Pro Ala Leu
 245 250 255
 Gly Gly Ala Asn Glu Ile Pro Ile Thr Thr Pro Val Gly Leu Asp Pro
 260 265 270
 Gly Ala Asp Gly Thr Tyr Pro Ile Leu Gly Asp Pro Thr Leu Gly Thr
 275 280 285
 Ile Pro Ser Ser Pro Ala Thr Thr Ser Thr Gly Gly Gly Leu Val
 290 295 300
 Asn Asp Val Met Gln Val Ala Asn Glu Leu Gly Ala Ser Gln Ala Ile
 305 310 315 320
 Asp Leu Leu Lys Gly Val Leu Met Pro Ser Ile Met Gln Ala Val Gln
 325 330 335
 Asn Gly Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ala Ser Pro Pro Val Pro Pro Ile
 340 345 350
 Pro Ala Ala Ala Ala Val Pro Pro Thr Asp Pro Ile Thr Val Pro Val
 355 360 365
 Ala Gly Thr His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser
 370 375 380
 Glu Ile Ala Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile
 385 390 395 400
 Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr
 405 410 415
 Pro Ala Arg Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr
 420 425 430
 Cys Lys Val Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn
 435 440 445
 Gly Ser Lys Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu
 450 455 460
 Asp Asp Ala Val Asn Arg Leu Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala
 465 470 475 480
 Cys Asn Glu Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met

485	490	495
Arg Asp Met Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp		
500	505	510
Glu Ala Arg Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly		
515	520	525
Trp Ser Gly Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met		
530	535	540
Asn Gln Ala Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp		
545	550	555
Gly Leu Val Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser		
565	570	575
Gln Gln Ile Leu Ser Ser Val Asp Met Val Asp Ala His Arg Gly Gly		
580	585	590
His Pro Thr Pro Met Ser Ser Thr Lys Ala Thr Leu Arg Leu Ala Glu		
595	600	605
Ala Thr Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Lys Arg Gly Ala Asp Lys Leu		
610	615	620
Ile Ser Thr Ile Asp Glu Phe Ala Lys Ile Ala Ile Ser Ser Gly Cys		
625	630	635
Ala Glu Leu Met Ala Phe Ala Thr Ser Ala Val Arg Asp Ala Glu Asn		
645	650	655
Ser Glu Asp Val Leu Ser Arg Val Arg Lys Glu Thr Gly Val Glu Leu		
660	665	670
Gln Ala Leu Arg Gly Glu Asp Glu Ser Arg Leu Thr Phe Leu Ala Val		
675	680	685
Arg Arg Trp Tyr Gly Trp Ser Ala Gly Arg Ile Leu Asn Leu Asp Ile		
690	695	700
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Ser Ser Gly Val Asp Glu Glu Pro Glu		
705	710	715
Ile Ala Leu Ser Leu Pro Leu Gly Ala Gly Arg Leu Thr Arg Glu Trp		
725	730	735

Leu Pro Asp Asp Pro Pro Gly Arg Arg Arg Val Ala Met Leu Arg Asp
 740 745 750
 Trp Leu Asp Ala Glu Leu Ala Glu Pro Ser Val Thr Val Leu Glu Ala
 755 760 765
 Gly Ser Pro Asp Leu Ala Val Ala Thr Ser Lys Thr Phe Arg Ser Leu
 770 775 780
 Ala Arg Leu Thr Gly Ala Ala Pro Ser Met Ala Gly Pro Arg Val Lys
 785 790 795 800
 Arg Thr Leu Thr Ala Asn Gly Leu Arg Gln Leu Ile Ala Phe Ile Ser
 805 810 815
 Arg Met Thr Ala Val Asp Arg Ala Glu Leu Glu Gly Val Ser Ala Asp
 820 825 830
 Arg Ala Pro Gln Ile Val Ala Gly Ala Leu Val Ala Glu Ala Ser Met
 835 840 845
 Arg Ala Leu Ser Ile Glu Ala Val Glu Ile Cys Pro Trp Ala Leu Arg
 850 855 860
 Glu Gly Leu Ile Leu Arg Lys Leu Asp Ser Glu Ala Asp Gly Thr Ala
 865 870 875 880
 Leu Ile Glu Ser Ser Val His Thr Ser Val Arg Ala Val Gly Gly
 885 890 895
 Gln Pro Ala Asp Arg Asn Ala Ala Asn Arg Ser Arg Gly Ser Lys Pro
 900 905 910
 Ser Thr

<210> 33

<211> 942

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 33

Met Thr Ile Asn Tyr Gln Phe Gly Asp Val Asp Ala His Gly Ala Met

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

Met Pro Pro Ala Gly Ser Val Val Asp Phe Gly Ala Leu Pro Pro Glu
 260 265 270
 Ile Asn Ser Ala Arg Met Tyr Ala Gly Pro Gly Ser Ala Ser Leu Val
 275 280 285
 Ala Ala Ala Lys Met Trp Asp Ser Val Ala Ser Asp Leu Phe Ser Ala
 290 295 300
 Ala Ser Ala Phe Gln Ser Val Val Trp Gly Leu Thr Val Gly Ser Trp
 305 310 315 320
 Ile Gly Ser Ser Ala Gly Leu Met Ala Ala Ala Ser Pro Tyr Val
 325 330 335
 Ala Trp Met Ser Val Thr Ala Gly Gln Ala Gln Leu Thr Ala Ala Gln
 340 345 350
 Val Arg Val Ala Ala Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Arg Leu Thr Val
 355 360 365
 Pro Pro Pro Val Ile Ala Glu Asn Arg Thr Glu Leu Met Thr Leu Thr
 370 375 380
 Ala Thr Asn Leu Leu Gly Gln Asn Thr Pro Ala Ile Glu Ala Asn Gln
 385 390 395 400
 Ala Ala Tyr Ser Gln Met Trp Gly Gln Asp Ala Glu Ala Met Tyr Gly
 405 410 415
 Tyr Ala Ala Thr Ala Ala Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu
 420 425 430
 Asp Ala Pro Leu Ile Thr Asn Pro Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Val
 435 440 445
 Ala Val Glu Glu Ala Ile Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn
 450 455 460
 Asn Val Pro Gln Ala Leu Gln Gln Leu Ala Gln Pro Ala Gln Gly Val
 465 470 475 480
 Val Pro Ser Ser Lys Leu Gly Gly Leu Trp Thr Ala Val Ser Pro His
 485 490 495
 Leu Ser Pro Leu Ser Asn Val Ser Ser Ile Ala Asn Asn His Met Ser

500	505	510
Met Met Gly Thr Gly Val Ser Met Thr Asn Thr Leu His Ser Met Leu		
515	520	525
Lys Gly Leu Ala Pro Ala Ala Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Glu		
530	535	540
Asn Gly Val Trp Ala Met Ser Ser Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser		
545	550	555
Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Ala Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg		
565	570	575
Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser Val Pro Pro Ala Trp Ala Ala Ala		
580	585	590
Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala Arg Ala Leu Pro Leu Thr Ser Leu		
595	600	605
Thr Ser Ala Ala Gln Thr Ala Pro Gly His Met Leu Gly Gly Leu Pro		
610	615	620
Leu Gly His Ser Val Asn Ala Gly Ser Gly Ile Asn Asn Ala Leu Arg		
625	630	635
Val Pro Ala Arg Ala Tyr Ala Ile Pro Arg Thr Pro Ala Ala Gly Glu		
645	650	655
Phe Phe Ser Arg Pro Gly Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser		
660	665	670
Pro Ser Met Gly Arg Asp Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly Gly Asn		
675	680	685
Asn Ser Pro Ala Val Tyr Leu Leu Asp Gly Leu Arg Ala Gln Asp Asp		
690	695	700
Tyr Asn Gly Trp Asp Ile Asn Thr Pro Ala Phe Glu Trp Tyr Tyr Gln		
705	710	715
Ser Gly Leu Ser Ile Val Met Pro Val Gly Gly Gln Ser Ser Phe Tyr		
725	730	735
Ser Asp Trp Tyr Ser Pro Ala Cys Gly Lys Ala Gly Cys Gln Thr Tyr		
740	745	750

Lys Trp Glu Thr Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro Gln Trp Leu Ser Ala

755 760 765

Asn Arg Ala Val Lys Pro Thr Gly Ser Ala Ala Ile Gly Leu Ser Met

770 775 780

Ala Gly Ser Ser Ala Met Ile Leu Ala Ala Tyr His Pro Gln Gln Phe

785 790 795 800

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

805 810 815

Gly Pro Ser Leu Ile Gly Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Gly Tyr Lys

820 825 830

Ala Ala Asp Met Trp Gly Pro Ser Ser Asp Pro Ala Trp Glu Arg Asn

835 840 845

Asp Pro Thr Gln Gln Ile Pro Lys Leu Val Ala Asn Asn Thr Arg Leu

850 855 860

Trp Val Tyr Cys Gly Asn Gly Thr Pro Asn Glu Leu Gly Ala Asn

865 870 875 880

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

885 890 895

Phe Gln Asp Ala Tyr Asn Ala Ala Gly Gly His Asn Ala Val Phe Asn

900 905 910

Phe Pro Pro Asn Gly Thr His Ser Trp Glu Tyr Trp Gly Ala Gln Leu

915 920 925

Asn Ala Met Lys Gly Asp Leu Gln Ser Ser Leu Gly Ala Gly

930 935 940

<210> 34

<211> 1082

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 34

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

245	250	255	
Ala Gly Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp			
260	265	270	
His Gly Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val			
275	280	285	
Gly Trp Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln			
290	295	300	
Ala Arg Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val			
305	310	315	320
Ser Pro Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val			
325	330	335	
Ala Ala Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala Glu			
340	345	350	
Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly			
355	360	365	
Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln			
370	375	380	
Glu Gly Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser			
385	390	395	400
Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp			
405	410	415	
Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn			
420	425	430	
Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr			
435	440	445	
Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly			
450	455	460	
Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly			
465	470	475	480
Pro Gly Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro			
485	490	495	

Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro

500 505 510

Val His Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe

515 520 525

Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala

530 535 540

Gln Gly Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala

545 550 555 560

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

565 570 575

Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro

580 585 590

Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro

595 600 605

Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly

610 615 620

Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp

625 630 635 640

Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu

645 650 655

Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His

660 665 670

Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln

675 680 685

Pro Val Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser

690 695 700

Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly

705 710 715 720

Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu

725 730 735

Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly

740	745	750
Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln		
755	760	765
Gly Ala Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro		
770	775	780
Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr Phe Ser Arg		
785	790	795
785 Pro Gly Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser Pro Ser Met Gly		
800	805	810
805 Arg Asp Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly Gly Asn Asn Ser Pro Ala		
820	825	830
820 Val Tyr Leu Leu Asp Gly Leu Arg Ala Gln Asp Asp Tyr Asn Gly Trp		
835	840	845
835 Asp Ile Asn Thr Pro Ala Phe Glu Trp Tyr Tyr Gln Ser Gly Leu Ser		
850	855	860
850 Ile Val Met Pro Val Gly Gly Gln Ser Ser Phe Tyr Ser Asp Trp Tyr		
865	870	875
865 870 875 Ser Pro Ala Cys Gly Lys Ala Gly Cys Gln Thr Tyr Lys Trp Glu Thr		
885	890	895
885 890 895 Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro Gln Trp Leu Ser Ala Asn Arg Ala Val		
900	905	910
900 905 910 Lys Pro Thr Gly Ser Ala Ala Ile Gly Leu Ser Met Ala Gly Ser Ser		
915	920	925
915 920 925 Ala Met Ile Leu Ala Ala Tyr His Pro Gln Gln Phe Ile Tyr Ala Gly		
930	935	940
930 935 940 Ser Leu Ser Ala Leu Leu Asp Pro Ser Gln Gly Met Gly Pro Ser Leu		
945	950	955
945 950 955 Ile Gly Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Gly Tyr Lys Ala Ala Asp Met		
965	970	975
965 970 975 Trp Gly Pro Ser Ser Asp Pro Ala Trp Glu Arg Asn Asp Pro Thr Gln		
980	985	990

Gln Ile Pro Lys Leu Val Ala Asn Asn Thr Arg Leu Trp Val Tyr Cys

995 1000 1005

Gly Asn Gly Thr Pro Asn Glu Leu Gly Ala Asn Ile Pro Ala Glu

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035 1040

Tyr Asn Ala Ala Gly Gly His Asn Ala Val Phe Asn Phe Pro Pro Asn

1045 1050 1055

Gly Thr His Ser Trp Glu Tyr Trp Gly Ala Gln Leu Asn Ala Met Lys

1060 1065 1070

Gly Asp Leu Gln Ser Ser Leu Gly Ala Gly

1075 1080

<210> 35

<211> 1166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 35

Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly Asn

1 5 10 15

Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Leu Gln Ile Ser

20 25 30

Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala Ala Ala

35 40 45

Ser Pro Gln Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys Thr Gln

50 55 60

Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly Asp Ala

65 70 75 80

Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala Glu Thr

85 90 95

Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp Glu Leu Ser Pro Cys Ala Tyr

100	105	110
Phe Leu Val Tyr Glu Ser Thr Glu Thr Thr Glu Arg Pro Glu His His		
115	120	125
Glu Phe Lys Gln Ala Ala Val Leu Thr Asp Leu Pro Gly Glu Leu Met		
130	135	140
Ser Ala Leu Ser Gln Gly Leu Ser Gln Phe Gly Ile Asn Ile Pro Pro		
145	150	155
Val Pro Ser Leu Thr Gly Ser Gly Asp Ala Ser Thr Gly Leu Thr Gly		
165	170	175
Pro Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Ser Pro		
180	185	190
Gly Leu Thr Asp Pro Ala Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Pro Thr Leu		
195	200	205
Pro Gly Ser Leu Ala Ala Pro Gly Thr Thr Leu Ala Pro Thr Pro Gly		
210	215	220
Val Gly Ala Asn Pro Ala Leu Thr Asn Pro Ala Leu Thr Ser Pro Thr		
225	230	235
Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Ser Pro Thr Gly Leu Asp Pro Ala Leu		
245	250	255
Gly Gly Ala Asn Glu Ile Pro Ile Thr Thr Pro Val Gly Leu Asp Pro		
260	265	270
Gly Ala Asp Gly Thr Tyr Pro Ile Leu Gly Asp Pro Thr Leu Gly Thr		
275	280	285
Ile Pro Ser Ser Pro Ala Thr Thr Ser Thr Gly Gly Gly Leu Val		
290	295	300
Asn Asp Val Met Gln Val Ala Asn Glu Leu Gly Ala Ser Gln Ala Ile		
305	310	315
Asp Leu Leu Lys Gly Val Leu Met Pro Ser Ile Met Gln Ala Val Gln		
325	330	335
Asn Gly Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ala Ser Pro Pro Val Pro Pro Ile		
340	345	350

Pro Ala Ala Ala Ala Val Pro Pro Thr Asp Pro Ile Thr Val Pro Val

355 360 365

Ala Gly Thr His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser

370 375 380

Glu Ile Ala Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile

385 390 395 400

Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr

405 410 415

Pro Ala Arg Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr

420 425 430

Cys Lys Val Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn

435 440 445

Gly Ser Lys Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu

450 455 460

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

465 470 475 480

Cys Asn Glu Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met

485 490 495

Arg Asp Met Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp

500 505 510

Glu Ala Arg Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly

515 520 525

Trp Ser Gly Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met

530 535 540

Asn Gln Ala Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp

545 550 555 560

Gly Leu Val Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser

565 570 575

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

580 585 590

Glu Val Asn Ser Ala Arg Ile Phe Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met

595	600	605
Leu Ala Ala Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala		
610	615	620
Ala Ala Gly Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala		
625	630	635
Trp His Gly Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr		
645	650	655
Val Gly Trp Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly		
660	665	670
Gln Ala Arg Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr		
675	680	685
Val Ser Pro Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu		
690	695	700
Val Ala Ala Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala		
705	710	715
Glu Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe		
725	730	735
Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile		
740	745	750
Gln Glu Gly Leu Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala		
755	760	765
Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn		
770	775	780
Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala		
785	790	795
Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn		
805	810	815
Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile		
820	825	830
Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly		
835	840	845

Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu
 850 855 860
 Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr
 865 870 875 880
 Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln
 885 890 895
 Phe Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val
 900 905 910
 Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala
 915 920 925
 Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile
 930 935 940
 Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg
 945 950 955 960
 Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg
 965 970 975
 Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu
 980 985 990
 Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val
 995 1000 1005
 Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro
 1010 1015 1020
 Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu
 1025 1030 1035 1040
 His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val
 1045 1050 1055
 Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro
 1060 1065 1070
 Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu
 1075 1080 1085
 Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val

1090	1095	1100	
Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe			
1105	1110	1115	1120
Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln			
1125	1130	1135	
Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu			
1140	1145	1150	
Pro Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr			
1155	1160	1165	
<210> 36			
<211> 1166			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic Construct			
<400> 36			
Asp Asp Ile Asp Trp Asp Ala Ile Ala Gln Cys Glu Ser Gly Gly Asn			
1	5	10	15
Trp Ala Ala Asn Thr Gly Asn Gly Leu Tyr Gly Leu Gln Ile Ser			
20	25	30	
Gln Ala Thr Trp Asp Ser Asn Gly Gly Val Gly Ser Pro Ala Ala Ala			
35	40	45	
Ser Pro Gln Gln Gln Ile Glu Val Ala Asp Asn Ile Met Lys Thr Gln			
50	55	60	
Gly Pro Gly Ala Trp Pro Lys Cys Ser Ser Cys Ser Gln Gly Asp Ala			
65	70	75	80
Pro Leu Gly Ser Leu Thr His Ile Leu Thr Phe Leu Ala Ala Glu Thr			
85	90	95	
Gly Gly Cys Ser Gly Ser Arg Asp Asp Glu Leu Ser Pro Cys Ala Tyr			
100	105	110	
Phe Leu Val Tyr Glu Ser Thr Glu Thr Thr Glu Arg Pro Glu His His			
115	120	125	

Glu Phe Lys Gln Ala Ala Val Leu Thr Asp Leu Pro Gly Glu Leu Met
 130 135 140
 Ser Ala Leu Ser Gln Gly Leu Ser Gln Phe Gly Ile Asn Ile Pro Pro
 145 150 155 160

 Val Pro Ser Leu Thr Gly Ser Gly Asp Ala Ser Thr Gly Leu Thr Gly
 165 170 175
 Pro Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Ser Pro
 180 185 190
 Gly Leu Thr Asp Pro Ala Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Pro Thr Leu
 195 200 205
 Pro Gly Ser Leu Ala Ala Pro Gly Thr Thr Leu Ala Pro Thr Pro Gly
 210 215 220

 Val Gly Ala Asn Pro Ala Leu Thr Asn Pro Ala Leu Thr Ser Pro Thr
 225 230 235 240
 Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Ser Pro Thr Gly Leu Asp Pro Ala Leu
 245 250 255
 Gly Gly Ala Asn Glu Ile Pro Ile Thr Thr Pro Val Gly Leu Asp Pro
 260 265 270
 Gly Ala Asp Gly Thr Tyr Pro Ile Leu Gly Asp Pro Thr Leu Gly Thr
 275 280 285

 Ile Pro Ser Ser Pro Ala Thr Thr Ser Thr Gly Gly Gly Leu Val
 290 295 300
 Asn Asp Val Met Gln Val Ala Asn Glu Leu Gly Ala Ser Gln Ala Ile
 305 310 315 320
 Asp Leu Leu Lys Gly Val Leu Met Pro Ser Ile Met Gln Ala Val Gln
 325 330 335
 Asn Gly Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ala Ser Pro Pro Val Pro Pro Ile
 340 345 350

 Pro Ala Ala Ala Ala Val Pro Pro Thr Asp Pro Ile Thr Val Pro Val
 355 360 365
 Ala Gly Thr His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser

370	375	380
Glu Ile Ala Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile		
385	390	395
Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr		
405	410	415
Pro Ala Arg Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr		
420	425	430
Cys Lys Val Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn		
435	440	445
Gly Ser Lys Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu		
450	455	460
Asp Asp Ala Val Asn Arg Leu Glu Gly Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala		
465	470	475
Cys Asn Glu Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met		
485	490	495
Arg Asp Met Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp		
500	505	510
Glu Ala Arg Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly		
515	520	525
Trp Ser Gly Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met		
530	535	540
Asn Gln Ala Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp		
545	550	555
Gly Leu Val Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser		
565	570	575
Gln Gln Ile Leu Ser Ser Val Asp Met Asn Phe Ala Val Leu Pro Pro		
580	585	590
Glu Val Asn Ser Ala Arg Ile Phe Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met		
595	600	605
Leu Ala Ala Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala		
610	615	620

Ala Ala Gly Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala
625 630 635 640

Trp His Gly Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr
645 650 655

Val Gly Trp Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly
660 665 670

Gln Ala Arg Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr
675 680 685

Val Ser Pro Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu
690 695 700

Val Ala Ala Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala
705 710 715 720

Glu Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe
725 730 735

Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile
740 745 750

Gln Glu Gly Leu Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala
755 760 765

Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn
770 775 780

Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala
785 790 795 800

Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn
805 810 815

Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile Gly Asn Gly Gln Ile
820 825 830

Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly
835 840 845

Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu
850 855 860

Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr

865	870	875	880
Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln			
885	890	895	
Phe Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val			
900	905	910	
Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala			
915	920	925	
Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile			
930	935	940	
Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg			
945	950	955	960
Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg			
965	970	975	
Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu			
980	985	990	
Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val			
995	1000	1005	
Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro			
1010	1015	1020	
Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu			
1025	1030	1035	1040
His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val			
1045	1050	1055	
Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro			
1060	1065	1070	
Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu			
1075	1080	1085	
Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val			
1090	1095	1100	
Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe			
1105	1110	1115	1120

Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln

1125 1130 1135

Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu

1140 1145 1150

Pro Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr

1155 1160 1165

<210> 37

<211> 1176

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 37

Met Thr Ile Asn Tyr Gln Phe Gly Asp Val Asp Ala His Gly Ala Met

1 5 10 15

Ile Arg Ala Gln Ala Gly Ser Leu Glu Ala Glu His Gln Ala Ile Ile

20 25 30

Ser Asp Val Leu Thr Ala Ser Asp Phe Trp Gly Gly Ala Gly Ser Ala

35 40 45

Ala Cys Gln Gly Phe Ile Thr Gln Leu Gly Arg Asn Phe Gln Val Ile

50 55 60

Tyr Glu Gln Ala Asn Ala His Gly Gln Lys Val Gln Ala Ala Gly Asn

65 70 75 80

Asn Met Ala Gln Thr Asp Ser Ala Val Gly Ser Ser Trp Ala Gly Thr

85 90 95

His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala

100 105 110

Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala

115 120 125

Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg

130 135 140

Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val

145	150	155	160
Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys			
165	170	175	
Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala			
180	185	190	
Val Asn Arg Leu Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu			
195	200	205	
Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met			
210	215	220	
Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg			
225	230	235	240
Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly			
245	250	255	
Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala			
260	265	270	
Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val			
275	280	285	
Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile			
290	295	300	
Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Phe Ala Val Leu Pro Pro Glu Val Asn			
305	310	315	320
Ser Ala Arg Ile Phe Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala			
325	330	335	
Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Ala Gly			
340	345	350	
Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly			
355	360	365	
Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp			
370	375	380	
Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg			
385	390	395	400

Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro
 405 410 415
 Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala
 420 425 430
 Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala Glu Ala Glu
 435 440 445
 Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His

 450 455 460
 Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn
 485 490 495
 Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile
 500 505 510
 Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly

 515 520 525
 Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn
 530 535 540
 Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly
 545 550 555 560
 Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly
 565 570 575
 Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro

 580 585 590
 Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His
 595 600 605
 Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro
 610 615 620
 Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly
 625 630 635 640
 Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn

645	650	655
Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe		
660	665	670
Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu		
675	680	685
Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly		
690	695	700
Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr		
705	710	715
Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala		
725	730	735
Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val		
740	745	750
Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly		
755	760	765
Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val		
770	775	780
Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp		
785	790	795
Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro		
805	810	815
Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly		
820	825	830
Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe		
835	840	845
Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala		
850	855	860
Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro		
865	870	875
Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr Phe Ser Arg Pro Gly		
885	890	895

Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser Pro Ser Met Gly Arg Asp

900 905 910

Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly Gly Asn Asn Ser Pro Ala Val Tyr

915 920 925

Leu Leu Asp Gly Leu Arg Ala Gln Asp Asp Tyr Asn Gly Trp Asp Ile

930 935 940

Asn Thr Pro Ala Phe Glu Trp Tyr Tyr Gln Ser Gly Leu Ser Ile Val

945 950 955 960

Met Pro Val Gly Gly Gln Ser Ser Phe Tyr Ser Asp Trp Tyr Ser Pro

965 970 975

Ala Cys Gly Lys Ala Gly Cys Gln Thr Tyr Lys Trp Glu Thr Phe Leu

980 985 990

Thr Ser Glu Leu Pro Gln Trp Leu Ser Ala Asn Arg Ala Val Lys Pro

995 1000 1005

Thr Gly Ser Ala Ala Ile Gly Leu Ser Met Ala Gly Ser Ser Ala Met

1010 1015 1020

Ile Leu Ala Ala Tyr His Pro Gln Gln Phe Ile Tyr Ala Gly Ser Leu

1025 1030 1035 1040

Ser Ala Leu Leu Asp Pro Ser Gln Gly Met Gly Pro Ser Leu Ile Gly

1045 1050 1055

Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Gly Tyr Lys Ala Ala Asp Met Trp Gly

1060 1065 1070

Pro Ser Ser Asp Pro Ala Trp Glu Arg Asn Asp Pro Thr Gln Gln Ile

1075 1080 1085

Pro Lys Leu Val Ala Asn Asn Thr Arg Leu Trp Val Tyr Cys Gly Asn

1090 1095 1100

Gly Thr Pro Asn Glu Leu Gly Gly Ala Asn Ile Pro Ala Glu Phe Leu

1105 1110 1115 1120

Glu Asn Phe Val Arg Ser Ser Asn Leu Lys Phe Gln Asp Ala Tyr Asn

1125 1130 1135

Ala Ala Gly Gly His Asn Ala Val Phe Asn Phe Pro Pro Asn Gly Thr

1140	1145	1150
His Ser Trp Glu Tyr Trp Gly Ala Gln Leu Asn Ala Met Lys Gly Asp		
1155	1160	1165
Leu Gln Ser Ser Leu Gly Ala Gly		
1170	1175	
<210> 38		
<211> 1176		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic Construct		
<400> 38		
Met Thr Ile Asn Tyr Gln Phe Gly Asp Val Asp Ala His Gly Ala Met		
1	5	10
Ile Arg Ala Gln Ala Gly Ser Leu Glu Ala Glu His Gln Ala Ile Ile		
20	25	30
Ser Asp Val Leu Thr Ala Ser Asp Phe Trp Gly Gly Ala Gly Ser Ala		
35	40	45
Ala Cys Gln Gly Phe Ile Thr Gln Leu Gly Arg Asn Phe Gln Val Ile		
50	55	60
Tyr Glu Gln Ala Asn Ala His Gly Gln Lys Val Gln Ala Ala Gly Asn		
65	70	75
Asn Met Ala Gln Thr Asp Ser Ala Val Gly Ser Ser Trp Ala Gly Thr		
85	90	95
His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala		
100	105	110
Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala		
115	120	125
Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg		
130	135	140
Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val		

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys

165	170	175
-----	-----	-----

Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala

180	185	190
-----	-----	-----

Val Asn Arg Leu Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu

195	200	205
-----	-----	-----

Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met

210	215	220
-----	-----	-----

Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg

225	230	235
-----	-----	-----

Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly

245	250	255
-----	-----	-----

Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala

260	265	270
-----	-----	-----

Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val

275	280	285
-----	-----	-----

Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile

290	295	300
-----	-----	-----

Leu Ser Ser Val Asp Met Asn Phe Ala Val Leu Pro Pro Glu Val Asn

305	310	315
-----	-----	-----

Ser Ala Arg Ile Phe Ala Gly Ala Gly Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala

325	330	335
-----	-----	-----

Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu Glu Leu His Ala Ala Ala Gly

340	345	350
-----	-----	-----

Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp Ala Trp His Gly

355	360	365
-----	-----	-----

Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp

370	375	380
-----	-----	-----

Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg

385	390	395
-----	-----	-----

400

Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro

405 410 415

Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala

420 425 430

Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala Ala Glu Ala Glu

435 440 445

Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His

450 455 460

Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly

465 470 475 480

Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn

485 490 495

Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile

500 505 510

Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly

515 520 525

Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn

530 535 540

Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly

545 550 555 560

Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Pro Gly

565 570 575

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

580 585 590

Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His

595 600 605

Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro

610 615 620

Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly

625 630 635 640

Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn

645	650	655
Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe		
660	665	670
Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu		
675	680	685
Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly		
690	695	700
Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr		
705	710	715
Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala		
725	730	735
Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val		
740	745	750
Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly		
755	760	765
Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val		
770	775	780
Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp		
785	790	795
Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro		
805	810	815
Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly		
820	825	830
Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe		
835	840	845
Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala		
850	855	860
Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro		
865	870	875
Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr Phe Ser Arg Pro Gly		
885	890	895

Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser Pro Ser Met Gly Arg Asp
 900 905 910
 Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly Gly Asn Asn Ser Pro Ala Val Tyr
 915 920 925

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

Thr Ser Glu Leu Pro Gln Trp Leu Ser Ala Asn Arg Ala Val Lys Pro
 995 1000 1005
 Thr Gly Ser Ala Ala Ile Gly Leu Ser Met Ala Gly Ser Ser Ala Met
 1010 1015 1020
 Ile Leu Ala Ala Tyr His Pro Gln Gln Phe Ile Tyr Ala Gly Ser Leu
 1025 1030 1035 1040
 Ser Ala Leu Leu Asp Pro Ser Gln Gly Met Gly Pro Ser Leu Ile Gly
 1045 1050 1055

Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Gly Tyr Lys Ala Ala Asp Met Trp Gly
 1060 1065 1070
 Pro Ser Ser Asp Pro Ala Trp Glu Arg Asn Asp Pro Thr Gln Gln Ile
 1075 1080 1085
 Pro Lys Leu Val Ala Asn Asn Thr Arg Leu Trp Val Tyr Cys Gly Asn
 1090 1095 1100
 Gly Thr Pro Asn Glu Leu Gly Gly Ala Asn Ile Pro Ala Glu Phe Leu
 1105 1110 1115 1120

Glu Asn Phe Val Arg Ser Ser Asn Leu Lys Phe Gln Asp Ala Tyr Asn
 1125 1130 1135
 Ala Ala Gly Gly His Asn Ala Val Phe Asn Phe Pro Pro Asn Gly Thr

1140	1145	1150
His Ser Trp Glu Tyr Trp Gly Ala Gln Leu Asn Ala Met Lys Gly Asp		
1155	1160	1165
Leu Gln Ser Ser Leu Gly Ala Gly		
1170	1175	
<210> 39		
<211> 981		
<212> DNA		
<213> Mycobacterium tuberculosis		

<400> 39

```

gtcgatgccc accgcggcgg ccacccgacc ccgatgagct cgacgaaggc cacgctgcgg 60
ctggccgagg ccacccgacag ctggggcaag atcaccaagc gcggagccga caagctgatt 120
tccaccatcg acaaattcgc caagattgcc atcagctcg gctgtgccga gctgatggcc 180
ttcggcacgt cggcggtccg cgacgcccgg aattccgagg acgtccgtc ccgggtgcgc 240
aaagagaccc gtgtcgagtt gcagggcgctg cgtggggagg acgagtcacg gctgaccc 300
ctggccgtgc gacgatggta cgggtggagc gctgggcgc taatcaacct cgacatcg 360
ggcggtcgc tggaaagtgtc cagtggcggtc gacgaggagc ccgagattgc gttatcgctg 420

ccccctggcgcc cggacgggtt gacccgagag tggctgccc acgatccgccc gggccggcgc 480
cggttggcga tgctcgaga ctggctggat gccgagctgg ccgagcccgat tgtgaccgtc 540
ctggaaagcccg gcagccccgaa cctggcggtc gcaacgtcga agacgttgc ctcgttggcg 600
cgactaacgg tgcggccccc atccatggcc gggccgggg tgaagaggac cctaaccggca 660
aatggctgc gcaactcat cgcgttatac tcttaggatga cggcggttga ccgtgcagaa 720
ctggaaagggg taagcgccga cggagcgccg cagattgtgg cggcgccct ggtggcagag 780
gcgagcatgc gaggactgtc gatagaagcg gtggaaatct gcccgtggc gctgcggaa 840
ggtctcatct tgcgcaaact cgacagcgaa gccgacggaa ccgcctcat cgagtctcg 900

```

tctgtgcaca ctgcggcgc tgccgtcgga ggtcagccag ctgatcgaa cgccggcaac 960
 cgatcgagag gcagcaaaacc a 981

<210> 40

<211> 332

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 40

catctcgcca acggttcgat gtcggaagtc atgatgtcgg aaattgccgg gttgcctatc 60
 cctccgatta tccattacgg ggcgattgcc tatgccccca gcgccgcgtc gggcaaagcg 120
 tggcaccaggc gcacaccggc gcgagcagag caagtgcac tagaaaagtg cggtgacaag 180
 acttgcaaag tggtagtcg ctaccaggc tgccgcgg tcgcctacaa cggctcgaaa 240
 taccaaggcg gaaccggact cacgcgccgc gcggcagaag acgacgccgt gaaccgactc 300

gaaggcgggc ggatcgtcaa ctggcgtgc aa 332

<210> 41

<211> 855

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 41

ttctccggc cgggctgcc ggtcgagtac ctgcagggtgc cgtgcgcgtc gatggccgc 60
 gacatcaagg ttcaaggc gaggcggtgg aacaactcac ctgcgggtta tctgtcgac 120
 ggcctgcgcg cccaagacga ctacaacggc tgggatatac acacccggc gttcgagtgg 180
 tactaccagt cgggactgtc gatagtcatg cgggtcgccg ggcagttccag cttctacagc 240
 gactggtaca gcccggctg cggtaaggct ggctgccaga cttacaagtg gaaacacctc 300
 ctgaccagcg agctgcccga atgggtgtcc gccaacaggc cctgtaaagcc caccggcagc 360

gctgcaatcg gcttgtcgat ggccggctcg tcggcaatga tcttggccgc ctaccacccc 420
 cagcagtta ctaacgcggc ctcgctgtcg gccctgctgg acccctctca gggatgggg 480
 cctagcctga tcggcctcgc gatgggtgac gcccgggtt acaaggccgc agacatgtgg 540
 ggtccctcga gtgacccggc atgggagcgc aacgacccta cgcagcagat ccccaagctg 600
 gtcgcaaaca acacccggct atgggttat tgcggaaacg gcacccggaa cgagttggc 660
 ggtgccaaca taccggccga gttcttggag aacttcgttc gtagcagcaa cctgaagttc 720
 caggatgcgt acaacgcgcg gggcgccac aacgcccgt tcaacttccc gccaacggc 780
 acgcacagct gggagtactg gggcgctcag ctcaacgcca tgaagggtga cctgcagagt 840

tcgttaggcg ccggc 855

<210> 42

<211> 1740

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 42

atgaatttcg ccgtttgcc gcccggaggta aattcggcgc gcatattcgc cggtgcggc 60

ctggcccaa tgctggcgcc ggcgtcgcc tggacgggt tggcgagga gttcatgcc 120
 gcggcggct cttcgctc ggtgaccacc gggtggcg ggcacgcgt gcatggtccg 180
 gcgtcgctgg cgtgacccg cgccgcaccc ccgtatgtgg ggtggtgaa cacggcg 240
 gtcaggccg cgccaggcgcc cggccaggcg cggtagccg cgagcgcgtt cgaggcgac 300

ctggcgccca ccgtgtctcc agcgatggc ggcgcacacc ggacacggct ggcgtcgctg 360
 gtggcagcca acttgctgg ccagaacgcc ccggcgatcg cggccgcgaa ggctgaatac 420
 gagcagatat gggccagga cgtggccgcg atgttcggct atcactccgc cgcgtcgccg 480
 gtggccacgc agctggcgc tattcaagag ggttgcagc agcagctgca aaacgtctg 540
 gcccagtgg ctacgggaa cctggcgcg ggaaatgtgg gcgtcgccaa catggcaac 600
 gacaacattg gcaacgcaaa catcggttc ggaaatcgag gcgcacccaa catcgcatc 660
 ggaaatatcg ggcacagaaa ctcggcatt ggaaacaccg gcaattggaa tatcgcatc 720
 ggcacatcccc gcaacggaca aatcggttc ggcaaggctt ccaacccgaa cgtttgggt 780

gtggcaacg gcccgggg agtaaccgcg ttggcatgg gggcacccg cagccactg 840
 cgcgtgcca acatccccctt actcgagtac gtcgcgggt tcatcacccc cgtgcaccc 900
 ggatacaccg ctacgttctt ggaaacgcaca tcgcagttt tccattcac cgggctgaat 960
 agcctgacct atgacgtctc cgtggcccg ggcgtaacga atctgcacac cgcgtatcg 1020
 ggcacactcg cggccggaaa cgaagtgcgc gtcttcggca cctccaaag cgccacgata 1080
 gcccaccccg aatgcgcta tctgcaatcc ctggcagcac acctgcgtcc gggctcgac 1140
 gaattgtctt ttacgttgc cggcaatccc aaccggcccg acggtgccat tcttacgcgt 1200
 tttggcttcc ccatccgca gttgggttc acattgtccg ggcgcacccg cggccaccc 1260

taccccaccc tcgattacgc gttccagtac gacggcgta acgacttccc caaatacccg 1320
 ctgaatgtct tcgcgaccgc caacgcgtc gcgggcattt tttcctgca ctccgggtt 1380
 attgcgttgc cggccgatct tgcctcgcc gttttcaac cgggtccctc accggacgtc 1440
 ctgaccaccc acatcctgt gcccgccaa gatctgcgc tgcgttccc gtcgtgtgtc 1500
 atccccctgc tggaaaccc gttggccac ctcattccgc cggacttgcg ggtgtcgcc 1560
 gagttgggtt atgaccgcac cggccaccag gacgtccccca gcccgttcgg actgtttccg 1620
 gacgtcgatt gggccgaggt ggcgcggac ctgcagcaag ggcgcgtgca agggtcaac 1680
 gacccctgt ccggacttggg gtcggccgcg ccgtggcagc cggcgctacc ccgactttt 1740

<210> 43

<211> 1737

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 43

aatttcggc tttgccgc ggaggtgaat tcggcgca tattccgg tgccggctg 60
 ggcccaatgc tggcgccgc gtcggctgg gacgggttgg ccgaggagtt gcatgccgc 120
 gcgggcttgt tcgcgtcggt gaccaccggg ttggcggcg acgcgtggca tggccggcg 180
 tcgcgtggca tgaccgcgc ggccagcccc tatgtgggt ggttgaacac ggcggcggt 240
 caggccgcgc aggccggccgg ccaggcgcgg ctagcggcga ggcgttcga ggcgacgctg 300
 gcggccaccg tgcgtccagc gatggtcgcg gccaaccgga cacggctggc gtcgctggtg 360

gcagccaact tgcgtggcca gaacgccccg gcgatcgccgg ccgcggaggc tgaatacag 420
 cagatatggg cccaggacgt ggccgcgtatc ttccgcgtatc actccgcgc gtcggcggt 480
 gccaacgcgc tggcgcttat tcaagagggt ttgcagcagc agctgaaaa cgtgtggcc 540
 cagttggcta gcccggaaacct gggcagcggaa atatgtggcg tcggcaacat cggcaacgac 600
 aacattggca acgcaaacat cggcttcggaa aatcggaggcg acgccaacat cggcatcg 660
 aatatcgccg acagaaacact cggcattggg aacaccggca atttggaaatcgccg 720
 atcacccggca acggacaat cggcttcggc aaggctggca accccgacgt ctgggtggtg 780
 ggcaacggcg gcccggagt aaccgcgttg gtcatggcg gcaccgacag cctactgccc 840

ctgccaaca tcccctact cgagtacgct ggcgcgttca tcaccccgat gcatccggaa 900
 tacaccgcta cgttccgttga aacgcctatcg cagttttcc cattcaccgg gctgaatagc 960
 ctgacctatg acgtctccgtt gcccggggc gtaacgaatc tgcacaccgc gatcatggcg 1020
 caactcgcgg cggaaacgaa agtcgtcgcc ttccggacact cccaaagcgc cacgatagcc 1080
 accttcgaaa tgcgttatct gcaatccctg ccagcacacc tgcgtccggg tctcgacgaa 1140
 ttgtccctta ctttgaccgg caatcccaac cggccggacgt gtggcattct tacgcgttt 1200
 ggcttctcca taccgcgtt gggtttcaca ttgtccggcg cgacgcccgc cgacgcctac 1260
 cccaccgtcg attacgcgtt ccagtagcgc ggcgtcaacg acttcccaa ataccgcgt 1320

aatgtttcg cgaccgccaa cgcgatcgccg ggcattctt tcctgcactc cgggttgatt 1380
 gcgttgcgc cggatcttgc ctcggcggtt gttcaaccgg tgcctcacc ggacgtcctg 1440
 accacccata tcctgcgtcc cagccaaatgt ctgcgcgtc tggcccgct gctgtctatc 1500
 cccctgtgg gaaaccggct tggccgaccc atccagccgg acttgcgggt gctcgacg 1560
 ttgggttatg accgcaccgc ccaccaggac gtggccagcc ctttcggact gttccggac 1620
 gtcgatttggc cggaggtggc cggccgaccc cagcaaggcg ccgtgcaagg cgtcaacgac 1680
 gcccgtcg gactggggct gcccggccg tggcagccgg cgctaccccg actttc 1737

<210>

> 44

<211> 489

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 44

```

ggcgatctgg tgagcccgaa ctgcgcggaa tacggcggcag ccaatcccac tggccggcc 60
tcggtgagg gaatgtcgca ggaccgggtc gcgggtggcgg cctcgaacaa tccggagttg 120
acaacgctga cggtgcact gtcggccag ctcaatccgc aagtaaacct ggtggacacc 180
ctcaacagcg gtcatgtac ac ggttgcga ccgaccaacg cggcatttag caagctgccg 240
gcatccacga tcgacgagct caagaccaat tcgtactgc tgaccagcat cctgacccat 300
cacgtatgg cggccaaac cagccggcc aacgtcgac gcacccgtca gaccctccag 360
ggcgccagcg tgacggtgac cggtcagggt aacagcctca aggtcgtaa cgccgacgac 420

```

```
gtctgtggtg gggtgtctac cgccaacgacg acgggtgtaca tgattgacag cgtgctaatt 480
```

```
cctccggcg 489
```

<210> 45

<211> 282

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 45

```

atgaccatca actatcaatt cggggacgac gacgctcacg gcccacatgat ccgcgtcag 60
gccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcatttctg atgtgttgac cgcgagtgtac 120
ttttggggcg ggcgcgggtc ggcggcctgc caggggttca ttacccagct gggccgtaac 180
ttccaggtga tctacgagca ggccaacgccc cacggcaga aggtgcagac tgccggcaac 240
aacatggcac aaaccgacag cggcgtcgcc tccagctggg cc 282

```

<210> 46

<211> 294

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 46

```

atgacctcgc gtttatgac ggatccgcac gcgatgcggg acatggcggg ccgttttag 60
gtgcacgccc agacggtgaa ggacgaggct cggcggatgt gggcgccgc gcaaaacatt 120
tccggcgcgg gctggagtgg catggccag gcgacctcgc tagacaccat gaccaggatg 180
aatcaggcgt ttgcacat cgtgaacatg ctgcacgggg tgcgtgacgg gctggttcgc 240

```

gacgccaaca actacgaaca gcaagagcag gcctcccagc agatcctcag cagc 294

<210> 47

<211> 786

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400>

> 47

agtcccttgt catatttct tgtctaccaa tcaaccgaaa cgaccgagcg gcccggcac 60

catgaattca agcaggcggc ggtgttgacc gacctgccc gcgagctgat gtccgccta 120

tgcgagggt tgcgcaggaa ataccgcgg tgcccagcct gaccgggagc 180

ggcgatgcca gcacgggtct aaccgggtct ggcctgacta gtccgggatt gaccagccg 240

ggattgacca gccggggcct caccgaccc gcccattacca gtccgggct gacgccaacc 300

ctgcccggat cactcgccgc gccgggcacc accctggcgc caacgcccgg cgtggggcc 360

aatccggcgc tcaccaaccc cgcgctgacc agcccgaccc gggcgacgcc gggattgacc 420

agcccgaccc gtttggatcc cgcgctggc ggcccaacg aaatcccgat tacgacgccc 480

gtcgattgg atccggggc tgacggcacc tatccgatcc tcgggtatcc aacactgggg 540

accataccga gcagccccgc caccacctcc accggcgccg gcggtctcgta caacgacgtg 600

atgcagggtgg ccaacgagtt gggcgccagt caggctatcg acctgctaaa aggtgtgcta 660

atgcgtcga tcatgcaggc cgtccagaat ggccgcggc ccgcgcggc agccagcccg 720

ccggtccgc ccatccccgc ggcccgccgg gtgccaccga cggacccat caccgtgcgg 780

gtcgcc 786

<210> 48

<211> 1635

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 48

ggtacccatc tcgccaacgg ttcgatgtcg gaagtcatga tgtcgaaat tgccgggttg 60

cctatccctc cgattatcca ttacggggcg attgcctatg ccccgacgg cgctcgcc 120

aaagcggtggc accagcgcac accggcgca gcaagcaag tcgcactaga aaagtgcgg 180

gacaagactt gcaaagtgg tagtcgcttc accaggtgcg ggcgggtcgc ctacaacggc 240

tcgaaatacc aaggcggaac cggactcactc cgccgcgcgg cagaagacga cgccgtgaac 300

cgactcgaag gcggccggat cgtcaactgg gcgtcaacg agctcatgac ctgcgttt 360
 atgacggatc cgcacgcgat gcggacatg gcggccgtt ttgaggtgca cgcccagacg 420

gtggaggacg aggctcgccg gatgtggcg tccgcgaaa acatctcggt cgccggctgg 480
 agtggcatgg ccgaggcgac ctcgcttagac accatgaccc agatgaatca ggcgttcgc 540
 aacatcgtga acatgctgca cggggctgcgt gacgggctgg ttgcgcacgc caacaactac 600
 gaacagcaag agcaggccctc ccagcagatc ctcagcagcg tcgacgtggt cgatgccac 660
 cgcggccgc acccgacccc gatgagctcg acgaaggcca cgctgcggct ggccgaggcc 720
 accgacagct cggcaagat caccaagcgc ggagccgaca agctgatttc caccatgac 780
 gaattcgcca agattgccat cagctcgccc tgtgcgagc tgatggcctt cgccacgtcg 840
 gcggtccgat acgcccggaa ttccgaggac gtcctgtccc gggtgcgcaa agagaccggt 900

gtcgagttgc aggctgctgca tggggaggac gagtcacggc tgaccttcct ggccgtgcga 960
 ccatggtaacg ggtggagcgc tggcgcatc ctcaacctcg acatcgccgg cggctcgctg 1020
 gaagtgtcca gtggcgtgga cgaggagccc gagatgcgt tatgcgtgcc cctggccgc 1080
 ggacggttga cccgagatg gtcgcccac gatccgcgg gccggccgc ggtggcgtatg 1140
 ctgcgagact ggctggatgc cgagctggcc gagccagtg tgaccgttcct ggaagccgc 1200
 agccccgacc tggcggtcgc aacgtcgaag acgtttcgct cgttggcgcg actaaccgt 1260
 gcggcccat ccatggccgg gccgcgggtg aagaggaccc taacggcaa tggctgcgg 1320
 caactcatcg cgttatctc taggatgacg gcggttgacc gtgcagaact ggaagggta 1380

agcggccgacc gagcgcgcga gattgtggcc ggcgcctgg tggcagaggc gagcatgcga 1440
 gcactgtcga tagaagcggt gaaaaatctgc ccgtggcgcc tgcggaaagg tctcatcttgc 1500
 cgcaaaactcg acagcgaagc cgacggaaacc gcccctatcg agtcttcgtc tgtgcacact 1560
 tcggtgctgt ccgtcgagg tcaagccagct gatcgaaacg cggccaaaccg atcgagaggc 1620
 agcaaaccaa gtact 1635

<210> 49

<211> 1950

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 49

gacgacatcg attgggacgc catcgccaa tgcgaatccg gcgcaattt ggcggccaaac 60

accggtaacg gttatacgg tggctgcag atcagccagg cgacgtggga ttccaacgg 120
 ggtgtcggtt cggccggcgc cgcgagtccc cagcaacaga tcgaggtcgc agacaacatt 180
 atgaaaaccc aaggcccggg tgcgtggccg aaatgttagtt ctgttagtca gggagacgca 240
 ccgcgtggctt cgctcaccca catccgtacg ttccctgggg ccgagactgg aggttgtcg 300
 gggagcaggg acgatggtac ccatttcgccc aacggttcga tgctggaaatg catgtgtcg 360
 gaaaattgccc gtttgcttat ccctccgatt atccattacg gggcgattgc ctatgcccc 420
 agcggcgcgtt cgggcaaagc gtggcaccag cgacacccgg cgcgagcaga gcaagtcgca 480
 cttagaaaatgttgcgatgaa gacttgcaaa gtggtagtc gtttaccatg gtggcgccg 540

gtcgcctaca acggctcgaa ataccaaggc ggaaccggac tacgcgcgcg cgcggcagaa 600
 gacgacgcgcg tgaaccgact cgaaggcggg cggatcgta actggcggt caacgagctc 660
 atgacacctcg ttttatgac ggatccgeac gcgtatgggg acatggcggtt ccgttttag 720
 gtgcacgccc agacggtgaa ggacgaggctt cgccggatgtt gggcgccgc gcaaaacatc 780
 tcggcgccgg gctggagtgg catggccgag ggcacccgc tagacaccat gaccagatg 840
 aatcaggcgatg ttgcacat cgtgaacatg ctgcacgggg tgctgtacgg gctggttcgc 900
 gacgccaaca actacgaaca gcaagagcag gcctcccgatc agatccctcgac cagcgtcgac 960
 atggtcgatg cccaccggcgg cggccaccccg accccgatga gctcgacgaa ggccacgctg 1020

cggctggccgg aggccaccgaa cagctcggtt aagatcacca agcgcggagc cgacaagctg 1080
 atttccacca tcgacgaattt cgccaaagattt gccatcagctt cgggctgtgc cgagctgtatg 1140
 gccttcgcca cgtcgccgtt ccgcgacgcg gagaattcccg aggacgttctt gtccgggtt 1200
 cgcacaaagaga ccgggtgtcgatg gttgcaggcg ctgcgtgggg aggacgagtc acggctgacc 1260
 ttccctggccgg tgcgacgtatg gtacgggtgg agcgctgggc gcatcctcaa cctcgacatc 1320
 ggcggccggctt cgttggaaatgtt gtcctggggatg gtggacgagg agcccgatgt tgctgtatcg 1380
 ctgccttggccgg ggcggccggacg gttgaccccgatg gagtggctgc ccgacgatcc gccggccgg 1440
 cggccgggtgg cgtatgtcgatg agactggctg gatgccgacg tggccgagcc cagtgtgacc 1500

gtccttggaaatgtt ccggcagcccc ccacccgtggc gtcgcaacgtt cgaagacgtt tgctcggtt 1560
 ggcgcactaa ccgggtcggtt cccatccatg gccggggccgc gggtaagag gaccctaacg 1620
 gcaaatggtc tgcggcaactt catcgctttt atctcttaga tgacggcggt tgaccgtca 1680
 gaacttggaaatgtt gggtaagcgcg ccaccgagcg ccgcagatgtt tggccggcgc cctgggtggca 1740
 gagggcggacgtt tgcgagactt gtcgatagaa gcggtggaaa tctggccgtt ggcgttgggg 1800
 gaaggctctca tcttgcgcaaa actcgacacgc gaaaggccacg gaaaccgcctt catcgatct 1860
 tcgtctgtgc acacttcggtt gctgtcgccgc ggaggtcagc cagctgtatcg gaaacgcggcc 1920

aaccgatcga gaggcagcaa accaagtact 1950

<210> 50

<211> 2016

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 50

catatgtga ccatcaacta tcaattcggg gacgtcgacg ctacggcgc catgatccgc 60
 gctcaggccg ggtcgctgga ggccgagcat caggccatca ttctgtatgt gttgaccgcg 120
 agtacttt gggcggcgc cggttcggcg gcctgccagg ggttcattac ccagctggc 180
 cgttaacttcc aggtgatcta cgagcaggcc aacgcccacg ggcagaaggt gcaggctgcc 240
 ggcaacaaca tggcacaaac cgacagcgcc gtggctcca gctggccgg taccgacgac 300
 atcgattggg acgccatcgc gcaatgcgaa tccggcggca attggccggc caacaccgg 360

aacgggttat acgggtgtct gcagatcagc cagggcaggt gggattccaa cggtgggtgc 420
 gggtcgccgg cggccgcgag tccccagcaa cagatcgagg tcgcagacaa cattatgaaa 480
 acccaaggcc cgggtgcgtg gccgaaatgt agttcttgcgt gtcagggaga cgcaccgcgt 540
 ggctcgctca cccacatcct gacgttcctc gcggccgaga ctggaggttg ttctgggagc 600
 agggacgatg gatccgtgt ggatttcggg gcgttaccac cggagatcaa ctccgcgagg 660
 atgtacgccc gcccggttgc ggcctcgctg gtggccgcg cgaagatgtg ggacagcgtg 720
 gcgagtgacc ttttcggc cgcgtcgccg ttctcgtgg tggctctggg tctgacggtg 780
 gggtcgtgga tagttcgtc ggcgggtctg atggccggc cggcctcgcc gtatgtggc 840

tggatgagcg tcaccgcgg gcaggcccag ctgaccgcg cccaggtccg gtttgctg 900
 gcggcctacg agacagcgtt taggctgacg gtgcggccgc cgggtatcgc cgagaaccgt 960
 accgaactga tgacgctgac cgcgaccaac ctcttgggc aaaacacgcg ggcgatcgag 1020
 gccaatcagg ccgcatacag ccagatgtgg ggcacagacg cggaggcgat gtatggctac 1080
 gcccacgg cggcgcacggc gaccgaggcg ttgctggcg tgcaggacgc cccactgatc 1140
 accaaccacgg gcgggaatt ctttccgg cggggctgc cggtcgagta cctgcagggtg 1200
 cgcgtcgccgt cgtatggccg cgcacatcaag gttcagtcc agagcgggtgg gaacaactca 1260
 cctgcggttt atctgctcga cggcctcgcc gccaagacg actacaacgg ctggatatac 1320

aacaccccg cgttcgagtg gtactaccag tcgggactgt cgatagtcat gcccgtcg 1380

ggcagtcca gtttctacag cgactggta agccggcct gcggtaaggc tggctgccag 1440
 acttacaagt gggaaacctt cctgaccgcg gagctgccgc aatggtgttc cgccaaacagg 1500
 gccgtgaagc ccaccggcag cgctgcaatc ggcttgctcg tggccggctc gtggcaatg 1560
 atcttggccg cctaccaccc ccagcagttc atctacgcg gtcgcgttc gcccctgtg 1620
 gaccctctc agggatggg gcctagcctg atcggcctcg cgatgggtga cgccggcggt 1680
 tacaaggccg cagacatgtg gggtccctcg agtgacccgg catggagcg caacgaccct 1740
 acgcagcaga tccccaaagct ggtcgcaaac aacacccggc tatgggtta ttgcggaaac 1800

ggcacccga acgagttggg cggtgccaaat atacccggc agtttttggaaacttcgtt 1860
 cgttagcaca acctgaagtt ccaggatgcg tacaacgcgc cggcggca caacgcgtg 1920
 ttcaacttcc cgcccaacgg cacgcacagc tggttact gggcgctca gctcaacgcc 1980
 atgaagggtt acctgcagag ttgttaggc gccgc 2016

<210> 51

<211> 2392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> misc_feature

<222> 648

<223> n = A,T,C or G

<400> 51

ggtacccatc tcgccaacgg ttgtatgtcg gaagtcatga tgtcgaaat tgccgggttg 60

cctatccctc cgattatcca ttacggggcg attgcctatg ccccaagcgg cgctcgcc 120
 aaagcggtgc accagcgac accggcgca gcagagcaag tcgcactaga aaagtgcgtt 180
 gacaagactt gcaaagtgtt tagtcgttc accaggtgcg gcgcggctgc ctacaacggc 240
 tcgaaatacc aaggcggaac cggactcagc cgccgcgcgg cagaagacga cgccgtgaac 300
 cgactcgaag gccccggat cgtcaactgg gcgtgcaacg agctcatgac ctgcgtttt 360
 atgacggatc cgacacgcgat gccccggat gcgtgcaacg agctcatgac ctgcgtttt 420
 gtggaggacg aggctcgccg gatgtggcg tccgcgaaa acatctcggt cgcggctgg 480
 agtggcatgg ccgaggcgac ctcgctagac accatgaccc agatgaatca ggcgtttcgc 540

aacatcgta acatcgta cgggtgcgt gacggctgg ttgcgcacgc caacaactac 600

gaacagcaag agcaggcctc ccagcagatc ctcagcagcg tcgacatnca atttcgcgt 660
 tttccgcgg gaggtaatt cggcgcgtat attcgcgtt gccccctgg gcccaatgt 720
 ggcggcggcg tcggcctggg acgggttggc cgaggagtgt catgccggg cgggctgtt 780
 cgcgtcggt accaccgggt tggcggcga cgcgtggcat ggtccggcgt cgctggcgt 840
 gaccgcgcg gccagcccgt atgtgggtg gttaacacg gccggggcgtt aggccgcga 900
 ggcggccggc caggcgcggc tagcggcggc cgcgttcgag ggcacgctgg cggccaccgt 960
 gtctccagcg atggtcgcgg ccaaccggac acggctggc tcgctgggtt cagccaactt 1020

gctggccag aacgccccgg cgatcgccgc cgccggaggct gaatacggc agatatggc 1080
 ccaggacgtg gcccgcgtat tcggctatca ctccgcgcg tcggcgttg ccacgcgt 1140
 ggcgcctatt caagagggtt tgcaacatc gctgaaaac gtgtggccc agttggctag 1200
 cggaaacctg ggcaggcgaa atgtgggtt cggcaacatc ggcaacgaca acattggcaa 1260
 cgcaaacatc ggcttcgaa atcgaggcga cgccaaacatc ggcacatggg atatcgccg 1320
 cagaaacctc ggcattgggaa acaccggcaa ttggaaatcc ggcacatggca tcaccggcaa 1380
 cggacaaatc ggcttcgca agcctgcca ccccgacgtc ttgggtggc gcaacggcgg 1440
 cccggagta accgcgttgg tcatggcgg caccgcacgc ctactggc tgcccaacat 1500

ccccttactc gactacgctg cgccgttcat caccccggt catccggat acaccgtac 1560
 gttcctggaa acgcacatcg agttttccc attcacccgg ctgaatagcc tgacctatga 1620
 cgtctccgtg gcccaggcg taacgaatct gcacaccgcg atcatggcgc aactcgccg 1680
 gggaaacgaa gtcgtcgct tcggcacatc ccaaaggccc acgatagcca ctttcgaaat 1740
 ggcgtatctg caatccctgc cagcacaccc ggcgtccgggt ctgcacatc tgtccttac 1800
 gttgaccggc aatcccaacc ggcccgacgg tggcattttt acgcgtttt gcttctccat 1860
 accgcagttt ggttccat tgcgtccggc gacgcccggc gacgcctacc ccaccgtcga 1920
 ttacgcgttc cagtagcgcg ggcgtcaacga cttcccaaa taccgcgtga atgtctcgc 1980

gaccgccaac gcgatcgccg gcataccttt cctgcactcc gggttgattt cggtggcc 2040
 cgatcttgcg tcggcgtgg ttcaaccgg gtcctcacgg gacgtcctga ccacccat 2100
 cctgctgccc agccaagatc tgccgtgt ggtcccgctg cgtctatcc ccctgctgg 2160
 aaaccggctt gcccacatca tccagccggaa cttgcgggtt ctgcgtcgatg tgggttatga 2220
 cccgacccggc caccaggacg tgcccagccc gttcggactg tttccggacg tcgattggc 2280
 cgaggtggcc gcccacatcg agcaaggcgc cgtcaacgcg gtcaacgcg ccctgtccgg 2340
 actggggctg ccggcccggt ggcagccggc gctacccga ctttcagta ct 2392

<210

> 52

<211> 2538

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 52

atggcgatc tggtagcccc gggctgcgca gaatacgcgg cagccaatcc cactggccg 60
 gcctcggtgc aggaaatgtc gcaggacccg gtgcgggtgg cggcctcgaa caatccggag 120
 ttgacaacgc tgacggctgc actgtcgccc cagctcaatc cgcaagtaaa cctggtgac 180
 accctcaaca gcggctagta cacgggtttc gcaccggacca acggcgttgc tagcaagctg 240
 ccggcatcca cgatcgacga gctcaagacc aattcgtcac tgctgaccag catctgacc 300
 taccacgtag tggccggcca aaccagcccg gccaacgtcg tcggcacccg tcagaccctc 360

cagggcgcca gcgtgacggt gaccggtcag ggtaacagcc tcaaggctgg taacggcgc 420
 gtcgtctgtg gtgggggtgc taccgccaac gcgacggtgt acatgattga cagcgtgcta 480
 atgcctccgg cgggatccgt ggtggatttgc gggcggtac caccggagat caactccgc 540
 aggtatgtacg cggcccccggg ttccgcctcg ctgggtggccg ccgcgaagat gtgggacagc 600
 gtggcgagtg acctgttttc ggccgcgtcg gcgtttcagt cgggtgtcg gggctctgacg 660
 gtggggtcgt ggataggttc gtcggcggt ctgatggcgg cggccgcctc gccgtatgt 720
 gcgtggatga gcgtcaccgc gggcaggcc cagctgaccg ccgcggatgt ccgggttgct 780
 gcggcggcct acgagacagc gtataggctg acggtgcccc cggcggtgat cggcagaac 840

cgtaccgaac ttagtgcgt gaccgcgacc aacctttgg ggcaaaacac gccggcgatc 900
 gagggcaatc aggcgcata cagccagatg tggggccaag acgcggaggc gatgtatggc 960
 tacggccca cggcgccgac ggccgaccgag gcgttgcgtc cggtcgagga cggccactg 1020
 atcaccaacc cggcgccgt ctttgcgtc gccgtcgccg tcgaggaggc catcgacacc 1080
 gcccggcga accagtgtat gaacaatgtc ccccaagcgc tcaacagct gcccggcca 1140
 ggcgaggccg tcgtacccctc ttccaaagctg ggtggctgt ggacggcggt ctcggccat 1200
 ctgtcgccgc tcagcaacgt cagttcgata gccaaacaacc acatgtcgat gatggcgcacg 1260
 ggtgtgtcga tgaccaacac cttgcactcg atgttgaagg gcttagctcc ggcggcggt 1320

caggccgtgg aaaccgcggc ggaaaacggg gtctggcgatc tgagctcgat gggcagccag 1380
 ctgggttcgt cgctgggttc ttccggctcg ggccgtgggg tggccggcaa cttgggtcg 1440
 gcggccctcggt tcgggtcgat gtcgggtccg ccagcatggg ccgcggccaa ccaggcggtc 1500
 accccggccgg cgcggcgct gccgctgacc agcctgacca ggcggccca aaccggcccc 1560

ggacacatgc tggcgggct accgctgggg cactcggtca acgccggcag cggtatcaac 1620
 aatgcgctgc gggtgccggc acgggcctac gcgatacccc gcacaccggc cgccggagaa 1680
 ttcttctccc ggccggggct gccggtcgag tacctgcagg tgccgtcgcc gtcgatggc 1740
 cgcgacatca agttcagtt ccagagcggt gggacaact cacctgcggt ttatcigtc 1800

gacggcctgc gcgcctaaga cgactacaac ggctgggata tcaacacccc ggcgttcgag 1860
 tggtaactacc agtcggact gtcgatagtc atgcggcgtc gcgggcagtc cagttctac 1920
 agcgactggt acagcccgcc ctgcggtaag gctggctgcc agacttacaa gtggaaacc 1980
 ttccgtacca gcgagctgcc gcaatggttg tccgccaaca gggccgtgaa gcccacccgc 2040
 agcgctgcaa tcggcttgtc gatggccggc tcgtcgccaa tgcatttggc cgcctaccac 2100
 ccccagcagt tcatctacgc cggctcgctg tcggccctgc tggaccctc tcagggatg 2160
 gggcttagcc tgcgtggcct cgcgtgggt gacgcccggc gttacaaggc cgcaacatg 2220
 tgggtccct cgagtgaccc ggcattggag cgcaacgacc ctacgcagca gatccccaaag 2280

ctggtcgcaa acaacacccg gctatgggtt tattgggaa acggcacccc gaacgagttg 2340
 ggcgggtgcca acataccgc cgagttctt gagaacttcg ttctgtacgca caacctgaag 2400
 ttccaggatg cgtacaacgc cgcggcggg cacaacgcgg tggtaactt cccgcacac 2460
 ggcaacgcaca gctgggagta ctggggcgtc cagtcacgc ccatgaaggg tgacactgcag 2520
 agttcgtagt ggcggcgc 2538

<210> 53

<211> 2649

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 53

atgaccatca actatcaatt cggggacgtc gacgctacg gcccattat ccgcgtcag 60

gccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcattctg atgtgttgac cgcgagtgc 120
 ttttggggcg ggcgggttc ggcggcgtc caggggtca ttaccaggct gggccgtaac 180
 ttccaggatg tctacgagca gccaacgcac cacggcaga aggtgcaggc tgccggcaac 240
 aacatggcac aaacggacag cggcgtcgcc tccagctggg cggtaaccga cgacatcgat 300
 tgggacgcca tcgcgcaatg cgaatccggc ggcaattggg cggccaaacac cgtaacggg 360
 ttatacggtg gtctgcagat cagccaggcg acgtgggatt ccaacggtg tgctgggtcg 420
 cggcggcccg cgagtccca gcaacagatc gaggtgcag acaacattat gaaaacccaa 480

ggccgggtg cgtggcgaa atgtagttt tttttttttt gagacgcacc gctggctcg 540

ctcacccaca tcctgacgtt cctcgccgccc gagactggag gtttttcggg gagcaggac 600
 gatggatccg tggggattt cggggcgta ccacccggaga tcaactccgc gaggatgtac 660
 gccggcccggtt gttccgcctc gctgggtggcc gccgcgaaga tgtggacag cgtggcgagt 720
 gacctgtttt cggccgcgtc ggcgtttcag tcgggtggctt ggggtctgac ggtgggtcg 780
 tggatagttt cgtcgccggg tctgatggcg gcggccgcctt cggcgatgt ggcgtggatg 840
 agcgtcaccg cggggcaggc ccagctgacc gcccggcagg tccgggttgc tgcggccgc 900
 tacgagacag cgtataggct gacggtgccc ccgcgggtga tcgcccggaaa ccgtaccgaa 960
 ctgatgacgc tgaccgcgac caacctttt gggcaaaaca cgccggcgat cgaggccat 1020

caggccgcat acagccagat gtggggccaa gacgcggagg cgatgtatgg ctacggcc 1080
 acggcggcga cggcgaccga ggcgttgctg ccgttcgagg acgccccact gatcaccaac 1140
 cccggcgggc tccttggaca ggccgtcgcg gtcgaggagg ccatcgacac cgccggcggc 1200
 aaccagtta tgaacaatgt gccccaaagcg ctgcaacagc tggcccgagcc agcgcaggc 1260
 gtcgtacctt ctccaagct ggggtggctg tggacggcgg tctcgccgca tctgtcgccg 1320
 ctcagcaacg tcagttcgat agccaacaac cacatgtcga tcatggcggc ggggtgtcg 1380
 atgaccaaca ctttgcactc gatgttgaag ggcttagctc cggccggcggc tcaggccgtg 1440
 gaaaccgcgg cgaaaaacgg ggtctggcg atgagctcgc tggcagccca gctgggtcg 1500

tcgctgggtt ctccgggtct gggcgctggg gtggccgcca acttgggtcg ggcggctcg 1560
 gtcggttcgt tttttttttt ggcgtgtcc gccagcatgg gccggccca accaggcggtt caccggcg 1620
 ggcggccgcg tggcgctgac cagcctgacc agcgcgcggc aaaccggccc cggacacatg 1680
 ctggggggc taccgctggg gcaactcggtc aacgcggca gggatcaa caatgcgtg 1740
 cgggtgccgg cacggcccta cgcgatacccg cgcacaccgg ccgcgggaga attttctcc 1800
 cggccggggc tggcggtcgat gttttttttt gtcgtcgcc cgtcgatggg ccgcgacatc 1860
 aagggttcaatgt tccagagcg tggaaacaac tcacctgggg tttatctgtcg cgcggcctg 1920
 cgcggccaaag acgactacaa cggctggat atcaacaccc cggcgatcgat gttttttttt 1980

cagtcgggac tttttttttt tttttttttt tttttttttt cttttttttt cttttttttt 2040
 tacagccggc cttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2100
 agcgagctgc cggatgggtt gtcggccaaac agggccgtga agccacccgg cagcgatcg 2160
 atcggttgtt cttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2220
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2280
 ctgatcgcc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2340

tcgagtgacc cgccatggga gcgcacgac cctacgcgc agatccccaa gctggcgca 2400
 aacaacaccc ggctatgggt ttattgcggg aacggcaccc cgaacgagtt gggcggtgcc 2460

aacatacccg ccgagttctt ggagaacttc gttcgttagca gcaacctgaa gttccaggat 2520
 gcgtacaacg ccgcggcgcc gcacaacgccc gtgttcaact tcccgccaa cggcacgcac 2580
 agctgggagt actggggcgc tcagctcaac gccatgaagg gtgacctgca gagtcgtta 2640
 ggcgccggc 2649

<210> 54

<211> 2673

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> misc_feature

<222> 930

<223> n = A,T,C or G

<400> 54

atgaccatca actatcaatt cggggacgtc gacgctcacg gcccattatgat ccgcgctcag 60

gccgggtcg tggaggccga gcatcaggcc atcatttctg atgtgttgac cgcgagtgac 120
 ttttggggcg ggcgcgggttc ggcggcctgc caggggttca ttacccagct gggccgtaa 180
 ttccagggtga tctacgagca gccaacgccc cacgggcaga aggtgcaggc tgccggcaac 240
 aacatggcac aaaccgacag cggcgtcgcc tccagctggg cccgtaccca tctcgccaa 300
 gtttcgtatgt cggaaagtcat gatgtcgaa attgcccgtt tgcctatccc tccgattatc 360
 cattacgggg cgattgccta tgcccccagc ggcgcgtcg gcaaagcgtg gcaccagcgc 420
 acaccggcgc gaggcagagca agtcgcacta gaaaagtgcg gtgacaagac ttgcaaagt 480
 gtttagtcgct tcaccaggtg cggcgccgtc gcctacaacg gctcgaaata ccaaggcgga 540

accggactca cgccgcgcgc ggcagaagac gacgcccgtga accgactcga aggccggcg 600
 atcgtaact gggcgtgcaa cgagctcatg acctcgctt ttatgacgga tccgcacgc 660
 atgcgggaca tggcgcccg ttttggggcg cagccccaga cggtgaggaa cgaggctcg 720
 cggatgtggg cgtccgcgc aacatctcg ggcgcggct ggagtggcat ggcggaggcg 780
 acctcgctag acaccatgac ccagatgaat caggcggttc gcaacatcgt gaacatgctg 840
 cacgggtgc gtgacggct gtttcgac gccaacaact acgaacagca agagcaggcc 900

tcccagcaga tcctcagcag cgtcgacatn aatttcgcgg ttttgcgcgg ggaggtaat 960
 tcggcgca tattcgccgg tgccggcctg ggcccaatgc tggccggcgc gtcggcctgg 1020

gacgggttgg ccgaggagtt gcatgcccg gcgggcttgt tcgcgtcggt gaccaccggg 1080
 ttggcggcgc acgcgtggca tggccggcg tcgcgtggca tgacccgcgc ggccagcccg 1140
 tatgtgggt ggttaaacac ggccggcggt caggccgcgc aggccggcgg ccaggccgg 1200
 cttagccgcga ggcgcgttgcg ggcgacgcgt gcggccaccg tgtctccagc gatggtcgcg 1260
 gccaaccgga cacggctggc gtgcgtggtg gcagccaact tgctggcca gaacgccccg 1320
 gcgatcgccg ccggggaggc tgaatacagc cagatatggg cccaggacgt ggccgcgatg 1380
 ttcggctatc acicccgcgc gtcggcggtg gccacgcgc tgccgcctat tcaagaggg 1440
 ttgcagcagc agctgcaaaa cgtgctggcc cagttggcta gcggaaacct gggcagcgg 1500

aatgtggcg tcggcaacat cgccaacgc aacattggca acgcaaacat cggcttcgga 1560
 aatcgaggcg acgcaacat cggcatcggt aatatcgccg acagaacact cggcattggg 1620
 aacaccggca attggatat cggcatcgcc atcacccgca acggacaat cggcttcggc 1680
 aagcctgcca accccgacgt cttgggttg ggcaacggcg gcccgagggt aaccgcgtt 1740
 gtcatggcg gcacccgacag cctactgcgc ctgcacaaca tccccttact cgagtacgct 1800
 ggcgggttca tcaccccggt gcatccggta tacaccgcta cgttctggta aacccatcg 1860
 cagttttcc cattcacccgg gctgaatagc ctgacccatg acgtctccgt ggcccgaggc 1920
 gtaacgaatc tgacacccgc gatcatggcg caactcgccg cggaaacga agtcgtcg 1980

ttcggcacct cccaaagcgc cacgatagcc accttcgaaa tgccgttatct gcaatccctg 2040
 ccagcacacc tgcgtccggg tctcgacgaa ttgtcctta cggtgaccgg caatcccaac 2100
 cggcccgacg gtggcattct taacgcgttt ggcttctcca taacgcgtt gggtttcaca 2160
 ttgtccggcg cgacgcccgc cgacgcctac cccaccgtcg attacgcgtt ccagtagc 2220
 ggcgtcaacg acttcccaa atacccgtcg aatgtcttcg cgaccgcca cgcgatcg 2280
 ggcacccctt tccgtcactc cgggttgatt gcgttgcgc ccatcttgc ctcggcg 2340
 gttcaacccgg tgcgtcacc ggacgtcctg accaccata taatgtcgcc cagccaaat 2400
 ctgcgtcgc tggccgttgc gctgtctatc cccctgtgg gaaaccgcg tggccaccc 2460

atccagccgg acttgcgggt gtcgtcgag ttgggttatg accgcaccgc ccaccaggac 2520
 gtgcggcccg cgttcggact gttccggac gtcgttggg ccgagggtgc cgcggacctg 2580
 cagcaaggcg ccgtgcaagg cgtcaacgc gccctgtccg gactggggct gccggcccg 2640
 tggcagccgg cgttaccccg actttcgtt act 2673
 <210> 55

<211> 2707

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> misc_feature

<222> 964

<223> n = A,T,C or G

<400> 55

ggacgacatc gattggacg ccatcgca atgcgaatcc ggccggcaatt gggccggcaa 60

cacccgttaac gggttatacg gtggcttgca gatcagccag gcgacgtggg attccaacgg 120

tgggtcggttc tcgcggcgcc cgccgagtcc ccagcaacag atcgaggatcg cagacaacat 180

tatgaaaacc caaggccccgg gtgcgtggcc gaaatgttgt tctttagtgc agggagacgc 240

accgcgtggc tcgctcaccc acatcctgac gttccctcgcc gccgagactg gaggttgttc 300

ggggagcagg gacgatggta cccatctcgca caacggttcg atgtcgaaag tcatgatgtc 360

ggaaattgcc ggttgccta tccctccgat tatccattac gggcgatttgc cctatgc 420

cagcggcgcc tcgggcaaag cgtggcacca ggcacacccg ggcgagcag agcaagtgc 480

actagaaaag tgcgtgaca agacttgcaa agtggtagt cgcttccacca ggtgcggcgc 540

ggtcgcctac aacggctcgaa aataccaagg cggAACCGGA CTCACGCGCC GCGCGGCAGA 600

agacgacgccc gtgaaccgac tcgaaggcgcc gcgatcgact aactggcggt gcaacgagct 660

catgacccctcg ctgttatcg cggatccgca cgcatcgcc gacatggcgcc gccgtttga 720

ggtgacgccc cagacggtgg aggacgaggc tcgcccggatg tggcgatcg cgcaaaacat 780

ctcggcgcc ggctggagtg gcatggccga ggcacactcg ctagacacca tgaccat 840

gaatcaggcg ttgcacaaca tcgtgaacat gctgcacggg gtgcgtgacg ggctggatcg 900

cgacgccaac aactacgaac agcaagagca ggcctccag cagatcctca gcagcgtcga 960

catnaatttc ggcgtttgc cgccggaggt gaattcggcg cgcatttcg ccggtgccgg 1020

cctggccca atgctggcgcc cggcgatcgcc ctggacggg ttggccgagg agttgcattgc 1080

cgcggccggc tcgttcgatcg cggatcgacc cggatggcg ggcacgcgt ggcattgtcc 1140

ggcgatcgatcg cgcggccag cccgtatgtg gggatggatgc acacggcgcc 1200

gggtcaggcc ggcgaggcgcc cggccaggc ggcgtatcg ggcacgcgt tcgaggcgac 1260

gctggcgcc accgtgttc cagcgatggt cgcggccaa cggacacggc tggcgatcg 1320

ggtggcagcc aacttgctgg gccagaacgc cccggcgatc gcgccgcgg aggctgaata 1380
 cgagcagata tggcccccagg acgtggccgc gatgttcggc tatcaactccg ccgcgtcgcc 1440
 ggtggccacg cagctggcgc ctattcaaga gggttgcag cagcagctgc aaaacgtgct 1500

ggcccagttg gctagcggga acctggcag cgaaatgtg ggcgtcgca acatcgcaa 1560
 cgacaacatt gcaacgcaa acatcggtt cgaaatcga ggcgacgcca acatcgcat 1620
 cggaatatac ggcgacagaa acctcgcat tggAACACC ggcaatttggaa atatcgcat 1680
 cggcatcacc gcaacggac aaatcggtt cggcaagcct gccaaccccg acgtcttgg 1740
 ggtggcaac ggcggcccg gagaaccgc ttgggtcatg ggcggcaccg acagcctact 1800
 gccgcgtgcc aacatcccc tactcgatcg cgcgcggg ttcatcaccc ccgtgcaccc 1860
 cggatacacc gctacgttcc tgaaacgcc atcgcattt ttccattca ccggctgaa 1920
 tagcctgacc tatgacgtct ccgtggcca gggcgtaaacg aatctgcaca ccgcgatcat 1980

ggcgaactc gcccgggaa acgaagtgt cgtttcgcc acctccaaa gcgcacgat 2040
 agccacccatc gaaatgcgt atctgcaatc cctgccagca cacctgcgtc cgggtctcga 2100
 cgaattgtcc ttacgttga cggcaatcc caaccggccc gacggggca ttcttacgc 2160
 ttttgggttc tccataccgc agttgggtt cacattgtcc ggcgcacgc ccgcgcacgc 2220
 ctacccacc gtgcattacg cgtccagta cgacggcgac aacgacttcc ccaaataccc 2280
 gctgaatgtc ttgcgcaccg ccaacgcgt cgcggcatac ctttctgc actccgggtt 2340
 gattgcgttgc cccggatc ttgcctcggtt cgtgggttcaa ccgggttcc caccggacgt 2400
 cctgaccacc tacatcctgc tgcccgatcca agatctgcgc ctgtggtcc cgctgcgtc 2460

tatccccctg ctggaaacc cgcttgccga cctcatccag ccggacttgc gggtgctcgt 2520
 cgagttgggt tatgaccgca cggccacca ggacgtgccc agcccggtcg gactgtttcc 2580
 ggacgtcgat tggcccgagg tggccgcggc cctgcagcaa ggcgcgtgc aaggcgtcaa 2640
 cgacgcccgtc tccggactgg ggctggccgc ggcgtggcag ccggcgtac cccgactttt 2700
 cagact 2707

<210> 56

<211> 2742

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 56

gacgacatcg attgggacgc catcgccaa tgcgaatccg gcgcaattt ggcggccaac 60

accgtaacg gttatacgg tggctgcag atcagccagg cgacgtggg ttccaacgg 120
 ggttcgggt cgcggcggc cgcgagtccc cagcaacaga tcgaggtcgc agacaacatt 180
 atgaaaaccc aaggccggg tgcgtggcg aatgttagtt ctgttagtca gggagacgca 240
 ccgctgggt cgctcacca catcctgac ttccctcgcc cgagactgg aggttgttcg 300
 gggagcaggg acgatgagct cagtcctgt gcataatttc ttgtctacga atcaaccgaa 360
 acgaccgagc gccccgagca ccatgaattt aagcaggcg cggtgttgac cgacctgccc 420
 ggcgagctga tgtccgcgt atgcagggg ttgtccagt tcggatcaa cataccgccc 480
 gtgcccgacc tgaccggag cggcgatgcc agcacgggtc taaccggtcc tggctgact 540

agtccggat tgaccagccc gggattgacc agcccgccc tcaccgaccc tgcccttacc 600
 agtccggccc tgacgccaac cctgcccggta tcactcgccg cgccggcac caccctggcg 660
 ccaacgccc gcgtggggc caatccggcg ctccacaacc cccgcgtgac cagccgacc 720
 gggcgacgc cgggatttgc cagcccgacg ggttggatc cccgcgtggg cggcgccaa 780
 gaaatccgaa ttacgacgcc ggtcgattt gatccgggg ctgacggcac ctatccgatc 840
 ctccgtgatc caacactggg gaccataccg agcagcccg ccaccaccc caccggcg 900
 ggcgtctcg tcaacgacgt gatgcaggtg gccaacgagt tggcgccag tcaggtatc 960
 gacctgctaa aagggtgtct aatgccgtcg atcatgcagg ccgtccagaa tggcgcccg 1020

gccgcgcgg cagccagccc gccgggtcccg cccatccccg cggccggc ggtgccaccg 1080
 acggacccaa tcaccgtgcc ggtcgccgtt acccatctcg ccaacgggttc gatgtcgaa 1140
 gtcatgatgt cgaaattgc cgggttgcct atccctccga ttatccatta cggggcgatt 1200
 gcctatgccc ccagcgccgc gtggggcaaa gcgtggcacc agcgacacc ggcgcgagca 1260
 gagcaagtgc cactagaaaa gtgcgggtac aagacttgc aagtggtag tcgcttacc 1320
 aggtgcggcg cggtcgccta caacggctcg aaataccaag gcggaaaccgg actcacgcgc 1380
 cgcgcggcag aagacgacgc cgtgaaccga ctgcgaaggcg ggcggatcgt caactggcg 1440
 tgcaacgagc tcatgaccc tcgttttatg acggatccgc acgcgtgcg ggacatggcg 1500

ggccgtttt aggtgcacgc ccagacgggt gaggacgagg ctgcggat gtggcgatcc 1560
 ggcgaaaaca tctcgccgc gggctggagt ggcgtggccg aggccaccc gctagacacc 1620
 atgacccaga tgaatcaggc gttcgcaac atcgtaaca tgcgtcacgg ggtgcgtgac 1680
 gggctggatc ggcgacccaa caactacgaa cagcaagacg aggcccttca gcagatcctc 1740
 agcagcgtcg acatggtcga tgcccaccgc ggcggccacc cgaccccgat gagctcgacg 1800
 aaggccacgc tgcggctggc cgaggccacc gacagctcg gcaagatcac caagcgcgga 1860

gccgacaagg tgattccac catcgaccaa ttgcacaaga ttgccatcg ctcggctgt 1920
 gccgagctga tggccttcgc cacgtcgacg gtccgcacg ccgagaattc cgaggacgtc 1980

ctgtccggg tgcgaaaga gaccgggtgc gagttcgagg cgctgcgtgg ggaggacgag 2040
 tcacggctga ccttcctggc cgtgcacga tggtacggtt ggagcgcgtgg ggcgcacatc 2100
 aacctcgaca tcggccggc ctgcgtggaa gtgtccagtg gcgtggacga ggagcccgag 2160
 attgcgttat cgctgcccct gggcgccggc cggttgaccc gagagtggct gcccgcacat 2220
 cgcgcggcc ggcgcgggtt ggcatgcgtcg cgagactggc tggatgccga gctggccgag 2280
 cccagtgtaa ccgtcctggaa agccggcagc cccgacccgtt cggtcgcaac gtcgaagacg 2340
 tttcgctcgta tggcgact aaccggtgcg gccccatcca tggccggcc gcgggtgaag 2400
 aggaccctaa cgccaaatgg tctgcggcaa ctcatcgctt atctcttag gatgacggcg 2460

gttgcacgtg cagaactggaa agggtaagc gccgaccgag cgccgcagat tgtggccggc 2520
 gcccgtgtgg cagaggcgag catgcgagca ctgtcgatag aagcggtggaa aatctgcggc 2580
 tggcgctgc gggaaaggctt catcttcgc aaactcgaca gccaagccga cgaaaccggcc 2640
 ctcatcgagt ctctgtgtgc acacttcgtgtgcgtccgc tcggaggtca gccagctgat 2700
 cggaacgcgg ccaaccgatc gagaggcagc aaaccaagta ct 2742

<210> 57

<211> 2826

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 57

atgaccatca actatcaatt cggggacgtc gacgctcacg gcccgtatgtccgtc 60

gccgggtcg tggaggccga gcatcaggcc atcattctgt atgtgttgac cgcgagtgtac 120
 ttttggggcg ggcgcgggttc ggccgcctgc caggggttca ttacccatgtt gggccgtaa 180
 ttccaggtga tctacgagca gccaacgcac cacggcaga aggtgcaggc tgccggcaac 240
 aacatggcac aaaccgacag cgccgtcgcc tccagctggc ccgttaccat gggcgatctg 300
 gtgagccgg gctgcgcgaa atacgcggca gccaatccca ctggccggc ctcgggtgcag 360
 ggaatgtcg aggacccgtt cgccgtggcg gcctcgaaaca atccggatgtt gacaacgtg 420
 acggctgcac tgcggccca gctcaatccg caagtaaaccc tggtgacac cctcaacagc 480
 ggtcagtaca cgggttgc accgaccaac gccgcattta gcaagctgcc ggcacccacg 540

atcgacgagc tcaagaccaa ttgtcactg ctgaccagca tcctgaccta ccacgtatg 600
 gccggccaaa ccagccggc caacgtcgtc ggcaccgtc agaccctcca gggcgccagc 660
 gtgacggta cggtcaggg taacagcctc aaggctcgta acgcccacgt cgtctgttgt 720
 ggggtgtcta ccgccaacgc gacggtgta atgatigaca gcgtgctaatt gcctccggc 780
 ggatccgtgg tggttccgg ggcgttacca ccggagatca actccgcgag gatgtacgcc 840
 ggcgggggtt cgccctcgct ggtggccgc gcgaagatgt gggacagcgt ggcgagtgc 900
 ctgtttcgg ccgcgtcgcc gttcagtcg gtggctgtgg gtctgacggt ggggtcgtgg 960
 atagttcgt cggcgggtct gatggcggcgc gcccctcgc cgtatgtggc gtggatgagc 1020

gtcaccgcgg ggcaggccca gctgaccgccccc gcccagggtcc gggttgtc ggcggctac 1080
 gagacagcgt ataggctgac ggtgcccccg ccgggtgatcg ccgagaaccg taccgaactg 1140
 atgacgctga ccgcgaccaa cctttgggg caaaacacgc cggcgatcga ggccaatcag 1200
 gcccataca gccagatgtg gggcaagac gcggaggcga tgtatggcta cgccgccacg 1260
 gcggcgacgg cgaccgagggc gttgctgccc ttcgaggacg ccccaactgtat caccaacccc 1320
 ggcgggctcc ttgagcaggc cgtcgccgtc gaggaggcca tcgacaccgc cgcggcgaac 1380
 cagttgtatga acaatgtgcc ccaagcgctg caacagctgg cccagccagc gcagggcgctc 1440
 gtaccttctt ccaagctggg tggctgtgg acggcggtct cgcgcacatc gtcggcgtc 1500

agcaacgtca gttcgatagc caacaaccac atgtcgatga tggcacggg tgtgtcgatg 1560
 accaacacct tgcactcgat gttgaaggc tttagctccgg cggcgctca gcccgtggaa 1620
 acccgccgggaaaacggggtt ctggcgatg agctcgctgg gcagccagct gggttcgatc 1680
 ctgggttctt cgggtctggg cgctgggtgt gcccacaact tgggtcggtc ggcctcggtc 1740
 gtttcgttgt cggtgccgcc agcatgggcc gcggcaacc accgggtcac cccggcgccg 1800
 cggcgctgc cgtgaccag cctgaccagg gcccacaaa cccggccggg acacatgtcg 1860
 ggcgggctac cgtggggca ctggtaac gcccacggcgt gatcaacaa tgcgtcggtc 1920
 gtgcggcac gggctacgc gataccccc acaccggccg cggagaatt cttcccccgg 1980

cggggctgc cggtcgagta cctgcagggtg ccgtcgccgt cgatggccg cgacatcaag 2040
 gttcagttcc agagcggtgg gaacaactca cctgcgggtt atctgctcga cggcctgcgc 2100
 gcccaagacg actacaacgg ctggatatac aacaccggg cttcgagtg gtactaccag 2160
 tcggactgt cgtatgtcat gcccgtcgcc gggcagtcca gttctacag cgactggta 2220
 agcccgccct gggtaaggc tggctgccag acttacaagt gggaaacctt cctgaccaggc 2280
 gagctgccgc aatggttgtc cccaaacagg gccgtgaagc ccaccggcag cgctgcaatc 2340
 ggctgtcga tggccggctc gtcggcaatg atcttggccg cttaccaccc ccagcgttc 2400

atctacgccc gctcgctgtc ggccctgctg gaccctctc agggatggg gcctagctg 2460

atcggcctcg cgatgggtga cgccggcggt tacaaggccg cagacatgtg ggtccctcg 2520

agtgaccgg catggagcg caacgaccct acgcagcaga tccccaaagct ggtcgcaaac 2580

aacacccggc tatgggtta ttgcggAAC ggcacccga acgagttggg cggtgccaaac 2640

ataccggcg agttcttggaa gaacttcgtt cgtacgacca acctgaagtt ccaggatgctg 2700

tacaacgccc cgggcgggca caacgcccgtt ttcaacttcc cgcccaacgg cacgcacagg 2760

tgggagtact gggcgctca gctcaacgcc atgaagggtg acctgcagag ttcgttaggc 2820

gccggc 2826

<210

> 58

<211> 3246

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 58

ggtaaccatc tcgccaacgg ttcatgtcg gaagtcatga tgtcgaaat tgccgggttg 60

cctatccctc cgattatcca ttacggggcg attgcctatg cccccagcgg cgcgtcgccc 120

aaagcgtggc accagcgcac accggcgcga gcagagcaag tcgcactaga aaagtgcgg 180

gacaagactt gcaaagtgtt tagtcgttc accagggtcg gcgcggtcgc ctacaacggc 240

tcgaaatacc aaggcggaaac cggactcagc cgccgcggc cagaagacga cgccgtgaac 300

cgactcgaag gccccggat cgtcaactgg gcgtcaacgc agctcatgac ctgcgtttt 360

atgacggatc cgacgcgtat gcgggacatg gcgggcccgtt ttgaggtgca cgcccaacgc 420

gtggaggacg aggctcgccg gatgtggcg tccgcgaaaa acatctcggt cgcggctgg 480

agtggcatgg ccgaggcgcac ctcgcttagac accatgaccc agatgaatca ggcgtttcgc 540

aacatcgtga acatcgtca cgggggtcgat gacgggctgg ttgcgcacgc caacaactac 600

gaacagcaag agcaggcctc ccagcagatc ctcagcagcg tcgacatcaa ttgcggcgtt 660

ttgcggccgg aggtgaattt ggcgcgcata ttgcgggtg cgggcctggg cccaatgctg 720

gcggcggcgt cggcctggga cgggttggcc gaggagttgc atgcgcggc gggctcggtt 780

gcgtcggtga ccaccgggtt ggcggcgcac gcgtggcatg gtccggcgtc gctggcgtatg 840

acccgcgcgg ccagcccgta tgtgggtgg ttgaacacgg cggcgggtca ggccgcgcag 900

gcggccggcc aggccggct agcggcgcgc gcgttcgagg cgacgctggc ggccaccgtg 960

tctccagcga tggtcgcggc caaccggaca cggctggcg cgctggtgc agccaacttg 1020
 ctgggccaga acgccccggc gatcgccggc gcggaggctg aatacgagca gatatggcc 1080
 caggacgtgg ccgcgatgtt cgctatcac tccggccgt cgccggtgc cacgcagctg 1140
 gcgcctattc aagagggtt gcagcagcag ctgcaaaacg tgctggccca gttggctagc 1200
 gggAACCTGG gcagcggaaa tgtggcgtc ggcaacatcg gcaacgacaa cattggcaac 1260
 gcaaacatcg gttcgaaaa tcgaggcgac gccaacatcg gcatcggaa tatcggcgac 1320

agaaacctcg gcattggaa caccggcaat tggaaatatcg gcatcgccat caccggcaac 1380
 ggacaaatcg gttcgccaa gcctgccaac cccgacgtct tggtgtgg caacggccgc 1440
 ccgggagtaa ccgcgttggt catggcgcc accgacagcc tactgcgcgt gcccaacatc 1500
 cccttactcg agtacgctgc gcggttcatc acccccgtgc atccggata caccgctacg 1560
 ttcttgaaaa cgcacatcgca gttttccca ttcacgggc tgaatagcct gacctatgac 1620
 gtctccgtgg cccaggcggt aacgaatctg cacaccgca tcatggcgca actcgcggcg 1680
 ggaaacgaag tcttcgttcc cggcacctcc caaagcgcca cgatagccac cttcgaaatg 1740
 cgctatctgc aatccctgccc agcacacctg cgtccgggtc tcgacgaatt gtccttacg 1800

ttgaccggca atccaaaccg gcccgcacgg ggcattctta cgcgtttgg cttctccata 1860
 cgcagttgg gttcacatt gtccggcgcc acgccccggc acgcctaccc caccgtcgat 1920
 tacgcgttcc agtacgacgg cgtcaacgc ttcccaaat acccgctgaa tgtttcgcg 1980
 accgccaacg cgatcgccgg catcctttc ctgcactccg gtttgattgc gttggccccc 2040
 gatcttgcct cggcggtgg tcaacggtg tcctcaccgg acgtccgtac cacctacatc 2100
 ctgcgtgccta gccaagatct gcccgcgtgc gtcccgctgc gtgtatccc cctgctggga 2160
 aaccgcgttgc cgcacccat ccagccggac ttgcgggtgc tcgtcgagtt gggttatgac 2220
 cgccacccccc accaggacgt gcccagcccg ttccggactgt ttccggacgt cgattggcc 2280

gagggtggcccg cggacctgca gcaaggcgcc gtgcaaggcg tcaacgcacgc cctgtccgga 2340
 ctggggctgc cggccgcgtg gcagccggcg ctacccgcac tttcagtac tttctccgg 2400
 cccgggctgc cggtcgagta cctgcaggtg ccgtcgccgt cgatggcccg cgacatcaag 2460
 gttcagttcc agagcggtgg gaacaactca cctgcgggtt atctgctcga cggcctgcgc 2520
 gcccaagacg actacaacgg ctggatatac aacacccgg cttcgagtg gtactaccag 2580
 tcgggactgt cgatagtcat gcccgtcgcc gggcagtcca gttctacag cgactggtagc 2640
 agcccgccct gcggttaaggc tggctgccag acttacaagt gggaaacctt cctgaccaggc 2700
 gagctgccgc aatggttgtc cgccaaacagg gccgtgaagc ccacccggcag cgctgcaatc 2760

ggcttgcga tggccggctc gtccggcaatg atcttggccg cctaccaccc ccagcagtcc 2820

atctacccgg gctcgctgtc ggccctgctg gaccctctc agggatggg gcctagctg 2880
 atcggctcg cgatgggtga cgccggcggt tacaaggccg cagacatgtg gggccctcg 2940
 agtgaccgg catgggagcg caacgaccct acgcagcaga tccccaaagct ggtcgcaaac 3000
 aacacccggc taigggttta ttgcgggaac ggcacccga acgagtggg cggtgccaaac 3060
 atacccggcg agtttttggaa gaacttcgtt ctagcagca acctgaagtt ccaggatgctg 3120
 tacaacggcg cggcgccggca caacggcggtt tcacaacttcc cgcccaacgg cacgcacagc 3180
 tgggagttact gggcgctca gctcaacgccc atgaagggtt acctgcagag ttcttttaggc 3240

gccggc 3246

<210> 59

<211> 3498

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> misc_feature

<222> 1755

<223> n = A,T,C or G

<400> 59

gacgacatcg attgggacgc catcgccaa tgcgaatccg gcgcaatttggcggccaac 60
 accgtaacg gttatacgg tggctgtcag atcagccagg cgacgtgggat ttccaaacgg 120
 ggtgtcggtt cgccggcgcc cgcgagtccc cagcaacaga tcgaggctgc agacaacattt 180
 atgaaaaccc aaggcccggtt tgcgtggccg aaatgttagtt ctgttagtca gggagacgca 240

ccgctggct cgctcacccaa catcctgacg ttccctcgccg ccgagactgg aggttgttcg 300
 gggagcaggc acgatgagct cagtcctgt gcataatttc ttgtctacga atcaaccgaa 360
 acgaccgagc ggcccgagca ccatgaattt aagcaggccg cggtgttgac cgacctgccc 420
 ggcgagctga tgtccgcgt atgcagggtt ttgtcccaat tcggatcaa cataccggc 480
 gtgcccgcc tgaccggag cgccgatgcc agcacgggtt taaccggcc tggctgtact 540
 agtccggat tgaccagccc gggattgacc agcccgccccc tcaccgaccc tggcccttacc 600
 agtccggcc tgacgccaac cctgcccggta cactcgccg cgccggcac caccctggcg 660
 ccaacgcccggc gctgtggggc caatccggcg ctaccaacc ccgcgtgac cagcccgacc 720

ggggcgacgc cgggattgac cagcccgacg gggttgatcccgccgttggggccggccaaac 780

gaaatcccgta ttacgacgcc ggtcggattt gatccccggg ctgacggcac ctatccgatc 840
 ctcgggtatc caacactggg gaccataccg agcagccccg ccaccacctc caccggccgc 900
 ggcgggtctcg tcaacgacgt gatgcaggtt gccaacgagt tggcgccag tcaggctatc 960
 gacctgttaa aagggtgtct aatgccgtcg atcatgcagg ccgtccagaa tggccgcgc 1020
 gcccgccgg cagccagccc gccggtcccg cccatccccg cggccgcgc ggtgccaccg 1080
 acggacccaa tcaccgtgcc ggtcgccgtt acccatctcg ccaacggttc gatgtcgaa 1140
 gtcatgatgtt cgaaattgc cgggttgctt atccctccga ttatccattt cggggcgattt 1200

gcctatgccc ccagcggcgc gtcgggcaaa gcgtggcacc agcgcacacc ggcgcgagca 1260
 gagcaagtcg cactagaaaa gtgcggtgc aagacttgc aagtggtag tcgcttacc 1320
 aggtgcggcg cggtcgccta caacggctcg aaataccaag gcgaaaccgg actcacgcgc 1380
 cgccggcgcg aagacgacgc cgtgaaccga ctcgaaggcg ggcggatcgt caactggcg 1440
 tgcaacgagc tcatgacctc gcgtttatg acggatccgc acgcgtgcg ggacatggcg 1500
 ggccgtttt aggtgcacgc ccagacgggtt gaggacgagg ctcgcccgtt gtggcgtcc 1560
 ggcggaaaaca tctcgccgc gggctggagt ggcgtggccg aggccaccc gctagacacc 1620
 atgacccaga tgaatcaggc gttcgcaac atcgtaaca tgcgtgcacgg ggtgcgttgc 1680

gggctggttc ggcacccaa caactacgaa cagcaagagc aggcctccca gcagatcctc 1740
 agcagcgtcg acatnaattt cgcgttttgc cgcggagg tgaattcgcc ggcataattc 1800
 gccgtgcgg gcctggccca aatgtggcg gcccgtcg cctggacgg gttggccgag 1860
 gagttgcgtt cgcggcggtt ctcgtcgcc tcgggtacca cgggttggc gggcgcgcg 1920
 tggcatggc cggcgtcgctt ggcgtgcacc cgcggccca gcccgtatgtt ggggtggttt 1980
 aacacggcg cgggtcaggc cgcgcaggcg gcccgttgc cgcggcttagc ggcgacgcgc 2040
 ttcgaggcga cgcgtggccgc caccgtgtt ccagcgttgc tcgcggccaa cggacacgg 2100
 ctggcgtcgc tgggtggcaggc caacttgctt ggcagaacg cccggcgat cgcggccgc 2160

gaggctgaat acgaggcagat atggcccgac gacgtggccg cgttgcgttgc ctatcactcc 2220
 gcccgtcg cgggtggccac gcagctggcg cctattcaag agggtttgcgc gcagcagctg 2280
 caaaacgtgc tggccagtt ggctagcgaa aacctggca gggaaatgtt gggcgtcg 2340
 aacatcgca acgacaacat tggcaacgc aacatcggtt tcggaaatcg aggcacgc 2400
 aacatcgca tcggaaatcg cggcgttgc aacctggca ttggaaacac cggcaattgg 2460
 aatatcgca tcggcatcac cggcaacggc caaatcggtt tcggcaagcc tgccaaaccc 2520
 gacgttttttgg tgggtggccaa cggcgcccg ggagtaaccg cttggcat gggccgcacc 2580
 gacagcctac tggcgtcgc caacatcccc ttactcgagt acgctgcgcg gttcatcacc 2640

cccgtgcac ccggatacac cgctacgtt ctggaaacgc catgcagtt tttccattc 2700
 accgggctga atagcctgac ctatgacgtc tccgtggccc agggcgtaac gaatctgcac 2760
 accgcgtca tggcgcaact cgccggggaa aacgaagtgc tcgtcttcgg cacctccaa 2820
 agcggcacga tagccaccccgaaatgcgc tatctgcaat ccctgccagc acaccgtcg 2880
 cccgggtctcg acgaattgtc cttaacgtt accggcaatc ccaaccggcc cgacggtg 2940
 attcttacgc gtttggctt ctccataccg cagttgggtt tcacatgtc cggcgacg 3000
 cccggccacg cctacccac cgtcgattac gcgttccagt acgacggcgt caacgacttc 3060
 cccaaatacc cgctgaatgt cttcgaccc gccaacgcga tcggggcat cctttcctg 3120

cactccgggt tgattgcgtt gccggccgat ctgcctcgg gcgtggttca accgggttcc 3180
 tcaccggacg tcctgaccac ctacatcctg ctgcccagcc aagatctgcc gctgctggtc 3240
 ccgctgcgtg ctatccccct gctggaaac ccgcttgcg acctcatcca gccgacttg 3300
 cgggtgcgtc tcgagttggg ttatgaccgc accggccacc aggacgtgcc cagccgttc 3360
 ggactgtttc cgacgtcga ttggccgag gtggccgccc acctgcagca aggccgttg 3420
 caaggcgtca acgacgcct gtccggactg gggctgcccgc cgccgtggca gccggcgcta 3480
 cccgacttt tcagact 3498

<210

> 60

<211> 3528

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> misc_feature

<222> 930

<223> n = A,T,C or G

<400> 60

atgaccatca actatcaatt cggggacgtc gacgctcacg gcgcctatgtatccgcgtc 60
 gcccggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcatttcgt atgtgttgcgcgtgtac 120
 ttttggggcg gcccgggttc ggcggctgc caggggttca ttacccagct gggccgtaa 180
 ttccaggtga tctacgagca gccaacgcac cacggcaga aggtgcaggc tgccggcaac 240
 aacatggcac aaaccgacag cgccgtcgcc tccagttggg ccgttaccca tctcgccaa 300

gggttcgtatgtt cggaaagtcat gatgtcgaa attgggggt tgcctatccc tccgattatc 360

cattacgggg cgattgccta tgcccccaga ggcgcgtcg gcaaagcgt gcaccagcgc 420
 acaccggcgc gagcagagca agtcgcacta gaaaagtgcg gtacaagac ttgcaaagt 480
 gtttagtcgt tcaccaggta cggcgccgtc gcctacaacg gctgaaata ccaaggcga 540
 accggactca cgcgccgcg ggcagaagac gacgcgtga accgactcga aggccggcg 600
 atcgtcaact gggcgtgca cagactcatg acctcgctt ttatgacgga tccgcacgcg 660
 atgcgggaca tggcggccg ttttgaggta cacgcccaga cggtgaggga cgaggctcgc 720
 cggatgtggg cgtccgcga aaacatctcg ggccgggct ggagtggcat ggccgaggcg 780

acctcgctag acaccatgac ccagatgaat caggcgttc gcaacatcgt gaacatgctg 840
 cacgggtgc gtgacgggct ggttcgac gccaacaact acgaacagca agagcagggc 900
 tcccagcaga tcctcagcag cgtcgacatn aatttcgcgt ttttgcgcg ggaggtgaat 960
 tcggcgcga tattcgcgg tggggcgtg ggcccaatgc tggcggcg gtcggcctgg 1020
 gacgggttgg ccgaggagtt gcatgcccgcg gcgggcttgt tcgcgtcggt gaccaccggg 1080
 ttggcggcgc acgcgtggca tggccggcg tcgctggca tgacccgcgc ggccagcccg 1140
 tatgtgggtt ggttaaacac ggcggcgggt caggccgcgc aggccggcgg ccaggcgcgg 1200
 cttagccgcga ggcgttcga ggccacgtg gcggccaccc tgctccagc gatggtcgcg 1260

gccaaccgga cacggctggc gtcgctggc gcagccaaact tgctggcca gaacgccccg 1320
 gcgatcgccg ccgcggaggc tgaatacgg cagatatggg cccaggacgt ggccgcgtat 1380
 ttcgctatc actccgcgc gtcggcggtg gccacgcgc tggcgcctat tcaagaggg 1440
 ttgcagcagc agctgcaaaa cgtgctggcc cagttggcta gcggaaacct gggcagcgg 1500
 aatgtggcgc tggcaacat cggcaacgc aacattggca acgcaaaacat cggcttcgg 1560
 aatcgaggcg acgccaacat cggcatcgaa aatatcgcg acagaaacct cggcattggg 1620
 aacaccggca attggaatat cggcatcgcc atcaccggca acggacaata cggcttcggc 1680
 aagcctgcca accccgacgt cttggtggtg ggcaacggcg gcccgggagt aaccgcgttg 1740

gtcatggcgc gcaccgacag cctactgcgc ctggccaaaca tccccttact cgagtacgt 1800
 gcgcgggtca tcaccccgta tacaccgta cgttcctggaa aacccatcg 1860
 cagttttcc cattcacccgg gctgaatagc ctgacccatg acgtctccgt ggcccgaggc 1920
 gtaacgaatc tgcacaccgc gatcatggcg caactcgccg cggaaacga agtcgtcg 1980
 ttcgccacct cccaaagcgc cacgatagcc accttcgaaa tgcgttatct gcaatccctg 2040
 ccagcacacc tgcgtccggg tctcgacgaa ttgtccctta cgttgaccgg caatccaaac 2100
 cggcccgacg gtggcattct tacgcgttt ggcttctcca taccgcgtt gggttcaca 2160
 ttgtccggcg cgacgcccgc cgacgcctac cccaccgtcg attacgcgtt ccagtagc 2220

ggcgtcaacg acttcccaa ataccgctg aatgtttcg cgaccgcaa cgcgatcg 2280
 ggcattctt tccgtactc cgggttgatt gcgttgcgc ccgatttgc ctggcg 2340
 gttcaaccgg tgtcctcacc ggacgtcctg accacctaca tccgtgtcc cagccaagat 2400
 ctgccgtgc tggccccgt gcgtgtatc cccctgtgg gaaaccgc tgccgac 2460
 atccagccgg acttgcgggt gtcgtcgag ttgggttatg accgcaccgc ccaccaggac 2520
 gtgcccagcc cgttccggact gttccggac gtcgattggg ccgagggtggc cgccgac 2580
 cagcaaggcg ccgtgcaagg cgtcaacgac gccctgtccg gactggggct gcccccgg 2640
 tggcagccgg cgctaccccg actttcagt acttttccc ggccgggct gcccgtcg 2700

tacctgcagg tgccgtcgcc gtcgatggc cgcgacatca agttcagt ccagagcgt 2760
 gggaaacaact cacctgcggt ttatctgctc gacggcctgc gcgcacaaga cgactacaac 2820
 ggctggata tcaacacccc ggcgttcggg tggtaactacc agtccggact gtcgatagtc 2880
 atgcccgtcg gccggcagtc cagttctac agcgacttgt acagccggc ctgcggtaag 2940
 gctggctgcc agacttacaa gtggaaacc ttccctgacca gcgagctgcc gcaatggtt 3000
 tccgccaaca gggccgtgaa gcccacccgc agcgctgaa tcggctgtc gatggccggc 3060
 tcgtcggcaa tcatcttggc cgcctaccac ccccagcagt tcatctacgc cggctcgctg 3120
 tcggccctgc tggacccctc tcagggatg gggcttagcc tcatggcct cgcatgggt 3180

gacgccggcg gttacaaggc cgcagacatg tgggtccct cgagtgaccc ggcatggag 3240
 cgcaacgacc ctacgcagca gatccccaa ctggtcgcaa acaacacccg gctatgggt 3300
 tattgcggga acggcacccc gaacgagtgg ggcggtgccaa acataccgc cgagttttg 3360
 gagaacttcg ttctgtcgac caacctgaag ttccaggatg cgtacaacgc cgccggcg 3420
 cacaacgccc tggtaactt cccgccccaa ggcacgcaca gctggagta ctggggcg 3480
 cagctcaacg ccatgaaggg tgacctgcag agttcgtagt ggcggcgc 3528

<210> 61

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> Synthetic Construct

<400> 61

caattacata tgggtaccca tctcgccaa ggttcgatg 39

<210> 62

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 62

caattagagg tcgttgacg cccagttgac gat 33

<210> 63

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 63

caattagagg tcatgacctc gcgtttatg acg 33

<210> 64

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 64

caattagtgc acgctgctga ggatctgctg gga 33

<210> 65

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 65

caattagtgc acatgaattt cgccgtttg ccg 33

<210> 66

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 66

caatcaaagc tttaagtac tgaaaagtgc gggtagcgcc gg 42

<210> 67

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 67

caattacata tgaccatcaa ctatcaattc 30

<210> 68

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 68

caattaggta ccggcccagc tggagccgac ggc 33