



(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  
인팩서스 디지즈 리서치 인스티튜트 (아이디알아 이)  
미국 워싱턴 시애틀 슈트 400 이스트레이크 애비뉴 이. 1616 (우:98102)  
(72) 발명자  
콜리 레아 앤.  
미국 워싱턴주 98102 시애틀 스위트 400 1616 이스트레이크 애비뉴 이스트 인팩서스 디지즈 리서치 인스티튜트 내  
(74) 대리인  
특허법인아주김장리

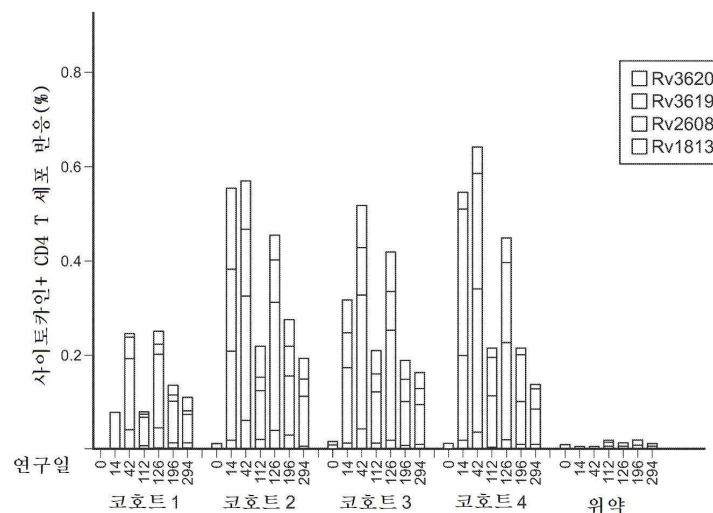
전체 청구항 수 : 총 32 항

(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 마이코박테리아 감염의 예방 또는 치료를 위해 이러한 융합 폴리펩타이드를 제조하고 이용하는 방법이 제공된다.

대표도 - 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 활성화체이고, 그리고 1종의 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성화체인, 융합 폴리펩타이드.

#### 청구항 2

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

#### 청구항 4

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

#### 청구항 5

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

#### 청구항 6

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

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 제3 항원을 더 포함하되, 상기 제3 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성화체인, 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 융합 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 융합 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 융합 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 융합 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 퀴티페론(Quantiferon) 양성인, 방법.

#### 청구항 26

제13항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 퀴티페론 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

[0002]

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

[0004]

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 투베르쿨로시스(*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. 다제내성 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 kansasii*) 및 마이코박테륨 압세수스(*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](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*)(피부 및 연조직 감염)를 포함하는 다양한 질환에 기여할 수 있는 다수의 NTM 종을 주목한다. 일부 열대 지역에서, 마이코박테륨 울세란스에 의한 감염에 의해 야기되는 브루리 폐양 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 반대수적 속도로 증식하거나 또는 활동적으로 증식한다. 메커니즘이 완전히 이해되지는 않지만, 인터페론 감마(IFN- $\gamma$ )와 협력한 감염된 CD4<sup>+</sup> 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 잠복기에서조차, 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 검출하는 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(Honerzu 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<sup>+</sup> T 세포는 필수적이고 충분하지만, 일부 연구는 CD8<sup>+</sup> 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 통한지만, 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 편재시키는 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 아이소니아지드 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* 중 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 제공되되, 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 희석제를 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 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 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 퀴티페론 양성 또는 퀴티페론 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 마이코박테리아(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 퀴

티페론 양성 또는 퀴티페론 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 징후 또는 증상을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 대상체는 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 상기 대상체는 퀴티페론 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 1**은 기준에서 그리고 백신접종 2주 후에 측정된 ID93 항원-특이적 CD4<sup>+</sup> T 세포의 역학을 도시한 도면. 항원(펩타이드 풀)-자극 PBMC의 세포내 사이토카인 염색에서 비자극 값을 차감하여 측정된 바와 같은 임의의 항원-특이적 마커(IFN $\gamma$ , TNF, IL-2, CD154, IL-22 및/또는 IL-17)에 대한 CD4<sup>+</sup> T 세포 양성의 빈도. 제0일, 제28일 및 제56일에 백신접종을 투여하였다.

**도 2**는 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<sup>+</sup> 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 층화하고, 그리고 반응을 연구일에 따라 세로로 층화하였다. 배경값(비자극)을 차감하였다. 데이터는 ID93-2를 이용한 면역화가 전반적인 면역화 후 제14일 내지 제42일에 최대인 백신접종 대상체에서의 면역 반응을 생성한다. Rv2608(상부로부터 3째로 적층된 막대) 및 Rv3619(상부로부터 둘째로 적층된 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 변화하였다. 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 초과 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 윌콕슨 p 값은 각각 0.9453 및 0.6875임) 또는 위약(플-히트니) 반응으로부터 통계적으로 차이가 없었는데, Rv3619 및 Rv3620에 대한 반응은 *M.tb*에 의한 천연 감염에 의해 달리 프라임되지 않은 개체에서 ID93 + GLA-SE에 의해 유도성이 아니었다.

**도 3**은 FDS 분석을 수행하기 위한 일반적 방법을 도시한 도면.

**도 4A 내지 도 4B**는 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, 퀴티페론 양성)와 QFT-(TB 미경험, 우측 패널, 퀴티페론 음성) 대상체 둘 다에서의 임상 연구의 코호트 2 및 4로부터 ID93-2+GLA-SE로 백신접종된 대상체에서의 CD4<sup>+</sup> T 세포 집단의 FDS 정량적 분석을 도시한 도면. 데이터는 Rv1813 및 2608이 강한 중추 기억 CD4<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 항원(FDS 스코어 3 이상)이며, ID93-2를 이용한 미경험 결핵 대상체의 백신접종은 이들 항원에 대한 강한 효과기 기억에 대해 CD4<sup>+</sup> 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 집단에서 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 집단의 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 마이코박테륨 아비움의 성장 저해를 도시한 도면. TLR4 제형은 NTM 마이코박테륨 아비움 마이코박테리아의 성장을 저해한다.

도 7은 ID91-GLA-SE 또는 ID91에 의한 NTM 마이코박테륨 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 있고, 1종의 항원은 강한 중추 기억 T 세포 활성체이고, 그리고 1종의 항원은 강한 효과기 기억 T 세포 활성체이다.
- [0025] 본 개시내용은 특히, 특정 마이코박테륨 항원이 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 반응을 활성화시킬 수 있고 특정 마이코박테륨 항원이 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 반응을 활성화시킬 수 있다는 놀라운 발견에 기반한다. 마찬가지로, 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드의 투여는 놀라운 발견이되, 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 마이코박테륨 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 마이코박테륨(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 마이코박테륨(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, 값 또는 구조의  $\pm 20\%$ 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, 이들 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 투베르쿨로시스" 및 "*Mtb*"는 포유류에서 TB 질환을 야기할 수 있는 마이코박테륨 투베르쿨로시스 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 압세서스, 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에(*M. vaccae*), 마이코박테륨 포르투이툼(*M. fortuitum*) 및 마이코박테륨 스크로폴라세움 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 스크로폴라세움(림프절염과 관련됨); 및 마이코박테륨 압세서스, 마이코박테륨 첼로네, 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 투베르쿨로시스에 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) 징후, 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), 궤양, 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 디킨슨(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 분리된 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. Odell 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 징후, 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] "화학치료적", "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 화학 치료제이며, 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 지속시간을 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:  $[IFN-\gamma + CD4^{+} T \text{ 세포 } \%/IFN-\gamma - CD4^{+} T \text{ 세포 } \%]$ .
- [0053] "IFN- $\gamma$  + CD4 $^{+}$  T 세포"는 IFN- $\gamma$ 를 생성하는 CD4 $^{+}$  T 세포이다. 예를 들어, 이러한 세포는 세포내 사이토카인 염색(세포내 Cytokine Staining: ICS)을 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 측정된 바와 같은 IFN- $\gamma$ 의 세포내 염색을 나타내거나, 또는 ELISA를 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 측정된 바와 같이 IFN- $\gamma$ 를 분비한다.
- [0054] "IFN- $\gamma$  - CD4 $^{+}$  T 세포"는 IFN- $\gamma$ 를 생성하지 않는 CD4 $^{+}$  T 세포이다. 예를 들어, 이러한 세포는 ICS를 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 측정된 바와 같이 IFN- $\gamma$ 의 세포내 염색을 나타내지 않으며, 그리고 ELISA를 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 측정된 바와 같이 IFN- $\gamma$ 를 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 활성화 반응"은 1회 이상의 면역화 후에, 대상체의 FDS가 약 1.0 이하일 때 유발된다.
- [0058] 낮은 FDS는 T 세포 분화 또는 증추 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 증추 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 증추 기억 T 세포 활성화체이고, 그리고 1종의 항원은 2차 TB 감염 및 NTM 감염을 치료하기 위한 강한 효과기 기억 T 세포 활성화체이다.
- [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 있되, 융합 폴리펩타이드는 투여시 강한 증추 기억 및 효과기 기억 T 세포 반응을 유발할 수 있다.
- [0062] 융합 폴리펩타이드 및 마이코박테리아 항원은 통상적인 제조법 및/또는 합성 기법을 이용하여 제조될 수 있다.
- [0063] 또한 본 명세서에서 강한 증추 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 이중성 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, 중간상동체 및 융합 단백질을 구성하는 항원의 면역원성 단편을 포함할 수 있다. *Mtb* 항원은 전체 마이코박테륨 투베르쿨로시스 계통을 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 당업자에 게 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 상대), 인간에 의해 인식되는 T 헬퍼 에피토프를 제공하는 것을 돕거나, 또는 천연 제조법 단백질보다 더 고수율로 단백질(발현 인핸서)을 발현시키는 것을 돕는 서열을 추가로 포함할 수 있다. 특정 예시적 융합 상대는 면역원성 융합 상대와 발현 향상 융합 상대이다. 다른 융합 상대는 단백질의 가용성을 증가시키기 위해 또는 단백질이 목적으로 하는 세포내 구획에 대해 표적화되는 것을 가능하게 하기 위해 선택될 수 있다. 또한 추가적인 융합 상대는 단백질의 정제를 용이하게 하는 친화도 태그를 포함한다.
- [0067] 융합 단백질은 일반적으로 표준 기법을 이용하여 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 제조법 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 펩타이드 링커와 함께 또는 펩타이드 링커 없이 제2 폴리펩타이드 성분을 암호화하는 DNA 서열의 5' 말단에 결합된다. 이는 성분 폴리펩타이드 둘 다 생물학적 활성을 보유하는 단일 융합 단백질로의 번역을 허용한다.
- [0068] 펩타이드 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 펩타이드 링커 서열은 당업계에 잘 공지된 표준 기법을 이용하여 융합 단백질 내에 혼입된다. 특정 펩타이드 링커 서열은 다음의 인자에 기반하여 선택될 수 있다: (1) 가요성 연장 입체배치를 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, 펩타이드 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 제 1 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] 결합된 DNA 서열은 적합한 전사 또는 번역 조절 요소에 작동 가능하게 연결된다. DNA 발현을 조절하는 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 그람-음성 박테리아 헤모필루스 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 정제가 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 유래될 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 다폴트 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, 이들 알고리즘의 컴퓨터 실행(위스콘신주 메디슨 사이언스 드라이브 575에 소재한 위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지(Wisconsin Genetics 소프트웨어 Package), 제네틱스 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 유사성 백분율을 결정하는 데 적합한 알고리즘의 일 예는 문헌[Altschul et al. (1977) *Nucl. 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 결정되되, 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, 갭)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.

[0083] **예시적 융합 폴리펩타이드**

[0084] 본 명세서에서 특히 적어도 2종의 마이코박테리아 항원을 포함하는 융합 폴리펩타이드가 제공되되, 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 활성화 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하며, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv3620에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

- [0096] 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b의 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv3619의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv1813-a, Rv1813-b, Rv2608-a, 또는 Rv2608-b의 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv3620의 서열을 포함한다.
- [0097] 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv3619에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv3620에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0098] 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b의 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv3619의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 강한 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv1813-b 또는 Rv2608-b의 서열을 포함하고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 Rv3620의 서열을 포함한다.
- [0099] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 비결핵성 마이코박테리아(NTM) 항원이다.
- [0100] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 마이코박테륨 투베르쿨로시스(*Mtb*) 항원이다.
- [0101] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 NTM 항원이다.
- [0102] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 *Mtb* 항원이다.
- [0103] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 *Mtb* 항원이고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 *Mtb* 항원이다.
- [0104] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 NTM 항원이고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 *Mtb* 항원이다.
- [0105] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 *Mtb* 항원이고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 항원은 NTM 항원이다.
- [0106] 본 명세서에 제공된 일부 융합 폴리펩타이드에서, 강한 마이코박테리아 중추 기억 T 세포 활성화 항원은 NTM 항원이고, 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 활성화 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	
<b>Rv0496-a</b>	Rv0496-a (서열번호 1) VVDHRGGHPTPMSSTKATLRLAEATDSSGKITKRGADKLSTIDEFAKIAISSGC AELMAFATSAVRDAENSEDVLSRVKKTGVQLRGEDESRLTFLAVRRWYG WSAGRILNLDIGGGSLEVSSGVDEEPEIALSLPLGAGRLTREWLPDDPPGRRRV MLRDWLDLAELAEPSTVLEAGSPDLAVATSKTFRSLARLTGAAPSMAGPRVKR TLTANGLRQLIAFISRMTAVDRAELEGVSADRAPQIVAGALVAEASMRALSIEAV EICPWALREGLILRKLDSEADGTALIESSSVHTSVRAVGGQPADRNAANRSRGSK P
<b>Rv0496-b</b>	Rv0496-b (서열번호 2) VDAHRGGHPTPMSSTKATLRLAEATDSSGKITKRGADKLSTIDEFAKIAISSGC ELMAFATSAVRDAENSEDVLSRVKKTGVQLRGEDESRLTFLAVRRWYGW SAGRILNLDIGGGSLEVSSGVDEEPEIALSLPLGAGRLTREWLPDDPPGRRRV MLRDWLDLAELAEPSTVLEAGSPDLAVATSKTFRSLARLTGAAPSMAGPRVKR TLTANGLRQLIAFISRMTAVDRAELEGVSADRAPQIVAGALVAEASMRALSIEAV EICPWALREGLILRKLDSEADGTALIESSSVHTSVRAVGGQPADRNAANRSRGSK P
<b>Rv1813-a</b>	Rv1813-a (서열번호 3) MITNLRRTTAMAAAGLGAALGLGILLVPTVDAHLANGSMSEVMMSEIAGLPIPI IHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALEKCGDKTCKVVSFRTRCGAVAY NGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLLEGGRIVNWACN
<b>Rv1813-b</b>	Rv1813-b (서열번호 4) HLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCKVVSFRTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLLEGGRIVN WACN
<b>Rv1886-a</b>	Rv1886-a (서열번호 5) MTDVSRRKIRAWGRRMLMIGTAAAVVLPGLVGLAGGAATAGAFSRPGLPVEYLQV PSPSMGRDIKVQFQSGGNNSPAVYLLDGLRAQDDYNGWDINTPAFEWYYQSG SIVMPVGGQSSFYSDWYSPACGKAGCQTYKWETFLTSELPQWLSANRAVKPTG SAAIGLSMAGSSAMILAAYHPQQFIYAGSLSALLDPSQGMGPSLIGLAMGDAGG

[0115]

예시적인 항원	
	YKAADMWGPSSDPAWERNDPTQQIPKLVANNTLWVYCGNGTPNELGGANIP AEFLENFVRSSNLKFQDAYNAAGGHNAVFNFPPNGTHSWEYWGAQLNAMKGD LQSSLGAG
Rv1886-b	Rv1886-b (서열번호 6) FSRPGLPVEYLQVPSPSMGRDIKVQFQSGGNNSPAVYLLDGLRAQDDYNGWDIN TPAFEWYYQSGLSIVMPVGGQSSFYSDWYSPACGKAGCQTYKWETFLTSELPQ WLSANRAVKPTGSAAGLSMAGSSAMILAAAYHPQQFIYAGSLALLDPSQGMGP SLIGLAMGDAGGYKAADMWGPSSDPAWERNDPTQQIPKLVANNTLWVYCGN GTPNELGGANIPAEFLENFVRSSNLKFQDAYNAAGGHNAVFNFPPNGTHSWEY WGAQLNAMKGDQSSLGAG
Rv2389-a	Rv2389-a (서열번호 7) MTPGLLTAGAGRPRDRCARIVCTVFIETAVVATMFVALLGLSTISSKADDIDWD AIAQCESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQIEVADN IMKTQGPAGAWPKSSCSQGDAPLGSLLTHLTFLAAETGGCSGSRDD
Rv2389-b	Rv2389-b (서열번호 8) DDIDWDAIAQCESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQ QIEVADNIMKTQGPAGAWPKSSCSQGDAPLGSLLTHLTFLAAETGGCSGSRDD
Rv2608-a	Rv2608-a (서열번호 9) MNFVAVLPPEVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTGLA DAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLAAT VSPAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEEAEYEQIWAQDVAAMFGYHS AASAVATQLAPIQEGLQQQLQNVLAQLASGNLGSNGVGVGNIGNDNIGNANIGF GNRGDANIGIGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPANPDVLVVGNGG PGVTALVMGGTDSLPLPNIPLEAARFITPVHPGYTATFLETSPQFFPFTGLNSL TYDVSVAQGVNTLHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIAFEMRYLQSLPAHLR PGLDELSFTLTGNPNRPDGGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDG VNDFPKYPLNVFATANAIAIGILFLHSGLIALLPPDLASGVVQPVSSPDVLTYYILLPS QDLPLLVPLRAIPLLGPNLADLIQPDRLVVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDWDW AEVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWPQALPRLF
Rv2608-b	Rv2608-b (서열번호 10) NFAVLPPEVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTGLA DAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLAATVS PAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEEAEYEQIWAQDVAAMFGYHSAA SAVATQLAPIQEGLQQQLQNVLAQLASGNLGSNGVGVGNIGNDNIGNANIGFGN RGDANIGIGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPANPDVLVVGNGGPG VTALVMGGTDSLPLPNIPLEAARFITPVHPGYTATFLETSPQFFPFTGLNSLT YDVSVAQGVNTLHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIAFEMRYLQSLPAHLRPG LDELSFTLTGNPNRPDGGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDGV NDFPKYPLNVFATANAIAIGILFLHSGLIALLPPDLASGVVQPVSSPDVLTYYILLPSQ DLPLLVPLRAIPLLGPNLADLIQPDRLVVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDWDWA EVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWPQALPRLF
Rv2875-a	Rv2875-a (서열번호 11) MKVKNTIAATSFAAAGLAALAVAVSPPAAAGDLVGPGEAEYAAANPTGPASVQ GMSQDPVAVAASNNPELTTLTAALSGQLNPQVNLVDLNSGQYTVFAPTNAAFS KLPASTIDELKTNSLLTSILTYHVVAGQTSANVVGTRQTLQGASVTVTGQGNS LKVGNAADVCCGVSTANATVYMIDSVLMPPA
Rv2875-b	Rv2875-b (서열번호 12) GDLVGPGEAEYAAANPTGPASVQMSQDPVAVAASNNPELTTLTAALSGQLNP QVNLVDLNSGQYTVFAPTNAAFSKLPASTIDELKTNSLLTSILTYHVVAGQTS

[0116]



예시적인 항원	
	ANVVGTRQTLQGASVTVTGQGNLSKVGNAADVCCGGVSTANATVYMIDSVLMP PA
Rv2875-c	Rv2875-c (서열번호 13) MKVKNTIAATSFAAAGLAALAVAVSPPAAAGDLVSPGCAEYAAANPTGPASVQ GMSQDPVAVAAASNNPELTTLTAALSGQLNPQVNLVDTLNSGQYTVFAPTNAAFS KLPASTIDELKTNSSLLTSILTYHVVAGQTSPANVVGTRQTLQGASVTVTGQGNLS KVGNAADVCCGGVSTANATVYMIDSVLMPPA
Rv2875-d	Rv2875-d (서열번호 14) GDLVSPGCAEYAAANPTGPASVQMSQDPVAVAAASNNPELTTLTAALSGQLNP QVNLVDTLNSGQYTVFAPTNAAFSKLPASTIDELKTNSSLLTSILTYHVVAGQTSP ANVVGTRQTLQGASVTVTGQGNLSKVGNAADVCCGGVSTANATVYMIDSVLMP PA
Rv3478-a	Rv3478-a (서열번호 15) VVDGALPPEINSARMYAGPGSASLVAAAKMWDSVASDLFSAASAFQSVVWGL TVGSGWIGSSAGLMAAAASPYVAWMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAAYETAYRLT VPPPVIAENRTELMTLTATNLLGQNTPAIEANQAAYSQMWGQDAEAMYGYAAT AATATEALLPFEDAPLITNPGGLEQAVAVEEAIDTAAANQLMNNVPQALQQLA QPAQGVVPSKLGGLWTAVSPHLSPLSNVSSIANNHMSMMGTGVSMTNTLHSM LKGLAPAAAQAVETAENGVMAMSSLSQLGSSLGSSGLGAGVAANLGRAAS VGSLSVPPAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSAAQTPAGHMLGGLPLGHSVNAG SGINNALRVPARAYAIPTPAAG
Rv3478-b	Rv3478-b (서열번호 16) VVDGALPPEINSARMYAGPGSASLVAAAKMWDSVASDLFSAASAFQSVVWGL TVGSGWIGSSAGLMAAAASPYVAWMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAAYETAYRLT VPPPVIAENRTELMTLTATNLLGQNTPAIEANQAAYSQMWGQDAEAMYGYAAT AATATEALLPFEDAPLITNPGG
Rv3619	Rv3619 (서열번호 17) MTINYQFGDVAHGAMIRAQAGSLEAEHQAIISDVLASDFWGGAGSAACQGF ITQLGRNFQVIYEQANAHGQKVQAAGNNMAQTDSAVGSSWA
Rv3620	Rv3620 (서열번호 18) MTSRFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEA TSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS
Rv3810-a	Rv3810-a (서열번호 19) VPNRRRRKLSTAMSAVAALAVASPCAYFLVYESTETTERPEHHEFKQAAVLTDL PGELMSALSQGLSQFGINIPPVPSLTGSGDASTGLTGPGLTSPGLTSPGLTSPGLTD PALTSPGLTPTLPGSLAAPGTTLAPTGPVGANPALTNPALTSPTGATPGLTSPGL DPALGGANEIPITTPVGLDPGADGTYPILGDPDLTGTPSPATTSTGGGGLVNDVM QVANELGASQAIDLLKGVLMPSSIMQAVQNGGAAAPAAASPPVPIAAAAVPPTD PITVPVA
Rv3810-b	Rv3810-b (서열번호 20) SPCAYFLVYESTETTERPEHHEFKQAAVLTDLPGELMSALSQGLSQFGINIPPVPS LTGSGDASTGLTGPGLTSPGLTSPGLTSPGLTDPALTSPLTPTLPGSLAAPGTTL APTGPVGANPALTNPALTSPTGATPGLTSPGLDPAALGGANEIPITTPVGLDPGAD GTYPILGDPDLTGTPSPATTSTGGGGLVNDVMQVANELGASQAIDLLKGVLMPSS IMQAVQNGGAAAPAAASPPVPIAAAAVPPTDPITVPVA

[0117]



표 2

예시적인 융합 폴리펩타이드	
<b>ID58</b>	<b>ID58 (서열번호 21)</b> HLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCKVVSFRTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLEGGRIVN WACNELMTSRFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGW SGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDVVDAHRGGHPTPMSSTKATLRLAEATDSSGKITKRGADKLSTIDEFAKIAISS GCAELMAFATS AVRDAENSEDVL SRVRKETGVELQALRGEDESRLTFLAVRRW YGWSAGRILNLDIGGGSLEVSSGVDEEPEIALSLPLGAGRLTREWL PDDPPGRRR VAMLRDWLDAELAEP SVTVLEAGSPDLAVATSKTFRSLARLTGAAPSMAGPRV KRTL TANGRLQLIAFISRM TAVDRAELEGVSADRAPQIVAGALVAEASMRALSIE AVEICPWALREGLILRKLDSEADGTALIESSSVHTSVRAVGGQPADRNAANRSRG SKPST
<b>ID69</b>	<b>ID69 (서열번호 22)</b> DDIDWDAIAQCESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDSNNGGVGSPAAASPOQ QIEVADNIMKTQGP GAWPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAAETGGCSGRDDGT HLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCKVVSFRTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLEGGRIVN WACNELMTSRFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGW SGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDMVDAHRGGHPTPMSSTKATLRLAEATDSSGKITKRGADKLSTIDEFAKIAISS GCAELMAFATS AVRDAENSEDVL SRVRKETGVELQALRGEDESRLTFLAVRRW YGWSAGRILNLDIGGGSLEVSSGVDEEPEIALSLPLGAGRLTREWL PDDPPGRRR VAMLRDWLDAELAEP SVTVLEAGSPDLAVATSKTFRSLARLTGAAPSMAGPRV KRTL TANGRLQLIAFISRM TAVDRAELEGVSADRAPQIVAGALVAEASMRALSIE AVEICPWALREGLILRKLDSEADGTALIESSSVHTSVRAVGGQPADRNAANRSRG SKPST
<b>ID71</b>	<b>ID71 (서열번호 23)</b> HMMTINYQFGDVDAHGAMIRAQAGSLEAEHQAIISDVLTASDFWGGAGSAACQ GFITQLGRNFQVIYEQANAHGQKVQAAGNNMAQTDSAVGSSWAGTDDIDWDAI AQCESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDSNNGGVGSPAAASPOQ QIEVADNIM KTQGP GAWPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAAETGGCSGRDDGSSVDFGALPP EINSARMYAGPGSASLVAAAKMWDSVASDLFSAASAFQSVVWGLTVGWSWIGSS AGLMAAAASPYVAWMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAYETAYRLTVPPP VIAEN RTELM TLTATNLLGQNTPAJEANQAAYSQMWGD AEAMYGYAATAATATEAL LPFEDAPLITNPGEFFSRPGLPVEYLQVPSPSMGRDIKVQFQSGGNNSPAVYLLD GLRAQDDYNGWDINTPAFEWYYQSGLSIVMPVGGQSSFYSDWYSPACGKAGCQ TYKWETFLTSELPQWLSANRAVKPTGSAAIGLSMAGSSAMILAAYHPQQFIYAG SLSALLDPSQGMGPSLIGLAMGDAGGYKAADMWGPSSDPAWERN DPTQQIPKL VANNTRLWVYCGNGTPNELGGANIPAEFLENFVRSSNLKFQDAYNAAGGHNAV FNFPNGTHSWEYWG AQLNAMKGD LQSSLGAG
<b>ID83-1</b>	<b>ID83-1 (서열번호 24)</b> HLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCKVVSFRTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLEGGRIVN WACNELMTSRFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGW SGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDINF AVLPP EVNSARIFAGAGLG PMLAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTGL AGDAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLAA TVSPAMVAANRTRLASLVAAANLLGQNAPAIAAAEEAEYEQIWAQDVAAAMFGYH SAASAVATQLAPIQEGLOQQQLQNVLAQLASGNLGSNGVGVGNIGNDNIGNANIG

[0118]

예시적인 융합 폴리펩타이드	
	FGNRGDANIGIGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPANPDVLVVGNG GPGVLTALVMGGTDSLLPLPNIPALLEYAAARFITPVHPGYTATFLETSPQFFPFTGLN SLTYDVSVAQGVNTNLHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIAITFEMRYLQSLPAH LRPGLDELSTLTGNPNRPDGGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQY DGVNDFPKYPLNVFATANAIAIGILFLHSGLIAIPDLASGVVQPVSSPDVLTITYIL LPSQDLPLLPLRAIPLLGNPLADLIQPDRLVLVELGYDRTAHQDVSPFGLFPDV DWAEEVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWWQPALPRLFT
ID83-2	ID83-2 (서열번호 25) HLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIIIHYGAIAIYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE KCGDKTCKVVSRTFRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLEGGRIVN WACNELMTSRFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGW SGMAEATSLDTMTQMNQAFRNIVNMLHGVDRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDMNFVAVLPPPEVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTG LAGDAWHGPASLAMTRAASPYVVGWLNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLA ATVSPAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEEYEQIWAQDVAAMFGY HSAASAVATQLAPIQEGLOQQQLQNVLAQLASGNLGSNGVGVGNIGNDNIGNANI GFGNRGDANIGIGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPANPDVLVVGNG GGPGVLTALVMGGTDSLLPLPNIPALLEYAAARFITPVHPGYTATFLETSPQFFPFTGL NSLTYDVSVAQGVNTNLHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIAITFEMRYLQSLPA HLRPGDELSTLTGNPNRPDGGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQY YDGVNDFPKYPLNVFATANAIAIGILFLHSGLIAIPDLASGVVQPVSSPDVLTITYI LLPSQDLPLLPLRAIPLLGNPLADLIQPDRLVLVELGYDRTAHQDVSPFGLFPD VDWAEVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWWQPALPRLFT
ID87	ID87 (서열번호 26) MGDLVSPGCAEYAAANPTGPASVQGMSPQPVAVAAASNNPELTTLTAALSGQLN PQVNLVDTLNSGQYTVFAPTNAAFSKLPASTIDELKTNSLLTSILTYHVVAQOTS PANVVGTRQTLQGASVTVTGQGNLSKVGNAADVCCGGVSTANATVYMIDSVLM PPAGSVVDFGALPPEINSARMYAGPGSASLVAAAKMWDSVASDLFSAASAFQSV VWGLTVGSGWIGSSAGLMAAAAAPYVAVMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAYET AYRLTVPPPVIENRTELMTLTATNLLGQNTPAIEANQAAYSQMWGQDAEAMY GYAATAATATEALLPFEDAPLITNPGGLLEQAVAVEEAIDTAAANQLMNNVPQA LQQLAQPAQGVVPSSKLGGLWTAVSPHLSPLSNVSSIANNHMSMMGTGVSMTN TLHSMKGLAPAAAQAVETAENGWVWAMSSLSQLGSSSLGSSGLGAGVAANL GRAASVGSLSVPPAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSAQAAPGHMLGGLPLGH SVNAGSGINNARVPARAYAIRTPAAGEFFSRPGLPVEYLQVPSPSMGRDIKVQ FQSGGNNSPAVYLLDGLRAQDDYNGWDINTPAFEWYYQSGLSIVMPVGGQSSF YSDWYSPACGKAGCQTYKWETFLTSELPQWLSANRAVKPTGSAAGLSMAGSS AMILAAHYHPQQFIYAGSLSALLDPSQGMGPSLIGLAMGDAGGYKAADMWGPSS DPAWERNDPTQQIPKLVANNTRLWVYCGNGTPNELGGANIPAEFLENFVRSSNL KFQDAYNAAGGHNAVFNPNGTHSWEYWGAQLNAMKGDLQSSLGAG
ID91	ID91 (서열번호 27) MTINYQFGDVDAHGAMIRAQAGSLEAEHQAIISDVLTASDFWGGAGSAACQGF TQLGRNFQVIYEQANAHGQKVQAAGNNMAQTDSAVGSSWAGTDDIDWDAIAQ CESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQQIEVADNIMKT QPGGAWPKCSSCSQGDAPLGLSLTHILTFLAAETGGCSGSRDDGSSVDFGALPPEI NSARMYAGPGSASLVAAAKMWDSVASDLFSAASAFQSVVWGLTVGSGWIGSSA GLMAAAAAPYVAVMSVTAGQAQLTAAQVRVAAAAYETAYRLTVPPPVIENR TELMTLTATNLLGQNTPAIEANQAAYSQMWGQDAEAMYGYAATAATATEALL PFEDAPLITNPGGLLEQAVAVEEAIDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPAQGVVPS

[0119]



예시적인	융합 폴리펩타이드
	SKLGGGLWTA VSPHLSPLSNVSSIANNHMSMMGTGVSMNTLHSMKGLAPAAA QAVETAENGWVAMSSLSQLGSSLGSSGLGAGVAANLGRAASVGSLSVPPAW AAANQAVTPAARALPLTSLTAAQTAPGHMLGGLPLGHSVNAGSGINNLRVP ARAYAIPTPAAGEFFSRPGLPVEYLQVPSPSMGRDIKVQFQSGGNNSPAVYLLD GLRAQDDYNGWDINTPAFEWYYQSGLSIVMPVGGQSSFYSDWYSPACGKAGCQ TYKWETFLTSELPQWLSANRAVKPTGSAAGLSMAGSSAMILAAYHPQQFIYAG SLSALLDPSQGMGPSLIGLAMGDAGGYKAAADMWGPSSDPAWERNDPTQQIPKL VANNTLWVYCGNGTPNELGGANIPAEFLENFVRSSNLKFQDAYNAAGGHNAV FNFPPNGTHSWEYWG AQLNAMKGDQLQSSLGAG
ID93-1	<b>ID93-1 (서열번호 28)</b> MTINYQFGDVDAHGAMIRAQAGSLEAEHQAIISDVL TASDFWGGAGSAACQGF TQLGRNFQVIYEQANAHGQKVQAAGNNMAQTDSAVGSSWAGTHLANGSMSEV MMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALEKCGDKTCKV VSRFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLEGGRIVNWACNELMTS RFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEATSL DTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSSVDINFAVLP PEVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTGLAGDAWHGP ASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLAATVSPAMVAA NRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEAEYEQIWAQDVAAMFGYHSAASAVATQL APIQEGLOQQQLQNVLAQLASGNLGSNGVGVGNIGNDNIGNANIGFGNRRGDANIG IGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPANPDVLVVGNGGPGVLTALVM GGTDSLPLPLNIPLLLEYAARFITPVHPGYTATFLETSPQFFPFTGLNSLTYDVSVAQ GVTNLHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIAFEMRYLQSLPAHLRPLGLDELST LTGNPNRPDGGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDGVNDFPKYP LNVFATANAIAIGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPVSSPDVLTITYILLPSQDLPLLP LRAIPLLGPNPLADLIQPDRLVVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDWDVAEVAADL QQGAVQGVNDALSGGLPLPPWQPALPRLFST
ID93-2	<b>ID93-2 (서열번호 29)</b> MTINYQFGDVDAHGAMIRAQAGSLEAEHQAIISDVL TASDFWGGAGSAACQGF TQLGRNFQVIYEQANAHGQKVQAAGNNMAQTDSAVGSSWAGTHLANGSMSEV MMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALEKCGDKTCKV VSRFTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLEGGRIVNWACNELMTS RFMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEATSL DTMTQMNQAFRNIVNMLHGVRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSSVDMNFAVL PPEVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTGLAGDAWHG PASLAMTRAASPYVGWLNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLAATVSPAMVA ANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEAEYEQIWAQDVAAMFGYHSAASAVAT QLAPIQEGLOQQQLQNVLAQLASGNLGSNGVGVGNIGNDNIGNANIGFGNRRGDA NIGIGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPANPDVLVVGNGGPGVLTAL VMGGTDSLPLPLNIPLLLEYAARFITPVHPGYTATFLETSPQFFPFTGLNSLTYDVS VAQGVTLNHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIAFEMRYLQSLPAHLRPLGLDE LSFTLTGNPNRPDGGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQYDGVNDFP KYPLNVFATANAIAIGILFLHSGLIALPPDLASGVVQPVSSPDVLTITYILLPSQDLPL LVPLRAIPLLGPNPLADLIQPDRLVVELGYDRTAHQDVPSPFGLFPDWDVAEVAADL QQGAVQGVNDALSGGLPLPPWQPALPRLFST
ID94-1	<b>ID94-1 (서열번호 30)</b> DDIDWDAIAQCESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQ QIEVADNIMKTQGPAGWPKSSCSQGDAPLGSLTHILTFLAAETGGC SGSRDDGT HLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIIHYGAIAYAPSGASGKAWHQRTPARAEQVALE

[0120]



예시적인 융합 폴리펩타이드	<p>KCGDKTCKVVSFRTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLEGGRIVN WACNELMTRSFRMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGW SGMAEATSLDGMTQMNQAFRNIVNMLHGVDRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDINFAVLPPPEVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTGL AGDAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLAA TVSPAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEAEYEQIWAQDVAAAMFGYH SAASAVATQLAPIQEGLQQQLQNVLAQLASGNLGSNGVGVGNIGNDNIGNANIG FGNRGDANIGIGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPANPDVLVVGNG GPGVTALVMGGTDSLPLPNIPPLEYAAFITPVHPGYTATFLETSPQFFPFTGLN SLTYDVSVAQGVNTLHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIAFEMRYLQSLPAH LRPGLDELSTLTGNPNRPDGGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQY DGVNDFPKYPLNVFATANAIAGILFLHSGLIALLPPDLASGVVQPVSSPDVLTYYIL LPSQDLPLLVLRAIPLLGPNLADLIQPDRLVVELGYDRTAHQDVSPFGLFPDV DWAEEVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWQPALPRLFT</p>
ID94-2	<p><b>ID94-2 (서열번호 31)</b> DDIDWDAIAQCESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQ QIEVADNIMKTQGPAGWPKSSCSQGDAPLGSLTHILTFLAAETGGCSGSRDDGT HLANGSMSEVMMSEIAGLPIPIIHYGAIAIYAPSGASGKAHQRTPARAEQVALE KCGDKTCKVVSFRTRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLEGGRIVN WACNELMTRSFRMTDPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGW SGMAEATSLDGMTQMNQAFRNIVNMLHGVDRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSS VDMNFAVLPPPEVNSARIFAGAGLGPMLAAASAWDGLAEELHAAAGSFASVTTG LAGDAWHGPASLAMTRAASPYVGWLNNTAAGQAAQAAGQARLAASAFEATLA ATVSPAMVAANRTRLASLVAANLLGQNAPAIAAAEAEYEQIWAQDVAAAMFGY HSAASAVATQLAPIQEGLQQQLQNVLAQLASGNLGSNGVGVGNIGNDNIGNANI GFGNRGDANIGIGNIGDRNLGIGNTGNWNIGIGITGNGQIGFGKPANPDVLVVGNG GPGVTALVMGGTDSLPLPNIPPLEYAAFITPVHPGYTATFLETSPQFFPFTGL NSLTVDVSVAQGVNTLHTAIMAQLAAGNEVVVFGTSQSATIAFEMRYLQSLPA HLRPLDELSTLTGNPNRPDGGILTRFGFSIPQLGFTLSGATPADAYPTVDYAFQ YDGVNDFPKYPLNVFATANAIAGILFLHSGLIALLPPDLASGVVQPVSSPDVLTYYI LLPSQDLPLLVLRAIPLLGPNLADLIQPDRLVVELGYDRTAHQDVSPFGLFPD VDWAEVAADLQQGAVQGVNDALSGLGLPPPWQPALPRLFT</p>
ID95	<p><b>ID95 (서열번호 32)</b> DDIDWDAIAQCESGGNWAANTGNGLYGGLQISQATWDSNGGVGSPAAASPQQ QIEVADNIMKTQGPAGWPKSSCSQGDAPLGSLTHILTFLAAETGGCSGSRDDEL SPCAYFLVYESTETTERPEHHEFKQAAVLTDLPGELMSALSQGLSQFGINIPVPS LTGSGDASTGLTGPGLTSPGLTSPGLTSPGLTDPALTSPGLTPTLPGSLAAPGTTL APTPGVGANPALTNPALTSPTGATPGLTSPTGLDPAALGGANEIPITTPVGLDPGAD GTYPILGPTLTGTPSPATTSTGGGGLVNDVMQVANELGASQAIDLLKGVLMPS IMQAVQNGGAAAPAAASPPVPIPAAPAAVPTDPITVPVAGTHLANGSMSEVMMMS EIAGLPIPIIHYGAIAIYAPSGASGKAHQRTPARAEQVALEKCGDKTCKVVSFR TRCGAVAYNGSKYQGGTGLTRRAAEDDAVNRLEGGRIVNWACNELMTRSFRMT DPHAMRDMAGRFEVHAQTVEDEARRMWASAQNISGAGWSGMAEATSLDGMT QMNQAFRNIVNMLHGVDRDGLVRDANNYEQQEQASQQILSSVDMVDAHRGGHP TPMSSTKATRLAEATDSSGKITKRGADKLSTIDEFAKIAISSGCAELMAFATSA VRDAENSEDVLRSVRKETGVELQALRGEDESRLTFLAVRRWYGWSAGRILNLDI GGGSLEVSSGVDEEPEIALSLPLGAGRLTREWL PDDPPGRRRVAML RDWLDAEL AEPSTVTVLEAGSPDLAVATSKTFRSLARLTGAAPSMAGPRVKRTL TANGRLQLIA FISRMATAVDRAELEGVSADRAPQIVAGALVAEASMRALSIEAVEICPWALREGLI</p>

[0121]

[0122]

# **폴리뉴클레오타이드 조성물**

[0123]

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

[0124]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "DNA" 및 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산"은 특정 종의 총 게놈 DNA 없이 단리된 DNA 분자를 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.

[0125]

당업자에 의해 이해될 바와 같이, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 서열은 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드 등을 발현시키거나, 또는 발현시키는 데 적합할 수 있는 게놈 서열, 게놈의 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 분자 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 이중 유래의 상동성 유전자를 포함한다.
- [0127] 추가적인 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 서열 중 하나 이상에 대해 동일하거나 또는 상보적인 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. 이들 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 유전자이다. 얻어진 mRNA 및 단백질은, 필요한 것은 아니지만, 변형된 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, 이들 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, 이들로 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 대상의 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, 바콜로바이러스)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 스트라타젠(Stratagene)) 또는 PSORT1 플라스미드(메릴랜드주 김코 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, 다량이 필요할 때, 용이하게 정제된 고수준의 융합 단백질을 지시하는 벡터가 사용될 수 있다. 이러한 벡터는 다기능성 이콜라이 클로닝 및 발현 벡터, 예컨대 BLUESCRIPT(스트라타젠)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 결합될 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 알파 인자, 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 오피메가 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 스포도테라 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 스포도테라 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 삼중 리더 서열로 이루어진 아데노바이러스 전사/번역 복합체에 결합될 수 있다. 바이러스 게놈의 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 군주는 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 활성화에 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] 제조할 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, 메토틱렉세이트에 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 포스포노트리신 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 히스티놀을 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 루시페라제 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, 틸(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. 이들 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 펩타이드 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) 431A 펩타이드 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 작제하기 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	
<b>Rv0496-b</b>	Rv0496-b (서열번호 39) GTCG ATGCCACCG CGGCGGCCAC CCGACCCCGA TGAGCTCGAC GAAGGCCACGCTGCGGCTGG CCGAGGCCAC CGACAGCTCG GGCAAGATCA CCAAGCGCGG AGCCGACAAGCTGATTCCA CCATCGACGA ATTCGCCAAG ATTGCCATCA GCTCGGGCTG TGCCGAGCTGATGGCCTTCG CCACGTCGGC GGTCCGCGAC GCCGAGAATT CCGAGGACGT CCTGTCCCGGGTGCACAAAG AGACCGGTGT CGAGTTGCAG GCGCTGCGTG GGGAGGACGA GTCACGGCTGACCTTCCTGG CCGTGCGACG ATGGTACGGG TGGAGCGCTG GGCGCATCCT CAACCTCGACATCGCGCGCG



항원을 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	<p>GCTCGTGGGA AGTGTCCAGT GGCCTGGACG AGGAGCCCGA GATTGCGTTATCGTGCCCC</p> <p>TGGGCGCCCG ACGGTTGACC CGAGAGTGGC TGCCCGACGA TCCGCGGGCCGGCGCCCGG</p> <p>TGGCGATGCT GCGAGACTGG CTGGATGCCG AGCTGGCCGA GCCCAGTGTGACCGTCCTGG</p> <p>AAGCCGGCAG CCCCACCTG GCGGTGCGAA CGTCGAAGAC GTTTCGCTCGTTGGCGCGAC</p> <p>TAACCGGTGC GGCCCATCC ATGGCCGGGC CGCGGGTGAA GAGGACCTAACGCAAAATG</p> <p>GTCTGCGGCA ACTCATCGCG TTTATCTCTA GGATGACGGC GGTTGACCGTGACAGAACTGG</p> <p>AAGGGGTAAG CGCCGACCGA GCGCCGCAGA TTGTGGCCGG CGCCCTGGTGCGAGAGGCCA</p> <p>GCATGCGAGC ACTGTCGATA GAAGCGGTGG AAATCTGCC GTGGGCGCTGCGGGAAAGTTC</p> <p>TCATCTTGGC CAAACTCGAC AGCGAAGCCG ACGGAACCGC CCTCATCGAGTCTTCGTCGTG</p> <p>TGCACACTTC GGTGCGTGCC GTCGGAGGTC AGCCAGCTGA TCGGAACGCGGCCAACCGAT</p> <p>CGAGAGGCAG CAAACCA</p>
Rv1813-b	<p>Rv1813-b (서열번호 40)</p> <p>CATCTCGCCA ACGGTTTCGAT GTCGGAAGTC ATGATGTCGG AAATTGCCGG GTTGCTTATC</p> <p>CCTCCGATTA TCCATTACGG GCGGATTGCC TATGCCCCCA GCGGCGCGTC GGGCAAAGCG</p> <p>TGGCACCAGC GCACACCGGC GCGAGCAGAG CAAGTCGCAC TAGAAAAATG CGGTGACAAG</p> <p>ACTTGCAAAAG TGGTTAGTCG CTTACACAGG TCGGCGCGGG TCGCCTACAA CGGCTCGAAA</p> <p>TACCAAGGCG GAACCGGACT CACGCGCCGC GCGGCAGAAG ACGACGCCGT GAACCGACTC</p> <p>GAAGGCGGGC GGATCGTCAA CTGGGCGTGC AA</p>
Rv1886-b	<p>Rv1886-b (서열번호 41)</p> <p>TTCTCCCGCCGGGGTGCCTGTCGAGTACCTGCAGGTGCCGTCGCCGTCGATGGGCCGCGACATC</p> <p>AAGGTTTCAGTTCCAGAGCGGTGGGAACAACCTACCTGCGGTTTATCTGCTCGACGGCCCTGCGCGCC</p> <p>CAAGACGACTACAACGGCTGGATATCAACACCCCGCGTTTCGAGTGGTACTACCACTCGGGACT</p> <p>GTCGATAGTATGCCGGTCCGGCGGCAGTCCAGCTTCTACAGCGACTGGTACAGCCCGGCTGCGG</p> <p>TAAGGCTGGCTGCCAGACTTACAAGTGGGAAACCTTCTGACAGCGAGCTGCCGCAATGGTTGTC</p> <p>CGCCAAACAGGGCCGTGAAGCCACCGGCAGCGCTGCAATCGGCTTGTGATGGCCGGCTCGTCGGC</p> <p>AATGATCTTTGGCCGCTACACCCCGAGCAGTTTATCTACGCCGGCTCGCTGTCCGCCCTGCTGGAC</p> <p>CCCTCTCAGGGGATGGGGCTAGCCTGATCGGCTCGCGATGGGTGACGCCGGCGGTTACAAGGCC</p> <p>GCAGACATGTGGGGTCCCTCGAGTGACCCGGCATGGGAGCGCAACGACCCTACGCAGCAGATCCC</p> <p>CAAGCTGGTCGCAAAACACCCCGCTATGGGTTTATTGCGGGAACGGCACCCCGAACGAGTTGG</p> <p>GCGGTGCCAACATACCCCGGAGTTCTTGAGAACTTCGTTCTGAGCAGCAACCTGAAGTTCCAGG</p> <p>ATGCGTACAACGCCGCGGGCGGGCACAACGCCGTGTTCAACTTCCCGCCCAACGGCACGCAC</p> <p>AGCTGGGAGT ACTGGGGCGC TCAGCTCAACGCCATGAAGG GTGACCTGCA GAGTTCGTTA</p> <p>GGCGCCGGC</p>
Rv2608-a	<p>Rv2608-a (서열번호 42)</p> <p>atgaatt tcgccgttt gccgccggag gtgaattcgg cgcgcatatt cgcgggtgcg</p> <p>ggcctgggccc caatgctggc ggccggcgctcg gcctgggacg ggttggccga ggagttgcat</p> <p>gccgcggcgg gctcgttcgc gtcggtgacc accgggttgg cgggagacgc gtggcatggt</p> <p>ccggcgctgc tggcgatgac ccgcgcggcc agcccgatg tgggtggtt gaacacggcg</p> <p>gcgggtcagg ccgcgcaggc ggccggccag gcgcggctag cggcgagcgc gttcgaggcg</p> <p>acgctggcgg ccaccgtgtc tccagcgatg gtcgcggcca accggacacg gctggcgctc</p> <p>ctggtggcag ccaacttgtt ggcccgagaac gcccgggcga tcgcgggcgc ggagcgctgaa</p> <p>tacgagcaga tatgggccc gagcgtggcc gcgatgttcg gctatcactc cgcgcgctcg</p> <p>gcggtggcca cgcagctggc gcctattcaa gaggtgttc agcagcagct gcaaaacgtg</p> <p>ctggccagt tggctagcgg gaacctgggc agcggaatg tggcgctcgg caacatcggc</p> <p>aacgacaaca ttggcaacgc aaacatcggc ttgggaaatc gaggcgacgc caacatcggc</p> <p>atcgggaata tcggcgacag aaacctcggc attgggaaca ccggcaattg gaatatcggc</p> <p>atcggcatca ccggcaacgg acaaatcggc ttggcaagc ctgccaacc cgacgtcttg</p> <p>gtggtgggca acggcgggcc ggagtaacc gcgttggta tggcgggcac cgacagccta</p> <p>ctgccgctgc ccaacatccc ctactcgag tacgctgcgc ggttcatcac cccgtgcat</p>

[0151]

항원을 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	<p>ccggataca ccgtacgtt cctggaaacg ccatcgaggt tttccatt caccgggctg aatagcctga cctatgacgt ctccgtggcc caggggctaa cgaatctga caccgcgac atggcgcaac tcggcgccggg aaacgaagtc gtcgtcttcg gcaactccca aagcgccacg atagccacct tcgaaatgcg ctatctgcaa tccctgccag cacacctgcg tccgggtctc gacgaattgt cctttacgtt gaccggcaat cccaaccggc ccgacgggtg cattcttacg cgttttggt tctccatacc gcagttgggt ttacattgt ccggcgcgac gcccgccgac gcctacccca ccgtcgatta cgcgttcag tacgacggcg tcaacgactt ccccaatac ccgtgaatg tcttcgcgac cgccaacgcg atcgcgggca tcttttctt gactccggg ttgattgcgt tcggcccga tcttgcctcg ggcgtggttc aaccgggtgc ctaccggac gtcctgacca cctacatctt gctgcccgag caagatctgc cgtgctggt cccgctgct gtatccccc tgcgggaaa cccgcttgc gacctatcc agccggactt gcggtgctc gtcgagttgg gttatgaccg caccgccac caggacgtgc ccagccggtt cggactgtt ccggacgtgc attggccga ggtggccgcg gacctgcagc aaggcgccgt gcaaggcgtc aacgacgcc tgcgggact ggggctgccg ccgcccgtgc agccggcgct accccgactt ttc</p>
Rv2608-b	<p>Rv2608-b (서열 번호 43) aatt tcggcgtttt gccggcgag gtaattcgg cgcgcataat cgcgggtgag ggcctgggccc caatgctggc ggcggcgctc gctgggagc ggttgccga ggagttgcat gccggcgccg gctcgttcgc gtcgtgacc accgggttg cggcgagcgc gtgcatggt ccggcgctgc tggcgatgac ccgcgcgcc agccgtatg tggggtggtt gaacacggcg gcgggtcagg ccgcgagggc ggcggccag ggcggcgtag cgcgagcgc gtcgagggc acgctggcgg ccaccgtgc tccagcgatg gtcgcgcca accggacgc gctggcgtc ctggtggcag ccaactgtct gggccagaa gcccgccga tcggcgccg ggaggtgaa tacgagcaga tatgggcca ggacgtggc gcgatgttc gctatcact cgcgctgc gcggtgcca cgcagctgc gcctatcaa gaggtttgc agcagcagct gcaaacgtg ctggccagt tggtagcgg gaactgggc agcggaatg tggcgctcg caacatcggc aacgacaaca ttggcaacgc aaacatcggc ttggaaatc gaggcgagc caacatcggc atcggaata tcggcgacag aaacctcgc attgggaaca ccggcaattg gaatatcggc atcgcatca ccggcaacgg acaaatcggc ttggcaagc ctgccaacc cgactcttg gtggtggga acggcgccc gggagtaacc gcgttgta tggcggcac cgacgccta ctccgctgc ccaacatccc ctactcgag tacgtgcg ggttcatcac cccgtgcat ccggataca ccgtacgtt cctggaaacg ccatcgaggt tttccatt caccgggctg aatagcctga cctatgacgt ctccgtggcc caggggctaa cgaatctga caccgcgac atggcgcaac tcggcgccgg aaacgaagtc gtcgtcttcg gcaactccca aagcgccacg atagccacct tcgaaatgcg ctatctgcaa tccctgccag cacacctgcg tccgggtc gacgaattgt cctttacgtt gaccggcaat cccaaccggc ccgacgggtg cattcttacg cgttttggt tctccatacc gcagttgggt ttacattgt ccggcgcgac gcccgccgac gcctacccca ccgtcgatta cgcgttcag tacgacggcg tcaacgactt ccccaatac ccgtgaatg tcttcgcgac cgccaacgcg atcgcgggca tcttttctt gactccggg ttgattgcgt tcggcccga tcttgcctcg ggcgtggttc aaccgggtgc ctaccggac gtcctgacca cctacatctt gctgcccgag caagatctgc cgtgctggt cccgctgct gtatccccc tgcgggaaa cccgcttgc gacctatcc agccggactt gcggtgctc gtcgagttgg gttatgaccg caccgccac caggacgtgc ccagccggtt cggactgtt ccggacgtgc attggccga ggtggccgcg gacctgcagc aaggcgccgt gcaaggcgtc aacgacgcc tgcgggact ggggctgccg ccgcccgtgc agccggcgct accccgactt ttc</p>
Rv2875-d	<p>Rv2875-d (서열 번호 44) ggcg atctggtgag ccgggctgc gcggaatag cggcagcaa tccactggg ccggcctcgg tgcagggaaat gtcgcaggac ccgttcgagg tggcgccctc gaacaatccg</p>

[0152]



항원을 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	<p>gagttgacaa cgtgacggc tgcactgtcg ggccagctca atccgcaagt aaacctggtg  gacaccctca acagcgggtca gtacacgggtg ttgcaccga ccaacgaggc atttagcaag  ctgccggcat ccacgatcga cgagctcaag accaattcgt cactgctgac cagcatcctg  acctaccacg tagtgggccgg ccaaacacgc ccggccaacg tctcggcac ccgtcagacc  ctccaggggc ccagcgtgac ggtgaccggg cagggttaaca gcccaaggt cggtaacgcc  gacgtcgtgt gtggtgggggt gtctaccgcc aacgcgacgg tgtacatgat tgacagcgtg  ctaafgcttc cggcg</p>
<b>Rv3619</b>	<p>Rv3619 (서열 번호 45)  atgacca tcaactatca atcggggac gtcgacgtc acggcgccat gatccgctg  caggccgggt cgtggaggc cgagcatcag gccatattt ctgatgtgt gaccgcgagt  gactttggg gcggcgccgg ttggcgggc tgcaggggt tcattacca gctggggcgt  aacttccagg tgatctacga gcaggccaac gccacgggc agaagggtga gctgcccggc  aacaacatgg cacaaccga cagcgccgtc ggtccagct gggcc</p>
<b>Rv3620</b>	<p>Rv3620 (서열 번호 46)  atgacct cgcgtttat gacggatccg cagcgatgc gggacatggc gggccgttt  gagggtcacg ccagacgggt ggaggacgag gctcgccga tgtggcgctc cgcgcaaac  atttccggcg cgggctggag tggcatggcc gagcgacct cgttagacac catgacccag  atgaatcagg cgtttcga catcgtgaac atgctgcacg ggggtcgtga cgggctggtt  cgcgacgcca acaactacga acagcaagag caggcctccc agcagatcct cagcage</p>
<b>Rv3810-b</b>	<p>Rv3810-b (서열 번호 47)  agtct tgtcataatt ttctgtcta cgaatcaac  gaaacgaccg agcgcccgga gcacatgaa ttcaagcagg cggcggtgtt gaccgacctg  ccggcgagc tgatgtccg gctatcgag ggggtgtcc agttcgggat caacataccg  ccgtgcca gcctgaccgg gagcgcgat gccagcacgg gttaaccgg tcttggcctg  actagtcgg gattgaccag ccggggattg accagcccgg gctcaccga cctgcccit  accagtccgg gctgacgcc aacctgccc ggatcactcg ccgcgcccgg caccacctg  gcgccaacgc ccggcgtggg ggccaatccg gcgctacca acccgcgct gaccagcccg  accggggcga cggcggtt gaccagccc acgggttgg atccgcgct gggcgcgcc  aacgaaatcc cgattacgac gccggtcgga ttggatccc gggctgacgg cactatccg  atctcgtgt atccaacact ggggacata ccgagcagcc ccgccaccac ctccaccggc  ggcgcggtc tctgaacga cgtgatcag gtggccaac agttggcgcg cagtacggt  atcgacctgc taaaagggtg gctaagccg tcatcatgc aggcgtcca gaatggcggc  gcggccgcgc cggcagccag ccgcccgtc ccgccatcc ccggggccgc ggcggtgcca  ccgacggacc caatcaccgt gccggtcgcc</p>

[0153]

표 4

융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
<b>ID58</b>	<p>ID58 (서열 번호 48)  ggfacc atctgcgcaa cggttcgatg tcggaagtca tgatgtcgga aattgccggg  ttgcctatcc ctccgattat ccattacggg gcgattgctt atgccccag cggcgctcg  ggcaaacgt ggacacagcg cacaccggcg cgagcagagc aagtcgcact agaaaagtgc  ggtgacaaga ctgcaaat ggttagtcg ttaccagggt gcggcgcggt cgcctaac  ggctcgaat accaaggcgg aaccggactc acgcccgcg cggcagaaga cgacgccgtg  aaccgactcg aaggcgggcg gatcgtcaac tggcggtgca acgagctcat gacctgcgt  ttatgacgg atccgcacgc gatcgggac atggcgggcc gttttaggt gcacgcccag  acggtggagg acgaggctcg ccggtgtgg gcgtccgcgc aaaacatctc gggcggggc  tggagtggca tggccgaggc gacctcgcta gacacatga ccagatgaa tcagcgctt</p>

[0154]

융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	<p>cgcaacatcg tgaacatgct gcacgggggtg cgtgacgggc tggctgcga cgccaacaac  tacgaacagc aagagcaggc cccccagcag atcctcagca gcgtcgacgt ggtcgatgcc  caccgcgggc gccaccggac cccgatgagc tcgacgaagg ccacgctgcy gctggccgag  gccaccgaca gctcggggcaa gatcaccaag cgcggagccg acaagctgat ttccaccatc  gacgaattcg ccaagatgic catcagctcg ggtctgccc agctgatggc cttcgccacg  tcggcggtcc gcgacggca gaattccgag gacgtctgt cccgggtgcy caaagagacc  gggtcgcagt tcgagggcgt gctgggggag gacgagtcac ggtcgacctt cctggccgtg  cgacgatggt acgggtggag cgtggggcgc atcctcaacc tcgacatcgg cggcggtcgc  ctggaagtgt ccagtggcgt ggacgaggag cccgagattg cgttatcgct gccctgggc  cccggacggt tgaccggaga gtggctgccc gacgatccgc cgggcccggc cgggtggcg  atgctcgag actggctgga tgcggagctg gccgagcca gtgagacctt cctggaagcc  ggcagcccc acctgccggt cgcaacgtcg aagacgttc gctcgttggc gcgactaac  ggtggcgccc catccatggc cgggcccggg gtgaagagga cctaaccggc aaatggtcgc  cggcaactca tcggtttat ctctaggatg acggcggttg accgtgcaga actggaagg  gtaagcgccg accgagcgcc gcagatttg gccggcgccc tgggtgcaga ggcgagcatg  cgagcactgt cgatagaagc ggtggaaatc tggcggtggc gctcgggga aggtctcgc  ttcgcaaac tcgacagcga agccgacgga accgcccctca tcgagtcttc gctgtgcac  acttcggtgc gtggcgctcg aggtcagcca gctgatcgga acgcgggcaa ccgatcgaga  ggcagcaaac caagtact</p>
ID69	<p><b>ID69 (서열번호 49)</b></p> <p>gacgaca tcgattggga cggcatcgcg caatgcgaat ccggcgga tggggcgcc  aacaccggta acgggttata cgggtgctcg cagatcagcc aggcgacgtg ggaattcaac  ggtggtgctg ggtcgccggc ggccgagagt cccagcaac agatcgaggt cgcagacaac  attatgaaaa ccaagggccc ggtgctgctg ccgaatgta gttctgtag tcaggagac  gcaccgctgg gctcgctcac ccacatcctg acgttctcg cggcgagac tggaggtgt  tcggggagca gggacgatgg taccatctc gccaacggtt cgtatcgga agtcgatg  tcggaaatg ccgggttgc talccctcc attatccat acggcgcat tgcctatgc  cccagcgcg cgtcgggcaa agcgtggcac cagcgcacac cggcgcgagc agagcaagt  gcactagaaa agtgcggga caagactgc aaagtgtta gtcgctcac cagtgccggc  gcgctgcctc acaacggctc gaaatacca ggcggaaccg gactacgcg ccgcgcgga  gaagacgag ccgtgaacc actcgaaggc ggcgagatcg tcaactgggc gtgcaacgag  ctcatgacct cgcgtttat gacggatccg cagcgatgc gggacatggc gggcggttt  gaggtgcacg ccagacggt ggagagcag gctcgccga tggggcgtc cgcgcaaac  atcggggcg cgggtggag tggcatggc gagcgacct cgtagacac catgaccag  atgaatcagg cgttctgcaa catgtgaac atgtgcacg ggtgctgga cggcgtggt  cggagacca acaactaga acagcaagag caggctccc agcagatcct cagcagctc  gacatggctg atgcccacc cggcgggcac ccgacccga tgagctgac gaaggccag  ctggcgctg ccgagggcac cgacagctc ggcaagatca ccaagcgcg agccgacaag  ctgattcca ccatcgaca attcgcaag attgccatca gctcgggctg tgcgagctg  atggccttc ccacgtcggc ggtccgagc gccgagaatt ccgaggacgt cctgtccgg  gtgcgcaaa agaccgggtg cgagtgcag gcgctgctg ggagagacga gtcacggctg  accttctgg ccgtgcgag atggtacggc tggagcgctg ggcgcatcct caacctgac  atcgcgggc gctcgctgga agtgtccagt ggcgtggagc aggagcccga gattgcgta  tcgctgcccc tggcgccgg acggttgacc cgagagtggt tggcgacga tccgcccggc  cggcgccggc tggcgatgct gcgagactgg ctggatgcc agctggccga gccagtggt  accgtctg aagccggcag cccgacctg gcggtcgca cgtcgaagac gtttcgctg  tggcgcgac taaccgggtg gggcccatcc atggcgggc cgggggtgaa gaggacccta  acggcaaatg gctcgcgca actcatcgct ttatctcta ggatgacggc ggtgacgt  gcagaactgg aaggggtaag cggcgaccga gcggcgaga ttgtggccg cggcctggtg</p>

[0155]



융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	gcagaggcga gcatgcgagc actgtcgata gaagcgggtg aaatctgccc gtgggcgctg cggggaaggtc tcatcttgcg caaactcgac agcgaagccg acggaaccgc cctcatcgag tcttcgtctg tgcacacttc ggtgcgtgcc gtcggaggtc agccagctga tcggaacgcg gccaaccgat cgagaggcag caaaccaagt act
ID71	ID71 (서열 번호 50) cataatgatga ccatcaacta tcaattcggg gacgtcgacg ctcacggcgc catgatccgc gctcaggccc ggtcgcctga gcccgagcat caggccatca ttctgatgt gttgaccgcg agtgaacttt ggggcggcgc cgggtcggcg gcctgccagg ggttcattac ccagctgggc cgtaacttcc aggtgatcta cagcaggcc aacgccacg gccagaaggt gcaggctgcc ggcaacaaca tggcacaac cgacagcgcc gtcggctcca gctgggcccgg taccgacgac atcgattggg acgccatcgc gcaatgcgaa tcggcgcgca attggcgggc caacaccgt aacgggttat acgtgtgtct gcagatcagc caggcgacgt gggattccaa cgggtgtgtc gggtcggccg cggccgagag tccccagcaa cagatcgagg tcgagacaa cattatgaa accgaaggcc cgggtgcgtg gccgaatgt agttcttga gtcagggaga cgcaccgctg ggctcgctca cccacatcct gacgttctc cggccgaga ctggagggtg ttcggggagc agggacgatg gatccgtgtt ggatttcggg ggtttaccac cggagatcaa ctcccgagg atgtacggcg gcccggttc gccctcgtg gtggccggcg cgaagatgtg ggacagcgtg gcgagtgacc tgtttcgcg cgcgtcggcg tticagtccg tggcttgagg tctgacgtg gggtcgtgga taggttcgtc ggccgggtct atggcgcgcg cggcctcgcc gtatgtggcg tggatgagcg tcaccggggg gcaggcccg ctgaccggcg ccaggtccg ggttgcctcg gcggcctacg agacagcgta taggtcgacg gtcggcccg cgggtatcgc cgagaaccgt accgaactga tgacgtgac gcgaccaac ctctggggc aaaacacgcc ggcgatcgag gggcagtgcc gctctacag ccagatgttg ggcgaagac cggaggcgat gtatggctac ggcgccacgg cggcgacggc gaccgaggcg ttgctccgt tcgaggacgc cccactgac accaaccccg gccgggaatt ctctcccg ccgggctgc cgtcgagta cctgcagggt ccgtcgccgt cgttggccg cgacatcaag gttcagttcc agagcggttg gaacaactca cctgggtt atctgctga cggcctgcg gcccaagac actacaacgg ctgggatac aacaccccg cgttcgagtg gtactaccg tcgggactgt cgtatgtcat gccgtcgcg gggcagtgca gttctacag cgtctgtac agcccgccct gcggttaggc tggctccag acttacaagt gggaaacct cctgaccagc gactgccc aatggtgtc cgccaacagg gccgtgaagc ccaccggcag cgtcgaatc ggttgcga tggccggctc gtcggcaatg atcttggcg cctaccacc ccagcagtc atctacggc gtcgctgtc ggccctgtg gacccctctc aggggatggg gcttagcctg atcgccctc gtaggggtga cggcgccgt tacaaggccg cagacatgtg ggttcctcg agtgaccgg catgggagcg caacgacct acgcagcaga tccccagct ggtcgcaac aacaccggc tatgggtta ttcggggaac ggcaccocga acgagttggg cgttgccaac ataccggcg agttcttga gaactcgtt cgtagcaga acctgaagt ccaggatcg tacaacggc cggcggggca caacggcgtg ttcaacttc gcggcaacgg cagcacagc tgggagtact ggggcgctca gctcaacgcc atgaagggtg acctgcagag ttcgttaggc gccggc
ID83-1 및 ID83-2	ID83-1 및 ID83-2 (서열 번호 51) ggatccc atctcgcaa cggttcgatg tcggaagtc tgaatcgga aattgccggg ttgctatcc ctcgattat ccattacggg gcgattgcct atgccccag cggcgctcg ggcaaaagct ggaccagcg cacaccggcg cgagcagagc aagtcgact agaaaaagt ggtgacaaga ctgcaaat ggttagtcg taccaggt gcggcgcggt cgcctacaac ggctcgaat accaaggcgg aaccggactc acggccggcg cggcagaaga cgacggcgtg aacggactcg aaggcgggcg gatcgtcaac tggcggtgca acgagctcat gacctgcgt tttatgacgg atccgcacg gatcggggac atggcgggcc gtttigaggt gcacggccag acggtgagg acgaggctcg ccggtgttg gcgtccgcg aaaacatctc gggcgggcg tggagtga tggccaggc gacctcgcta gacacatga cccagatga tcaggcgttt

[0156]

항원을 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	<p>cgcaacatcg tgaacatgct gcacgggggtg cgtgacgggc tggttcgcga cgccaacaac  tacgaacacg aagagcaggc cccccagcag atcctcagca gcgtcgac/<del>xxx</del>/caatttcgcc  gttttgcgcg cggagggtgaa ttcggcgcg atattcgccg gtgcggggcct gggcccaatg  ctggcgggcg cgtcgccctg ggacgggggtg gccgaggaggt tgcattcgcc ggccggctcg  ttcgctcggt tgaccaccgg gtggcggggc gacgcgtggc atggtctggc gtgcgtggcg  atgacccgcg cggccagccc gtatgtgggg tggttgaaca cggcgggggg tggggcgcg  caggcgggcg gccaggcgcg gctagcgggc agcgcggttc agggcgagct ggccggccacc  gtgtctccag cgatgttcgc ggccaaccgg acacggctcg cgtcgctggt ggcagccaac  ttcgtgggc agaaccgccc ggcgatcgcg gccgcggagg ctgaatacga gcagatatgg  gccagagcag tggccgcgat gtgcggctat cactcgccg cgtcgggggt ggccagcgag  ctggcgctta ttaagaaggg ttgcagcag cagctgcaaa acgtgctggc ccagttgcct  agcgggaaac tgggcagcgg aatgtgggg gtgcggcaaa tgggcaacga caacattggc  aacgcaaaac tgggttcgg aatcgaggc gacgccaaca tgggatcgcg gaatacggc  gcagaaac tggcattgg gaacaccggc aattggaata tgggatcgcg catcacggc  aacggcaaaa tggcttcgg caagcctgcc aaccccgacg tcttgggtgt ggccagcgcc  cggcgagag taaccgcgtt ggtcatggg gccaccgaca gctactggc gttgcccaac  atccccttac tcgagtacg tgggggttc atacccccg tgcattcccg atacaccgt  acgttcttg aaacgccatc gcagttttc ccattaccg ggctgaatag cctgacctat  gacgtctcg tggccaggcg cgtaacgaat ctgcacaccg cgatcatggc gcaactcgcg  gggggaaacg aagtcgtgt cticggcacc tccaaagcg ccacgatagc cacttcgaa  atggctatc tgaattccct gccagcacac ctgcgtcccg gtctcgacga atttgctt  acgtgacggc gcaatcccaa ccggcccgcg ggtggcatt ttacgcgttt ttggtctc  ataccgcagt tgggtttac attgtccgg gcgacggcg ccgacgcta cccaccgtc  gattacgct tccagtaca cggcgtcaac gacttccca aataccgcgt gaattgttc  ggacggcca acgcatcg cggcattcct ttctgcaact ccgggtgat tgcgttgcg  ccgatcttg ctcggggctt ggttcaaccg gtgtctcac cggacgtct gaccacctat  atctgtcg ccagcaaga tctgccgtg ctgtgtccgc tgcgtgctat cccctgtg  ggaaaccgc tgcggacct catccagcg gacttgggg tctcgtcga gtgggttat  gaccgcaccg ccaccaggga cgtgcccg ccgttcggac tgttccgga cgtcgattgg  ggcaggtgg ccgcggacct gcagcaagg gccgtgcaag gcgtcaacga cgcctgttc  ggactggggc tggcgccgc gttgcagcg gcgtacccc gactttacg tact</p> <p>/xxx/ 는 I 또는 M을 암호화할 수 있음</p>
ID87	<p>ID87 (서열번호 52)</p> <p>atgggcgcatctggtagcggcggtgctgcgggaatacgggcagccaatcccactggcgccggcctcggtagcgggaatgtcg  caggaccgggtgcgggtggcgggctcgaacaatccggagtgaacaacgtgacgggtgactgtcgggccagctcaatccgc  aagtaaacctggtgacacccctcaacagcggtcagtacacgggtttgcaccgacccaacgcggcatttagcaagctgcggca  tccacgctcgaagacagctcaagacaaatctgctcgtcagcacatctcgtacccaacacgtgacccaacggcgccaaccacccc  ggccaacgtcgtcgccaccgtcagaccctcaggggcgccagcgtgacgggtgaccgtcaggggttaacagcctcaaggtcgg  taacccgacgtcgtctgtgtgggtgtgtaccgccaacgcgacgggtgtacatgattgacagcgtgctaattgcctccggcggg  atccgtggtggtatttcggggcggttaccaccggagatcaactccgcgaggatgtacgcggcccggggttcggcctcgtggtgg  ccggcggaagatgtgggacagcgtggcgagtgacctgttttcggccgctgcgggttcagtcgggtgtcgtgggtgtgacg  gtggggctgtgtagatggttctggcggggtctgtatggcgcgcgcccgctcgtatgtggctggatgagcgtcaccggcg  gtcaggccagctgaccggcgccaggtcgggtgtgtcgcggcgctacgagacagctataggctgacggtgccccg  ccggtgtatcgccgagaacctgaccgaactgatgacgtgaccgcgaaccaactcttgggggcaaacacgcggcgatcgag  ggcaatcaggccgcatagccaagatgtggggcgaagacgcggaggcgatgtatggctacggccacggcgccgacggc  gaccgaggcgtgtcgtccgttcgaggacgccccactgatccaaccccggcggtcctcttgacgaggccgtcgcgtcga  ggagggcatcgacaccggcgcggaaccagttgatgaacaatgtgcccaagcgtgcaacagctggccagccagcgc  agggcgtctgactcttctcaagactgggtgggtgtggacgcgctcgcacatctcaccctcaggaacactgactg</p>



융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
ID91	<p>(서열 번호 53)</p> <p>atga ccatcaacta tcaattcggg gacgtcgacg ctacacggcg catgatccgc  gctcaggccg ggtcgtcgga ggccgagcat caggccatca ttctgaigt gtgaccgcg  agtactttt gggcgggcg cgggtcgcg ccctgccagg ggttcattac ccagctgggc  cgtacttcc aggtgatcta cgagcaggcc aacgccacg gcagagaagt gcaggctgcc  ggcaacaaca tggcacaac cgacagcgcc gtcggctcca gctggcccgg tacggacgac  atcgattggg acgccatcg ccaatgcgaa tccggcgga attggcgggc caacaccggt  aacgggttat acggtggtct gcagatcagc caggcgactt gggatttcaa cgggtgtgtc  gggtcgccgg cggcccgag tcccagcaa cagatcgagg tgcagacaa cattatgaaa  accaagggc cgggtgctg gccgaaatgt agttcttga gtcaggaga cgcaccctg  ggctcgctca cccacatct gacgttctc gggccgaga ctggagggtg ttcggggagc  agggacgatg gatcgtggt ggtttcggg gcgttaccac cggagatcaa ctccgcgagg  atgtacggc gcccggttc gccctcgctg gtggccggc cgaagatgtg gacagcggtg  ggcagtgacc tgtttcggc cgcgtcgcg ttctagtcgg tggctgggg tctgacgtg  gggtcgtgga taggttcgtc ggcgggtctg atggcgggcg cggcctcgcc gtatgtggc  tgatgatgag tcaccgcggg gcaggccag ctgaccgccc ccagggtccg ggtgtgtcg  ggcgctacg agacagcgtg taggtcgagc gtgccccgc cgtgtatgc cgagaaccgt  accgaactga tgacgctgac cgcgaccaac ctctggggc aaaacacgcc ggcgatcgag  gccaatcagg ccgcatacag ccagatgtgg ggccaagacg cggagggcat gtatggtac  ggcgccacg cggcgacggc gaccgaggcg ttgctgccgt tcgaggacgc cccactgac  accaacccc gggggctcct tagcaggcc gtcgcggtc agggggccat cgacaccgc  ggcggaacc agttgatga caatgtccc caagcgtgc aacagctggc ccaggccagc  caggcgctgc taccttctc caagctgggt gggctgtgga cggcggtctc gccgcatctg  tcggcgctca gcaacgtcag ttgatagcc aacaaccaca tgtcatgat gggcacgggt  gtgtcatga ccaacacct gactcgatg ttgaagggtc tagctccggc ggcggtcag  ggcggtgaaa ccggcgcgga aaacggggtc tggcgcatga gtcgctggg cagccagctg  ggttcgtcg tgggttctc gggctgggc gctgggggtg ccgccaactt ggtcggcg  ggctcgtgc gttcgtgtc ggtgcggca gcatggggc cggccaacca ggcggtcacc  ccggcgcgcc gggcgctgcc gctgaccagc ctgaccagc ccgccaacac cggcccgga  cacatgctg gggggtacc gctggggcac tgggtcaac ccggcagcg tatcaacaat  gcgtgctggg tggcgacg gcctacgc ataccgcga caccggcgcc cggagaattc  ttctccggc cggggctgcc ggtcgagtac ctgagggtc cgtgccgtc gatggcgcc  gacatcaagg ttcatgtca gacgggtggg aacaactcac ctgggttta tctgtcgac</p>

[0158]

융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	<p>ggcctgcgcg cccaagacga ctacaacggc tgggataatca acaccccggc gttcagatgg tactaccagt cgggactgtc gatagtcagt ccggtcggcg ggcagtcag ctctacagc gactgtgtaca gcccgccctg cggtaaggct ggctgccaga ctacaagt ggaaccttc ctgaccagcg agctgcccga atgggtgtcc gccaacaggg ccgtgaagcc caccggcagc gtcgaatcg gctgtcgtat ggccggctcg tcggcaatga tcttggccgc ctaccacccc cagcagttca tctacgcccg ctcgtgtcg gccctgtcg accctctca ggggatgggg cctagcctga tcggcctcg gatgggtgac gccggcggtt acaaggccgc agacatgtgg ggctccctga gtgacccggc atgggagcgc aacgaccta cgcagcagat cccaagctg gtcgcaaca acacccggct atgggttat tgcgggaacg gcaccccgaa caggttgggc gggtccaaca taccgccga gttcttgag aatctgttc gtacagcaa cctgaagttc caggatgcgt acaacggcg ggccggggcac aacgctgtt tcaactccc gcccaacggc acgcacagct ggagagtgat ggccgctcag ctcaacgcca tgaagggtga cctcagagt tcgttaggcg ccggc</p>
ID93-1 및 ID93-2	<p>ID93-1 및 ID93-2 (서열 번호 54)</p> <p>atgacatca actatcaatt cggggacgtc gacgtcacg gcgcatgat ccggtctcag gccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc alcatitctg atgtgtgac cgcagtgac tttggggcg gcgcccgttc ggccggctgc cagggttca ttaccagct ggccggtaac ttcaggtga tctacgagca gcccaacgc caccggcaga aggtgcaggc tggcggaac aacatggcgc aaaccgacag cgcgtcggc tccagctggc ccgttaccga tctcgcaac gggtgatgt cggaggtcat gatgtcgaa atggccgggt tgcctatccc tccgattatc cattacggcg cgattgcta tgcgccagc gcggtcgtcg gcaaaagcgt gcaccagcgc acacggcgcg gagcagagca agtcgacta gaaaagtgc gtgacaagac ttgcaagtgc gttaggtgtc tcaccaggtg gcggtcgtc gcctacaac gctcgaaata ccaaggcgga accggactca cgcgcgcgc gcgagaagac gacgctga accgactga aggcggcgcg atcgtcaact gggtgtgcaa cgcgtcatg accgtcgtt ttatgacgga tccgacgcgc atgcgggaca tggcgggcg tttgaggtg cagcccgaga cgttggagga caggtcgc cggtgtggcg cgtccgcga aacatctcg ggccggcggt ggagtggat ggccgagcg accctcgtag acacatgac ccagatgat caggcggttc gcaacatcgt gaacatgtg cactgggtgc gtgacgggtc ggttcgcgac gccacaact acgaacagca agagcagcc tccagcaga tctcagcag cgtcgcg/xxv/ aatttcggc tttggccgc ggaggtgaat tcggcgcgca tattcgcccg tgcgggctg gcccaatgc tggcgcgcg gtcggcctgg gacgggtgg ccgagaggtt gcatgcccg gcggtcgtc tgcgtcgtt gaccaccggg ttggcgggcg acgctgtgca tggtcggcg tgcgtggga tgaccgcgc gccagccccg tatgtgggt ggttgaacac ggccggcggt cagccgcgc agcgcgcccg ccaggcgcg ctagcgcgga gcggttcga ggccagcgtg gcggccaccg tctctcagc gatgtcgcg gcccaaccga caggtcgtg gtcgtgtgt gcagccaact tctggggca gaacgccccg gcgatccgg ccgcgaggc tgaatacag cagatatgg cccaggacgt ggccgcatg ttcggtatc atccgcccg gtcggcggt gccacgcagc tggcgctat tcaagaggtt ttgacgagc agctgcaaaa cgtctggcc cagttggcta gcgggaacct ggccagcgga aatgtggcg tggcaacat cggcaacgac aacattgca acgaaacat cggcttcgga aatcaggcg acgcaacat cggcatcgg aatatcgcg acagaaacct cggcattggg aacaccgga attggaatat cggcatcgg atcaccgga acgacaacat cggcttcggc aagcctgca acccgacgt ctgtgtgtg gccaacggcg gccgggagt aaccggtt gtcatggcg gcaccgacg cctactcgc ctgccaaca tcccttact cagtacgt gcggtgtca tcaccccg gcatccggg tacaccgcta cgtcttggg aacgcatc cagttttcc cattaccgg gctgaatag ctgacctat acgtctcgt ggccaggcg gtaacgaatc tgcacaccg gatcatggc caactcgcg cgggaacga agtcgtcgc ttcgccacct ccaaaagcg cagatagcc accctgaaa tgcgtatct gcaatccctg ccagcacacc tgcgtccgg tctgacgaa ttgtcttta cgttgaccgg caatcccaac</p>

[0159]



융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	<p>cgggccgacg gtggcattct tacgcgtttt ggcttctcca taaccgagtt gggtttcaca          ttgtccggcg cgacgcccgc cgacgcctac cccaccgtcg attacgcgtt ccagtacgac          ggcgtaaacg acttcccaca ataccgctg aatgtttctg cgaccgcca cgcgatcgcg          ggcatctttt tctgcactc cgggttgatt gcgttgccgc cgcatttgc ctcgggctg          gttaaccgg tgcctcacc ggacgtctg accactaca tctgtctgcc cagccaagat          ctgcccgtgc tgggtccgct gcgtgctatc cccgtgtg gaaaccgct tgggacctc          atccagccgg acttccgggt gctgctgag ttgggtatg accgcaccgc ccaccaggac          gtgcccagcc cgttcggact gtttcggac gtcgattggg ccgaggtggc cgcggacctg          cagcaaggcg cgtgcaagg cgtcaacgac gccctgtccg gactggggct gccgcccgcg          tggcagccgg cgctaccccg acttttcagt act</p> <p>/xxx/ 는 I 또는 M을 암호화할 수 있음</p>
ID94-1 및 ID94-2	<p>ID94-1 및 ID94-2 (서열번호 55)</p> <p>ggagcaca tcgattggga cgccatcgcg caatgcgaat cggcgggcaa ttggcgggcc          aacaccggtg acgggttata cgggtgtgtg cagatcagcc aggcgacgtg ggattccaac          ggtgggtg ggtcgcggcg ggccgcgagt cccagcaac agatcgaggt cgcagacaac          attatgaaaa cccaaggccc gggtgctg cgaatgta gttctgtag tcaggagagac          gcaccgctgg gctcgtcac ccacatctg acgttctcg cggccgagac tggagggtgt          tcggggagca ggagcagatg tacccatctc gccaacggtt cgtgtcgga agtcagatg          tcggaaatg cgggttgcc tatccctcg attatcatt acggggcgat tgcctatgcc          ccagcgggcg cgtggggcaa agcgtggcac cagcgcacac cggcgcgagc agagcaagtc          gcactagaaa agtgcgggta caagactgc aaagtggta gtcgttcac caggtgcggc          gcggtgcctt acaacggctc gaaatacaa ggccggaacc gactcacgcg ccgcgcggca          gaagacgag ccgtgaaccg actgaaggc ggccggatcg tcaactgggc gtgcaacgag          ctatgacct cgcgttttat gacggatccg cagcgatgc ggagcatggc ggccggtttt          gaggtgacg cccagacggt ggaggacgag gctcgcggca tgtggcgct cgcgcaaaa          atctcgggc cgggctggag tggcatggcc gaggcgacct cgtagacac catgaccag          atgaatcagg cgttcgcaa catcgtgaa atgctgcac gggtgcgtga cggctggtt          cgcgacgca acaactaca acagcaagag caggcctccc agcagatct cagcagctc          gac/xxx/aatt tcgccgtttt gccgcccggag gtgaattcgg cgcgcatatt cggcggtgcg          ggcttgggcc caatgctggc ggccgctgc gctgggagc ggttggccga ggagtgcg          gccgcccggc gctcgttcg gtcgggacc accgggttgg cggcgacgc gtcgcatggt          ccggcgtcgc tggcagatg ccgcgcggcc agcccgtatg tggggtggtt gaacacggcg          gcgggtcagg ccgcgcaggc ggccggccag gcgcggctag cggcgagcgc gttcgaggcg          acgttgcgg ccaccgtgtc tccagcagtg gtcggcgcca accggacac gctggcgtc          ctggtggcag ccaactgtt ggccagaac gccccggcga tcgcggccgc ggagggtgaa          tacgagcaga tatgggcca ggacgtggcc gcgatttgc gctatcact cgcgcgtc          gcggtggcca cgcagctggc gcctattcaa gaggtttgc agcagcagct gcaaacgtg          ctggccagt tggctagcgg gaacctgggc agcggaaatg tggcgctcgg caacatcggc          aacgacaaca ttggcaacgc aaacatcggc ttcggaatc gagcgacgc caacatcggc          atcgggaata tcggcgacag aaacctggc attgggaaca ccggcaattg gaatatcggc          atcggcatca ccggcaacgg aaaaatcggc ttcggcaagc ctgccaacc cgcgcttg          gtggtggga accgcccgc ggagtaacc gcgttgta tggcgggcac cgacagcta          ctgcccgtc ccaacatccc ctactcgag tacgtgcgc ggttcacac cccgtgcat          cccggataca ccgctacgt cctggaacg ccacgcagt tttccatt caccgggctg          aatagcctga cctatgagt ctcgtggcc caggcgtaa cgaatcga caccgcgac          atggcgcaac tcggcgggg aaacgaagtc gtcgtttcg gcacctcca aagcgccag          atagccacct tcgaaatgc ctatcga tccctccag cacacctgc tccgggtc          gacgaattgt cctttacgtt gaccggcaat ccaaccggc ccgacgggtg cattctacg</p>

[0160]

융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	<p>cgttttggct tctccatacc gcagttgggt ttacattgt ccggcgcgac gcccgccgac  gcttacccca ccgtcgatga cgcgttcag tacgacggcg tcaacgactt ccccaatac  ccgtgaatg tcttcgcgac cgcgaacgcg atcgccggga tcttttctt gactccggg  ttgattcgtg tgcgcggcga tcttcctcg ggctgtgttc aaccggtgtc ctaccggac  gtctgacca cctacatct gctgccagc caagatctg cgtgtgtgt cccgtgtgt  gctatcccc tctgggaaa cccgttgcc gacctatcc agccggactt cgggtgtgtc  gtcgtgtgtg gttatgacc caccgccac caggacgtgc ccagccgtt cggactgtt  ccggacgtc attggcgga ggtggccgc gacctgacg aagcgccgt gcaaggcgtc  aacgacgcc tgtccggact ggggtgtcg ccgcgtgac agccggcgt accccgact  ttcagtact</p> <p>/xxx/ 는 I 또는 M을 암호화할 수 있음</p>
ID95	<p>ID95 (서열번호 56)</p> <p>gacgaca tcgattggga cgcctcgcg caatgcgaat ccggcggcaa ttggcgggc  aacaccggtt acgggttata cgtgtgtctg cagatcagcc aggcgacgtg ggattccaac  gggtgtgtcg ggtcgccgcg gcccgcgagt cccagcaac agatcgaggt cgcagacaac  attatgaaa cccaaggccc gggtgtgtg ccgaatgta gttctgtg tagtgaggagac  gcaccgtgtg gctcgctcac ccacatctg acgttctcg ccggccgagac tggaggtgt  tcggggagca gggacgatga gctcgtctt tgtgcatatt ttctgtcta cgaatcaac  gaaacgacc agcgcccgga gcacatgaa tcaagcagg ccggcgtgtt gaccgacctg  ccggcgagc tcatgtccg gctatcgag gggtgtccc agttcgggat caacataccg  ccgtgcccc gcctgaccg gagcgcgat gccagcacgg gtctaacgg tctggcctg  actagtccgg gattgaccg cccgggattg accagcccg gctcaccga cctgcccct  accagtcgg gctgacgac aacctgccc ggtactctg ccgcgcccgg caccacctg  gcgccaacgc ccggtgtgg ggccaatcc gcgctacca acccgcgct gaccagccc  accggcgga cggcggtt gaccagccc aggggttgg atcccgctt ggcgcgccg  aacgaaatc cgtatcgac gccggtcgga ttggtccc gggtgtgacg cactatcg  atctcgtg atcaacact ggggaccata ccgagcagc ccgcaccac ctccaccgc  ggcgcggtc tctcaacga cgtatcgag gtggcaacg agttggcgc cagtacgtt  atcgacctg taaaagggt gctaagccg tcatcatgc aggcgtcca gaatggcggc  ggcgcggcg cggcagccag ccgcggtc ccgcccac ccgcgcccg ggcggtgcca  ccgagcgac caatcaccg gctggtcgcc ggtaccatc tcgccaacgg ttcgatgtg  gaagtcatg tgtcggaat tgcgggtgt cctatccct cgtattcca ttacggggc  attgctatg ccccgagcg gcggtcgcc aaagcgtgg accagcgac accgcgcg  gcagagcaag tgcactaga aaagtgcgt gacaagactt gcaaagtgt tagtcgttc  accaggtgc gcggtgtgc ctacaacgc tcgaataac aaggcggaac cggactcac  cgccgcgag cagaagacga gccgtgaac cgtctgaag gcggcggtat cgtcaactg  gcgtgcaac agctcatgac ctgcgtttt atgacgac cgcacgcat gcgggacatg  gcgggcccgt ttgaggtgca cgcagacg gtggagagc aggtctgccc gatgtggcg  tccgcgcaa acatcggg gcgggtcg agtgcatgg ccgagcgac ctgctagac  accatgccc agatgaatca ggctgttcg aacatctga acatgtgca cgggtgtgt  gacgggtgtg ttcgacgc caacaactac gaacagcaag agcagggctc ccagcagac  ctcagcagc tgcacatgt cgtgtccc cgcggcgcc acccgaccc gatgagctg  acgaaggcca cgtgtcggt ggccgagcc accgacgct cgggcaagat caccagcgc  ggagcgaca agtgatttc caccatgac gaattcgca agattccat cagctgggc  tgtccgagc tcatggctt cgcacgtcg gcggtccgc acgcccagaa ttccaggac  gtctgtccc gggtgcgcaa agagaccgt gtcggtgtc aggcgtgctg tggggagac  gagtcacgc tgccttct ggccgtcga cgtgtgtac ggtggagcgc tggcgcatc  ctcaacctg acatcgcg gcggtgtg gaagtgtcca ggtgtgtg caggagccc</p>

[0161]



– 39 –



융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열

ggcaaaagcgt ggccaccagcg cacaccggcg cgagcagagc aagtcgact agaaaagtgc  
 ggtgacaaga ctgcaaaagt ggttagtcgc ttcaccaggt gggcgcggt cgctacaac  
 ggctcgaat accaaggcgg aaccggactc acgcccgcg cgccagaaga cgacccgtg  
 aaccgactcg aaggcgggcg gatcgtaac tggcggtgca acgagctcat gacctcgtg  
 ttatgacgg atccgcacgc gatcgggac atggcgggcc gtttgaggt gacgcccag  
 acggtggagg acgagcctcg ccggtatgg gcgtccgcgc aaaacatctc ggcgcgggc  
 tggagtggca tggccgagcg gacctcgcta gacacatga ccagatgaa tcaggcggtt  
 cgcaacatcg tgaacatgt gcacggggtg cgtgacggcg tggtcgca cgccaacaac  
 tacgaacagc aagagcagcg ctccagcag atctcagca gcgtcgacat caatttcgc  
 gtttgcgcg cggaagtgaa ttcggcgcg atattcgcg gtcggggct ggcccaatg  
 ctggcgggcg cgtcgcccg ggacgggtg gccgaggagt tgcgtcccg ggcgggctcg  
 ttgcgtcg tggaccacgg gttggcgggc gacgctggc atggtccggc gtcgtggcg  
 atgacctgcg tggccagccc gtatgtggcg tgggtgaaca cgccggcggg tcaggcccg  
 caggcgccg gccagggcg gctagcgcg agcgcttcg aggcgacgt ggcgccacc  
 gtgtctcag cgtggtcg gcccaaccg acacgctgg cgtcgctgt ggccgcaac  
 ttgctggcc agaacggcc ggcatcgcg gcccgggagg ctgaataga gcagatatg  
 gccagggag tggcccgat gttggctat cactcccg cgctggcggt ggccacgag  
 ctggtcgcta ttaagaggg ttgcagcag cagctgcaa acgtgctgg ccagttggt  
 agcgggaaac tggcagcg aaatgtggcg gtcgcaaca tcgcaacga caacattgg  
 aacgcaaca tcggttcgg aaatcgagg gacgcaaca tcggcatcg gaatatggc  
 gacagaac icggcattg gaacaccgg aattggaata tcgcatcg catcaccgg  
 aacggaaaa tcggttcgg caagcctgc aacccgacg tctgtgtgt gggaacggc  
 ggcccgggag taaccgctt ggtatggcg ggcaccgaca gcctactgc gctgccaac  
 atccccctac tcgagtacg tgcgcggtc atcccccg tgcctccgg atacaccgt  
 acgttctg aaacccatc gcagttttc ccattaccg ggctgaatag cctgacctat  
 gacgtctcg tggccaggg cgtaacgaat ctgcacacg cgtatcgcg gcaactcg  
 gcgggaaac aagtcgtgt cttcgccac tccaaaggc ccagatagc cacctcgaa  
 atgctatc tgaatccct gccagcac ctggtccgg gtcgacga atgtcttt  
 acgtgacg gcaatccaa ccgcccgcg ggtggcattc ttacggtt tggcttcc  
 ataccgagt tgggtttac atgtccggc gcgacggcg ccgacgcta cccaccgtc  
 gattacgct tcagtacga cggcgtaac gacttccca aataccgct gaattgttc  
 gcgaccgca acgcatcg gggcatcct ttctgcact ccgggtgat tgcgttcg  
 cccgatctg cctcgggcg ggttcaacc gttctctac cggacgtct gaccactac  
 atctgtcg ccagccaaga tctgcgctg ctggtcccg tgcgtgctat cccctgtg  
 ggaaaccgc ttccgacct catccagcg gatttgggg tgcgtcga gttgggtat  
 gaccgacgg cccaccagga cgtgccagc ccgttcggc tgttccgga cgtcgattg  
 gccgaggtg ccgcgacgt gcagcaagg gccgtgcaag gcgtcaacga cgccctgtc  
 ggactgggg tgcgcggcg gttgcagcg gcgctaccc gactttcag tactttcc  
 cggccgggg tgcggtcga gtacctgag gtcggtcg cgctgattgg ccgacatc  
 aaggttcagt tccagagcg tgggaacaac taactcgcg ttatctgt cgacggcctg  
 cgcgccaag acgactaaa cggctgggt atcaacacc cggcgttcga gttgtactac  
 cagtcgggac tgtcgatagt catgcccgt ggccggcagt ccagcttcta cagcgactgg  
 tacagcccg cctgcggtaa ggtggtgct cagacttaca agtgggaaac ctctgacc  
 agcgagctg cgcaatggt gtcgccaac agggccgtga agccaccgg cagcgctgca  
 atcggtgt cgtggtccg ctggtcgga atgatctgg ccgctacca ccccgagcag  
 ttcatctac ccggtcgt gtcggccct cggaccct ctaggggat gggtcctagc  
 ctgacggcc tcgcatggg tgacggcg ggttacaagg ccgagacat gttgggtccc  
 tcgagtacc cggcatggga gcgaacgac cctacgcag agatcccaa gctggtcgca  
 aacaacacc ggctatgggt ttatgcgg aacggcacc cgaacggtt ggccggtgc

[0163]

융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	aacaataccg cgaagtctt ggagaacttc gttcgtagca gcaacctgaa gttccaggat gcgtacaacg ccgggggagg gcacaacgcc gtgttaact tccgccccaa cggcacgcac agctgggagt actggggcgc tcagctaac gccatgaagg gtgacctga gaggtcgta ggcgccggc
<b>ID120-1 및 ID120-2</b>	<b>ID120-1 및 ID120-2 (서열번호 59)</b> gacgaca tgaattggga gccatcgcg caatgcgaat ccggcgcaa tfgggcgcc aacaccggta acgggtata cgggtgtctg cagatcagcc agggcgactg ggattccaac gtgtgtgtcg ggtcgccggc ggccgcgagt cccagcaac agatcgaggt cgcagacaac attatgaaa cccaaggccc gggtgcgtgg ccgaatgta gttctgtag tcaggagagc gcaccgctgg gctcgctcac ccacatcctg acgttctcg cggccgagac tggagggtgt tcggggagca gggacgatga gctcagctt gttgcatatt ttctgtcta cgaataacc gaaacgaccg agcgccccga gccatgaa ttcaagcagg cggcggtgtt gaccgacctg ccggcgagc tgaatgccg gctatcgag gggtgtccc agtgcgggac caacataccg ccgtgcccc gccgaccgg gagcgccgat gccagcacgg gtctaaccgg tcctggcctg actagtcgg gattgaccag ccgggattg accagcccgg gctcaccga cctgccctt accagtcgg gccgacgcc aacctgccc ggaactcgc ccggccggc caccacctg gcgccaacgc ccggcggtgg ggccaatcc gcgctacca acccgcgct gaccagccg accggggcga cggcggtt gaccagccc aggggttgg atcccgcgct ggcgcgccg aacgaaatcc cgaatcgac gccggtcgga ttggatccc gggtgacgg cacctatccg atcctcggt atcaaacact ggggacata ccgagcagcc ccgccaccac ctccaccggc ggcgcggtc tctcaacga cgtatcgag gtggccaac agtggggc cagtccggt atcgacctg taaaagggt gtaaatccg tcatcatcg aggcgtcca gaatggcg gcggccgccc cggcgccag ccggcggtc ccgccatcc ccggcgccg gggtgtgcca ccgacggacc caatccgt gccggcgcc ggtaccatc tcgccaacgg ttcgatgctg gaagtcata tctgggaaat tggcggttg cctatccct cgaattcca ttacggggcg attgctatg ccccgacgg gcgctcgggc aaagcggtg accagcgac accggcgga gcagagcaag tcgactaga aaagtgcgt gacaagactt gcaagtgt tagtgcctc accaggtg gcgctgctc ctacaacggc tcgaataacc aaggcggaac cggactcacg cgcccgccg cagaagacga cggcgtaac cgaactgaag gcggcggtt cgtcaactgg gcgtgcaac agctcatgac ctgcgtttt atgacggatc cgcacgcgat gcgggacatg gcgggcccgt ttgaggtgca cggcagacg gtggagagc aggcctcgcc gatgtggcg tcccgcaaa acatctcgg gcgggctgg agtggcatgg ccgagcgac ctgctagac accatgacc agatgaatca gggttttcg aacatcgtga acatgctga cgggtgtcgt gacgggctgg ttgcgacgc caacaactac gaacagcaag agcaggcctc ccagcagatc ctcagcagc tcgac/xx/aa ttgcgcgt ttgcggccgg agtgaatc ggcgcgata ttcgccggt cgggctggg ccaatgctg gcggcgccgt cggcctggga cgggttggc gaggagtgc atgcccgcg gggtcgttc gcgtcggtga ccaccgggtt ggcgggcgc gcgtggcatg gtcggcgct gctggcgatg acccgcgccg ccagcccgt tttgggtgg ttgaacacgg cggcggtgca ggcccgcgag gcggcgccg aggcgcggt agcgcgagc gggttcgagg cgacgtggc ggccaccgt tctccagca tggtcggcg caaccggaca cggctggcgt cgtgtgtgg agccaactg ctgggcccga acgcccggc gatcgcgcc gcggaggctg aatcagagca gatatggcc caggacgtgg ccgcatgtt cgtatcac tcccgccgt cggcggtgg cagcagctg gcgctatc aagagggtt gcagcagcag ctgcaaaacg tctgggcca gttggctagc gggaacctg gcagcggaat tttggcgct ggcaacatc gcaacgacaa cattggcaac gcaaacatc gcttcggaat tcgagcgac gcaaacatc gcatcgggaa tctggcgac agaaacctg gcatcgggaa caccggcaat tggaatatc gcatcggcat caccggcaac ggacaatc gcttcggca gcttggcaac ccgacgtct tgggtggg caacggcgcc ccggagfaa ccggttgg catggcgcc accgacagcc tactggcgt gcccaacat ccctactcg agtacgtgc gcgttcac

[0164]



융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	<p>acccccgtgc atccccgata caccgctacg ttcttggaaa cgccatcgca gttttccca          ttccacgggc tgaatagcct gacctatgac gtctccgtgg cccagggcgt aacgaatctg          cacaccgcga tcatggcgca actcgcggcg ggaaacgaag tcgtcgtctt cggcacctcc          caaagcgcca cgatagccac ctfcgaaatg cgctatctgc aatccctgcc agcacacctg          cgtccgggtc tcgacgaatt gtcctttacg ttgaccggca atcccaaccg gcccgacggt          ggcattctta cgcgttttgg cttctccata ccgcagttgg gtttcacatt gtccggcgcg          acgcccccg acgcttacc caccgtcgat tacgcgttcc agtacgacgg cgtcaacgac          ttccccaaat acccgctgaa tgtcttcgcg accccaacg cgtacgaggg catcctttc          ctgcactccg ggttgattgc gtgcccgcg gatcttgcct cgggctgtgt tcaaccggtg          tcctaccggg acgtctgac cactatcac ctgctgccc gccaaagtct gccgctgtg          gtcccgctgc gttctatccc cctgctggga aaccgcttg ccgacctcat ccagccggac          ttgcgggtgc tcgtcgagtt gggttatgac cgcaccgcc accaggacgt gccagcccg          ttccgactgt ttccggacgt cgttggggc gagggtggcg cggacctgca gcaaggcgcc          gtgcaaggcg tcaacgacgc cctgtccgga ctgggggtgc cggcccgctg gcagccggcg          ctacccgac ttctcgtac t</p> <p>/xxx/ 는 I 또는 M을 암호화할 수 있음</p>
<p><b>ID125-1</b>  <b>및</b>  <b>ID125-2</b></p>	<p><b>ID125-1 및 ID125-2 (서열번호 60)</b></p> <p>atgaccatca actatcaatt cggggacgtc gacgctcacg gcgccatgat ccgcgtcag          gccgggtgc tggaggccga gcatcaggcc atcatttctg atgtgtgac cgcagtgac          ttggggcg gcgccgttc ggcggcctgc cagggttca ttaccagct ggcggtaac          ttccaggtga tctacgagca ggccaacgcc cagggcgaga aggtgcaggc tgcggcaac          aacatggcac aaaccgacag cgcgtcggc tccagctggg ccggtacca tctgccaaac          ggttcgatgt gggaagtcat gatgctgga attgccgggt tgcctatccc tccgattac          caftacgggg cgttgccta tgcgccagc ggcgctcgg gcaaaagctg gcaccagcg          acaccggcg gagcagagca agtcgacta gaaaagtgc gtgacaagac ttgcaagt          gttatgctt taccaggtg cggcgcggtc gctacaacg gctcgaata ccaaggcgga          accggactca cgcgccgcg ggcaagaagc gacgccgtga accgactga aggcggcgcc          atcgtcaact ggcgctgcaa cgagctcatg acctcggtt ttatgacgga tccgcacgc          atgggggaca tggcgggcg ttgtgagtg cagcccaga cgggtgagga cgggctgc          cggatgtgg cgctccgcga aaacatctc ggcgcggtgt gtagtgcat ggcgagggc          acctcgctg acaccatgac ccagatgaat caggcggttc gcaacatct gaacatgct          caggggtgc gtgacgggt ggttcgcgac gccacaact acgaacgca agagcaggcc          tccagcaga tctcagcag cgtcgac/xxx/ aatttcggc ttttccgc ggaggtgaat          tcggcgcgca tttcggcg tggggcctg ggccaatgc tggcgcggc gtgcgctg          gacgggttg ccgaggagt gcatgccgc ggggctctg tcgctcgtg gaccaccgg          ttggcgggc acgctggca tggccgcg tcgctgcga tgaccgcgc gccagccc          tatgtgggt ggttgaacac ggcgcggtg caggccgcg aggcggcgcc ccaggcgcg          ctaggcgga cgcgttcga ggcgacgct ggggccaccg tcttcacgc gatgtcgcg          gccaaaccga cagcgctggt ctcgtggtg gcagccaact tctgggcca gaacggccg          gcgacgcg ccggggaggc tgaatacag cagatatgg cccaggacgt ggcgcatg          ttccgctat actccgcgc gtcggcggt gccacgcag tggcgctat tcaagggt          ttgcagcag agctgcaaaa cgtgctggc cagtggcta ggggaacct ggcagcgg          aatgtggcg tggcaacat cggcaacgac aacattgca acgcaacat cggcttcgga          aatcgaggcg acgccaacat cggcatcggg aatcggcg acagaaacct cggcatggg          aacaccggca attggaatat cggcatcggc ataccggca acgacaacat cggcttcgg          aagcctgcca accccgacgt cttgtgtg ggcaacggcg gcccgggagt aaccgctg          gtcagggcg gcaccgacg cctactcgc ctgccaaca tcccctact cagtagct          cggcggttca tccccccgt gcatccgga tacaccgca cgttctgga aacgccatc</p>

[0165]



융합 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열	
	cagttttcc catcaccgg gctgaatagc ctgacctatg acgtctccgt ggcccagggc gtaacgaatc tgcacaccgc gatcatggcg caactcgcgg cgaggaaacga agtcgtcgtc ttcggcacct cccaaagcgc cacgatagcc accctcgaaa tgcgctatct gcaatccctg ccagcacacc tgcgtccggg tctcgacgaa ttgtcttta cgttgaccgg caatcccaac cggcccgagc gtggcattct tacgctgttt ggcttctcca taccgcagtt gggtttcaca ttgtccggcg cgacgcccgc cgacgcctac cccaccgtcg attacgcgtt ccagtacgac ggcgtcaacg acttcccaa ataccggcg aatgtctcg cgaccgcaa cgcgatcgcg ggcatcttt tctgcactc cgggttgatt gcgttgccgc ccgacttgc ctcggcgctg gttcaaccgg tgcctcacc ggacgtcctg accacctaca tctgtctgcc cagccaagat ctgccgctgc tgggtccgct gcgtgctatc cccctgctgg gaaacccgct tgcgcacctc atccagccgg acttgccggg gctcgtcgag ttgggttatg accgcaccgc ccaccaggac gtgcccagcc cgttcggact gttccggac gtcgattggg ccgagggtgg cgcggacctg cagcaaggcg cgtgcaagg cgtcaacgac gccctgtccg gactggggct gccgcgcg tggcagccgg cgtaccccg actttcagt actttctcc ggccggggct gccggtcgag tacctcagg tgcctcgcc gtcgatgggc cgcgacatca aggttcagtt ccagagcgtt gggaacaact cacctgcgtt ttatctgctc gacggcctgc gccccaaga cgactacaac ggctgggata tcaacacccc ggctgtcgag tggctactac agtcgggact gtcgtagtc atgccggctg cgcggcgctc cagcttctac agcgactggt acagcccgcc ctgcggttag gctggctgcc agactitaca gtgggaaacc ttctgacca gcgagctgcc gcaatggtt tccgccaaca ggcccggtga gccaccggc agcgtcgcaa tccgcttgc gatggccggc tcgtcggcaa tgacttggc cgcctaccac cccagcagt tcatctacgc cgcgtcgtg tcggccctgc tggaccctc tcagggggatg ggccctagcc tgatcgccct cgcgatgggt gtgcccggcg gttacaaggc cgcagacatg tgggggtccct cgagtgcacc ggcatgggag cgcaacgacc ctacgcagca gatacccaag ctggctgcaa acaacaccgc gctatgggtt tatttcggga acggcacccc gaacgagttg ggccgtgcca acataccgc cgagtcttg gagaacttcg ttctagcag caacctgaag ttccaggatg cgtacaacgc cgcggcgccg cacaacgccg tttcaactt cccgcccaac ggcacgcaca gctggggagta ctggggcgct cagctcaacg ccatgaaggg tgacctcag agttcgtag gcgcccgc
	[xxx] 는 I 또는 M을 암호화할 수 있음

[0166]

[0167]

#### 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/애주버트 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 활성제, 예를 들어 다른 단백질 또는 폴리펩타이드 또는 다양한 약제학적 활성제와 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 애주버트, 생분해성 마이크로스피어(예를 들어, 폴리락타산 갈락타이드) 및 리조핀(화합물이 혼입됨; 예를 들어, 풀러톤(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, 애주버트가 포함될 수 있다. 다수의 애주버트는 빠른 이화작용으로부터 항원을 보호하도록 설계된 물질, 예컨대 수산화알루미늄 또는 광유, 및 면역 반응의 자극제, 예컨대 지질 A(천연 또는 합성), 보르타델라 퍼투스시(Bordetella pertussis) 또는 마이코박테륨 종 또는 마이코박테륨 유래 단백질을 함유한다. 적합한 애주버트는, 예를 들어, 프로인트 불완전 애주버트 및 완전 애주버트(미시간주 디트로이트에 소재한 디프코 래버러토리즈(Difco Laboratories)); 머크(Merck) 애주버트 65(뉴저지주 라웨이에 소재한 머크 앤드 컴퍼니 인코포레이티드(Merck and Company, Inc.)); AS-2 및 이의 유도체(펜실베이니아주 필라델피아에 소재한 스미스클라인 비침(SmithKline Beecham)); CWS, TDM, Leif, 알루미늄 염, 예컨대 수산화알루미늄 겔(명반) 또는 인산화알루미늄; 갈슘, 철 또는 아연의 염; 아실화된 타이로신의 불용성 현탁액; 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 톨(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- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , 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[Mossman & Coffman, Ann. Rev. Immunol. 7:145-173 (1989)] 참조.
- [0174] 우세하게 Th1-유형 반응을 유발하는 데 사용하기 위한 특정 애주번트는, 예를 들어, 알루미늄염과 함께 모노포스포릴 지질 A, 예를 들어 3-de-O-아실화된 모노포스포릴 지질 A(3D-MPLTM)의 조합물을 포함한다(미국 특허 제 4,436,727호; 제4,877,611호; 제4,866,034호; 및 제4,912,094호). CpG-함유 올리고뉴클레오타이드(이때 CpG 다뉴클레오타이드는 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 Quil A, 또는 이의 유도체(QS21 및 QS7을 포함)(매사추세츠주 프레이밍햄에 소재한 아퀼라 바이오파마슈티컬스 인코포레이티드(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, Quil A, O-에스신 또는 디기토닌을 포함하는 그룹 중 적어도 둘의 조합에서 1종 초과를 포함한다.
- [0175] 다른 실시형태에서, 애주번트는 미국 특허 출원 공개 제2008/0131466호에 기재된 바와 같이 글루코피라노실 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 퀀팅된 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 셉픽(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 렉상사르에 소재한 스미스클라인 비첨사로부터 입수 가능), 데톡스(Detox), RC-529(몬타나주 해밀턴에 소재한 코릭사(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 비히클 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 펄스-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 100 $\mu$ g/ml, 또는 심지어 200ng/ml 내지 25 $\mu$ g/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- $\gamma$ ) 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 껍질 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 병태에 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] 멸균 주사용 용액은 필요하다면 상기 열거한 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매 중에 필요한 양으로 활성 화합물을 혼입한 다음에, 멸균 여과시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 분산물은 다양한 멸균 활성 성분을 염기성 분산 매질 및 상기 열거한 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 예시적인 제조 방법은 활성 성분의 분말 + 이의 이전에 멸균-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, 비히클, 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 현탁액으로서 제조되며; 주사 전에 액체 중에서, 용액에 또는 현탁액에 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 비히클에 의해 전달될 수 있다. 비강 에어로졸 스프레이를 통해 폐에 직접적으로 유전자, 폴리뉴클레오타이드 및 펩타이드 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 경점막 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 리포솜, 나노캡슐, 마이크로입자, 마이크로스피어, 지질 입자, 소수포의 사용에 의해 일어날 수 있다. 특히, 본 개시내용의 조성물은 지질 입자, 리포솜, 소수포, 나노구체, 나노입자 등에 캡슐화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 전달 비히클의 제형 및 용도는 공지된 그리고 통상적인 기법을 이용하여 수행될 수 있다.
- [0192] **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 중추 기억 T 세포 반응 및 강한 마이코박테리아 효과기 기억 T 세포 반응을 활성화시키는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 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 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 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 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 음성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 재활성화를 겪고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 재활성화의 제3, 제4 또는 심지어 제5의 예를 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 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 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 의한다. 일부 실시형태에서, 제2 감염은 다제 내성(MDR) *Mtb* 균주에 의한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 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 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 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 울세란스, 마이코박테륨 마리눔(*M. Marinum*), 마이코박테륨 카니텔리(*M. canitelli*), 마이코박테륨 암세르스, 마이코박테륨 리란디(*M. lilandii*), 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에, 마이코박테륨 포르투이툼 및 마이코박테륨 스크로폴라세움 종을 포함하는, NTM 중 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 ID91 일 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 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 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 아프리

카눔, BCG, 마이코박테륨 아비움, 마이코박테륨 인트라셀룰라, 마이코박테륨 셀라툼, 마이코박테륨 게나벤스, 마이코박테륨 하에모필룸, 마이코박테륨 칸사시, 마이코박테륨 울세란스, 마이코박테륨 마리눔, 마이코박테륨 카니텔리, 마이코박테륨 압세시스, 마이코박테륨 리란디, 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에, 마이코박테륨 포르투이툼, 및 마이코박테륨 스크로폴라세움 종을 포함하는, NTM 중 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 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 음성이다. 일부 실시형태에서, 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 압세시스, 마이코박테륨 리란디, 마이코박테륨 시미애, 마이코박테륨 박카에, 마이코박테륨 포르투이툼 및 마이코박테륨 스크로폴라세움 종을 포함하는, NTM 중 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 징후 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 퀴티페론 양성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴티페론 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.

#### [0207] **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. 일 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 건조 또는 동결건조된다. 일부 실시형태에서, 바이알 내 물질은 액체이다.

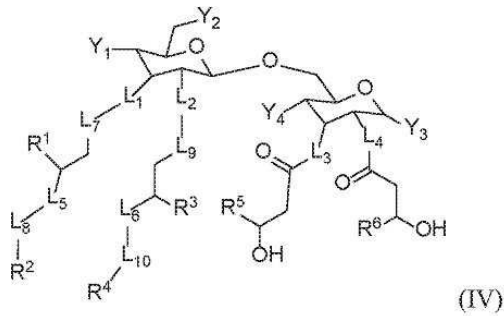
[0210] 이러한 키트 실시형태에 따른 용기는 임의의 적합한 용기, 그릇, 바이알, 앰플, 관, 컵, 상자, 병, 플라스크, 단지, 접시, 단일-웰 또는 다중-웰 장치의 웰, 저장소, 탱크 등 또는 본 명세서에 개시된 조성물이 위치되고/되거나 저장되고/되거나 수송되고, 내용물을 제거하기 위해 접근되는 다른 장치일 수 있다. 전형적으로, 이러한 용기는 의도된 용도에 적합한 물질로 이루어지고, 수용된 내용물의 회수는 용이하게 달성될 수 있다. 이러한 용기의 비제한적 예는 고무 마개를 갖는 것 또는 바늘 및 주사기를 이용하는 내용물의 회수에 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 자외선광 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, 비히클 등과 양립할 수 있는 물질로 이루어지며, 예컨대 본 명세서에 기재된 융합 폴리펩타이드, 항원 및 약제학적 조성물을 현탁시키거나 또는 용해시키기 위해 사용될 수 있다.



[0211] TLR4 작용제

[0212] 본 명세서에서 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있는 TLR4 작용제(톨-유사 수용체 4 작용제)가 제공된다. TLR4 작용제는 글루코피라노실 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.

[0213] 예를 들어, TLR4 작용제는 하기 화학식 (IV)의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는 합성 GLA 애주번트일 수 있다:



[0214]

[0215] 식 중:

[0216] L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, L<sub>5</sub> 및 L<sub>6</sub>은 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 -O-, -NH- 또는 -(CH<sub>2</sub>)-이며;

[0217] L<sub>7</sub>, L<sub>8</sub>, L<sub>9</sub> 및 L<sub>10</sub>은 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 없거나 또는 -C(=O)-이고;

[0218] Y<sub>1</sub>은 산 작용기이며;

[0219] Y<sub>2</sub> 및 Y<sub>3</sub>은 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 -OH, -SH, 또는 산 작용기이고;

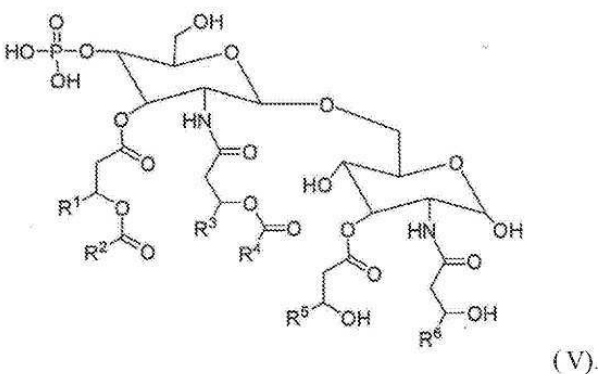
[0220] Y<sub>4</sub>는 -OH 또는 -SH이며;

[0221] R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 C<sub>8-13</sub> 알킬이고; 그리고

[0222] R<sub>2</sub> 및 R<sub>4</sub>는 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 C<sub>6-11</sub> 알킬이다.

[0223] 합성 GLA 구조의 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>10</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>8</sub> 알킬이다. 특정 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>9</sub> 알킬이다.

[0224] 예를 들어, 특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 화학식 (V)의 구조를 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



[0225]

[0226] 구체적 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이다.

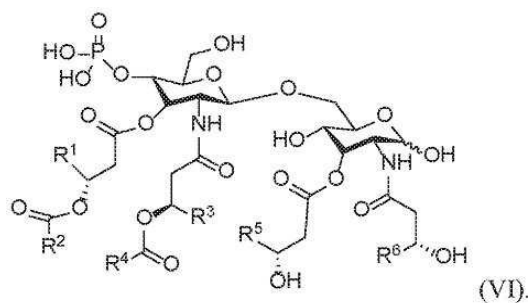
[0227] 다른 구체적 실시형태에서, GLA는 상기 제시한 식을 가지며, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는

C<sub>13</sub> 알킬이다.

[0228] 다른 구체적 실시형태에서, GLA는 상기 제시한 식을 가지며, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>10</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>8</sub> 알킬이다.

[0229] 다른 구체적 실시형태에서, GLA는 상기 제시한 식을 가지며, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>9</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이다. 특정 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>9</sub> 알킬이다.

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

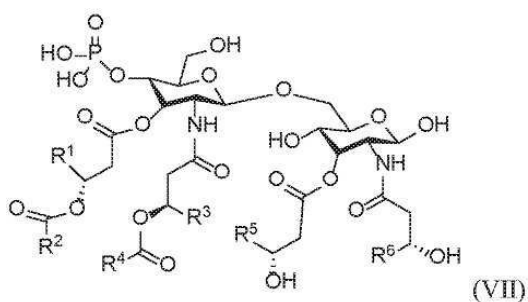


[0231]

[0232] 상기 GLA 구조의 특정 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>9</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이다.

특정 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>9</sub> 알킬이다.

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

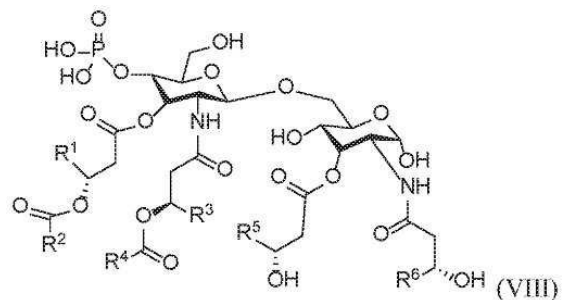


[0234]

[0235] 상기 GLA 구조의 특정 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>9</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이다.

특정 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>9</sub> 알킬이다.

[0236] 특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 화학식 (VIII)을 갖는 합성 GLA 애주번트이다:

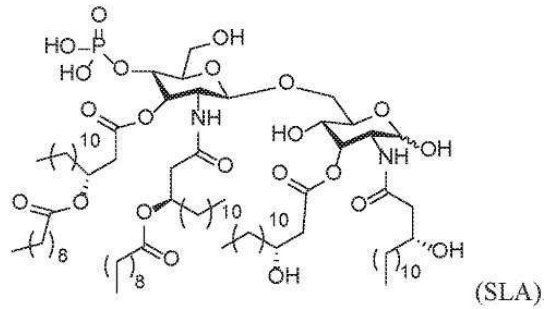


[0237]

[0238] 상기 GLA 구조의 특정 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이고; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>9</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이다.

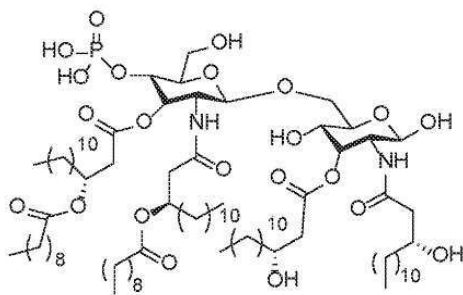
특정 실시형태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 C<sub>11</sub> 알킬이며; 그리고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>9</sub> 알킬이다.

[0239] 특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 구조 (SLA)를 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



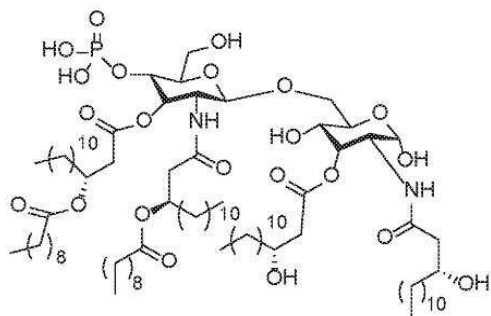
[0240]

[0241] 특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 구조를 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



[0242]

[0243] 특정 실시형태에서, TLR4 작용제는 하기 구조를 갖는 합성 GLA 애주번트이다:



[0244]

[0245] 다른 실시형태에서, TLR4 작용제는 약화된 지질 A 유도체(ALD)가 본 명세서에 기재된 조성물 혼입되어 있다. ALD는 분자가 지질 A의 유해 효과를 더 적게 또는 상이하게 나타내도록 변경되거나 또는 삭제된 지질 A-유사 분자이다. 이들 유해 효과는 병아리 배아 50% 치사용량 분석(CELD<sub>50</sub>)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 이뮤노켄 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 이뮤노켄 리서치 인코포레이티드에 부여됨)는 3-탈아실화된 모노포스포릴 지질 A 및 그의 제조 방법을 구현한다. MLA 및 3D-MLA에 대한 각각의 이들 특허의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0246] 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.

[0247] TLR4 작용제는 당업계에 공지된 방법을 이용하여, 예를 들어, 수성 나노현탁액, 수중유 에멀전, 리포솜 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).

[0248] 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 퀴티페론 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 스크로폴라세움 종을 포함하는, NTM 중 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,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은  $C_{11}$  알킬이고; 그리고  $R^2$  및  $R^4$ 는  $C_{13}$  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 TLR4 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 스크로폴라세움 종을 포함하는, NTM 중 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,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은  $C_{11}$  알킬이고; 그리고  $R^2$  및  $R^4$ 는  $C_{13}$  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 공동애주변트로부터 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  $0.001\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약  $100\text{mg}/\text{kg}$  체중은 전형적으로 진피내, 피하, 근육내 또는 정맥내 경로에 의해, 또는 다른 경로에 의해 일반적으로 투여될 것이다. 더 구체적인 실시형태에서, 투약량은 약  $0.001\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약  $1\text{mg}/\text{kg}$ 이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투약량은 약 0.001 내지 약  $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투약량은 약 0.001 내지 약  $15\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투여되는 GLA의 양은 약  $0.01\mu\text{g}/\text{용량}$  내지 약  $5\text{mg}/\text{용량}$ 이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투여되는 GLA의 양은 약  $0.1\mu\text{g}/\text{용량}$  내지 약  $1\text{mg}/\text{용량}$ 이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투여되는 GLA의 양은 약  $0.1\mu\text{g}/\text{용량}$  내지 약  $100\mu\text{g}/\text{용량}$ 이다. 다른 구체적 실시형태에서, 투여되는 GLA는 약  $0.1\mu\text{g}/\text{용량}$  내지 약  $10\mu\text{g}/\text{용량}$ 이다.

[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[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)]에 기재되어 있다. 예를 들어, 생리적 pH에서 평균 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.

[0255] **실시예**

[0256] 실시예에서 사용하는 GLA는 화학식 (IV)의 구조를 갖되,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은  $C_{11}$  알킬이고; 그리고  $R^2$  및  $R^4$ 는  $C_{13}$  알킬이다.

[0257] **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	CAATTACATATGGGTACCCATCTCGCCAACGGTTCGATG (SEQ ID NO: 61)
2	3': Rv1813mat-3SacIgo	CAATTAGAGCTCGTTGCACGCCCAGTTGACGAT (SEQ ID NO: 62)
3	5': Rv3620-5SacI	CAATTAGAGCTCATGACCTCGCGTTTTATGACG (SEQ ID NO: 63)
4	3': Rv3620-3SalIgo	CAATTAGTCGACGCTGCTGAGGATCTGCTGGGA (SEQ ID NO: 64)
5	5': Rv2608-5SalI	CAATTAGTCGACATGAATTCGCCGTTTGGCCG (SEQ ID NO: 65)
6	3': Rv2608-3ScaI-HindIII	CAATTAAGCTTTTAAGTACTGAAAAGTCGGGGTAGCGCCGG (SEQ ID NO: 66)
7	5': Rv3619-5NdeI	CAATTACATATGACCATCAACTATCAATTC (SEQ ID NO: 67)
8	3': Rv3619-3KpnI	CAATTAGGTACCGGCCCAGCTGGAGCCGACGCG (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 분자 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 결합시켜 pET-28a/Rv1813 작제물을 생성하였다. 다음에, Rv3620을 *Hrv37* 게놈 DNA로부터 PCR 증폭시키고 나서, SacI/SalI를 이용하여 분해시키고, pET-28a/Rv1813 작제물에 결합시켜 pET-28a/Rv1813/Rv3620 작제물을 생성하였다. Rv2608을 *Hrv37* 게놈 DNA로부터 PCR 증폭시키고 나서, SalI/HindIII로 분해시키고, pET-28a/Rv1813/Rv3620 작제물에 결합시켜 pET-28a/Rv1813/Rv3620/Rv2608 작제물을 생성하였다. Rv3619를 *Hrv37* 게놈 DNA로부터 PCR 증폭시키고 나서, NdeI/KpnI로 분해하고, pET-28a/Rv1813/Rv3620/Rv2608 작제물에 결합시켜 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-티오갈락토피라노사이드(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 붕괴시켰다. 세포를 15,000 내지 18,000 psi의 압력에서 마이크로플루다이저를 2회 통과시킨다. 현탁액을 16,000 g에서 2시간 동안 원심분리시킨다. 이들 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% 글리세롤 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.  $\beta$ -머캅토-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 $\mu$ m 필터막으로 멸균여과시키고, 65°C 미만에서 저장하였다.

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

[0263] 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

[0265] ID93-2 조성물의 2회 투약 수준에 따라 1b 상, 무작위, 이중맹검, 위약-제어, 용량 상승 평가 시험을 수행하였고, 코호트 1, 2 및 3(각각 10 $\mu$ g, 2 $\mu$ g, 및 10 $\mu$ g)을 제0일, 제28일 및 제112일에 2 $\mu$ g GLA-SE 애주번트와 조합하여 근육내로(IM) 투여하였다. 코호트 4는 제0일에 5 $\mu$ g GLA-SE 애주번트 용량과 조합한 10 $\mu$ 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 투베르쿨로시스로 잠복성 감염되지 않은 대상체의 정후로서 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 요약은 표 6에 나타낸다.

표 6

[0268]

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- $\gamma$ 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 $\mu$ g/ml/펩타이드 풀을 이용하는 사혈의 75분의 내에 각각의 연구 대상체로부터의 1ml의 신선한 전혈을 자극하였다. 각각의 참여자 및 시점에 대해, 양성 대조군으로서 5 $\mu$ g/ml PHA를 사용하였고, 음성 대조군으로서 비자극 관을 사용하였다. 공-자극 항체 항-CD28 및 항-CD49d(BD 바이오사이언시즈(BD Biosciences), 1 $\mu$ g/ml)를 모든 분석 조건



에 포함시켰다. 전혈을 37℃에서 12시간 동안 인큐베이션시키고, 마지막 5시간의 인큐베이션을 위해 브레펠딘-A(Brefeldin-A)(시그마(Sigma), 10 $\mu$ g/ml)를 첨가하였다. 이어서, EDTA(시그마, 2 $\mu$ 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 묶었다. 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 게이트 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 짧은 기간 동안 37 $\mu$ 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- $\gamma$ -AF700 (B27), IL-2-FITC (5344.111), IL-17-AF647 (SCPL1362)(BD 바이오사이언시즈) 및 TNF- $\alpha$ -PE-Cy7 (MAb11)(이바오사이언스(eBioscience))를 이용하여 염색하였다.

[0274] 샘플을 염색하고, 획득하고 나서, 배척에서 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 LSR II 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(비자극) 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(비자극) 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 (비자극) 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- $\gamma$ , 인터류킨 [IL]-2, IL-17A, IL-22, 또는 종양 괴사 인자 [TNF], 단독으로 또는 임의의 조합으로[CD107a 단일 양성 사건을 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 피서 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 이들 기능 중 하나 이상의 양성 조합이고, 기준 반응자 상태를 고려한 기능의 서브세트(IFN- $\gamma$  TNF  $\alpha$ , IL-2, 및/또는 CD154)에 대한 다중도-조절(홀름 방법) 피서 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-맨 휘트니(Wilcoxon-Mann Whitney) 검정을 수행하였다. 윌콕슨-맨 휘트니 p-값을 홀름 방법에 의한 다중도에 대해 조절하였다. 결과는 IFN- $\gamma$ , TNF, IL-2 및/또는 CD154 중 하나 이상의 양성 조합에 대해; 그리고 CD154 단독에 대해 요약하였다.

[0282] IFN- $\gamma$  ELISpot 분석에 의한 면역 반응의 평가는 4가지 항원성 펩타이드 풀(Rv1813, Rv2608, Rv3619 및 Rv3620) 중 하나를 이용하는 자극에 반응한 106 PBMC 당 IFN- $\gamma$  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- $\gamma$  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- 펩타이드 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 초과 그룹 및 몇몇 시점을 수반하였지만, 본 발명자들은 크루스칼-왈리스(그룹 간) 또는 프리에드만(Friedman)(그룹 내) 검증 중 하나를 사용하였다. 이들 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.

[0286] **실시예 3: ID93-2 + GLA-SE 백신접종 후 QFT-와 QFT+ 참여자 들 다에서 ID93-2-특이적 CD4 T 세포 반응의 다양한 기능성 분화 프로파일: 융합 단백질에서 강한 중추 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 단백구를 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- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , 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 폴리펩타이드의 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- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , 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-펩타이드를 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 층화시키고, 연구일까지 반응을 세로로 층화시켰다. 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 측정된 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, 퀴티페

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)(적층 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- $\gamma$ , IL-2, IL-17A, IL-22 또는 TNF를 발현시키는 세포[CD107a 단일 양성 사건을 제외])을 모두 3가지 ID93-2 + GLA-SE 접생에서 알 수 있었고, 최대 중앙값 반응은 연구 제42일(제2 주사 후 14일)이었다. 모두 4가지 백신 항원에 걸쳐 연구 제42일에 ID93-2 2 $\mu$ g + GLA-SE 2 $\mu$ 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 $\mu$ g + GLA-SE 2 $\mu$ g 용량(임의의 사이토카인에 대한 0.148% 총 반응)에서 가장 높았다. Rv2608은 가장 면역우성인 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 $\mu$ g ID93-2 + 2 $\mu$ g GLA-SE), 100% (10 $\mu$ g ID93-2 + 2 $\mu$ g GLA-SE), 및 93.3%(10 $\mu$ g ID93-2+ 5 $\mu$ 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 $\mu$ g + GLA-SE 2 $\mu$ g 용량에서 연구 제42일 및 제294일에 가장 높은 중앙값 CD4+(IFN- $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL-2 및/또는 CD154) 반응이 있었다. 위약에 비해 통계적으로 상당히 더 높은(윌콕슨-맨 휘트니 검정에 기반) 중앙값 CD4+(IFN- $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL-2 및/또는 CD154) 반응은 다른 두 ID93-2 + GLA-SE 용량에 대해서보다 ID93-2 2 $\mu$ g + GLA-SE 2 $\mu$ g 용량에 대해 더 빈번하게 보였다. ID93-2 + GLA-SE 용량 중의 쌍별 비교를 위해, 통계학적으로 상당히 더 높은 중앙값 CD4+(IFN- $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL-2 및/또는 CD154) 반응이 ID93-2, 2 $\mu$ g + GLA-SE 2 $\mu$ g 용량에 대해서만 보였다. 중앙값 CD4+(CD154 단독) 반응의 분석은 CD4+(IFN- $\gamma$ , TNF, IL-2 및/또는 CD154) 반응에 대한 것과 유사한 경향을 나타내었다.

[0290] 다음에, 항원-특이적 CD4+ DMSO-차감 ICS 데이터를 IFN- $\gamma$  DMSO-차감 ELISpot으로부터의 데이터와 비교하였다. ID93-2, 2 $\mu$ g + GLA-SE 2 $\mu$ 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- $\gamma$  DMSO-차감 ELISpot 반응이 보였다. 최종 연구 주사(연구일 294) 6개월 후에 IFN- $\gamma$  ELISpot 반응을 검출하였고, 모두 4가지 백신 항원에 대한 중앙값 반응은 ID93-2, 10 $\mu$ g + GLA-SE 5 $\mu$ 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 $\mu$ g ID93-2 + 2 $\mu$ g GLA-SE], 91.3% [10 $\mu$ g ID93-2 + 2 $\mu$ g GLA-SE], 및 100.0% [10 $\mu$ g ID93-2 + 5 $\mu$ 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- $\gamma$  ELISpot 반응에 대한 경향을 입증하였다. 10 $\mu$ g ID93-2 + 5 $\mu$ g GLA-SE 및 2 $\mu$ g ID93-2 + 2 $\mu$ 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 마이코박테를 투베르쿨로시스로 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- $\gamma$ 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- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  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 RA, Darrah PA, Roederer M). 이들 원칙에 기반하여, "기능성 분화 스코어"(FDS)를 IFN- $\gamma$ 를 발현시키지 않는 CD4+ T 세포(IFN- $\gamma$ -; 즉, TNF- $\alpha$  및/또는 IL-2를 발현시킴)의 비율에 대한 발현 CD4+ T 세포를 발현시키는 IFN- $\gamma$ +의 비로서 계산하였다.

[0293] 도 3은 FDS에 의한 ICS를 분석하는 일반적 방법을 도시한다. 파이 차트의 개개 섹션은 IFN- $\gamma$  상태에 따라 추가적으로 그룹화될 수 있는 다양한 다른 마커를 발현시키는 CD4+T 세포를 나타낸다(원형 굵은선). 이어서, FDS 스코어를 IFN- $\gamma$  세포의 백분율로 나눈 IFN- $\gamma$ + 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. Kagana 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 $\mu$ g의 ID93-2 + 2 $\mu$ 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 펩타이드 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 마이코박테륨 투베르쿨로시스 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 이들 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 투베르쿨로시스 감염이 있는 대상체와 감염이 없는 대상체 둘 다에서 각각의 항원에 대한 ID93-2 + GLA-SE 유도 CD4 T 세포 반응 분화의 다양성을 찾았다.

**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 투베르쿨로시스에 대해 마우스를 보고하는 것을 나타냈다(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).

NTM의 성장 저해를 위한 애주번트의 시험관내 선별에서, 마이코박테륨 아비움, THP-1 세포를 100 $\mu$ g/ml의 PMA(칼 바이오켄(Calbiochem))에 의한 처리에 의해 밤새 대식세포로 분화시켰다. 분화된 대식세포를 24시간 동안 MOI 5 에서 마이코박테륨 아비움으로 감염시켰다(공급원 마이코박테륨 아비움). 감염된 대식세포를 패턴 인식 수용체 작용제로 3일 동안 나타난 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).

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 1x10<sup>8</sup> CFU로 에어로졸 시험감염을 제공하였다. 도 7은 감염 20 또는 40일 중 하나에 폐에서 cfu(Log10)를 나타낸다. 별표는 유의도 \*\*p<0.05를 나타낸다.

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

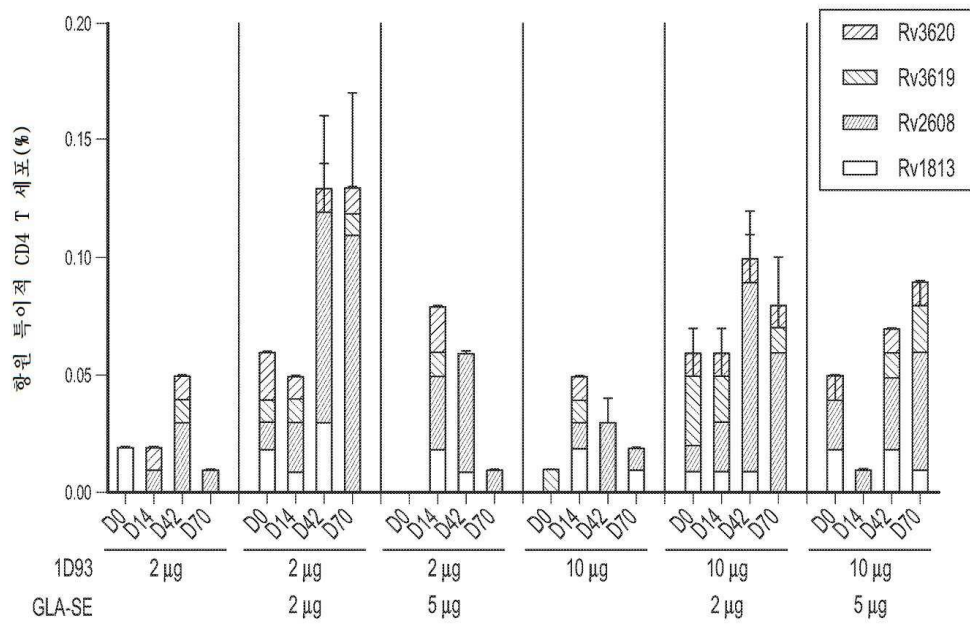
**표 7**

	Rv3619	Rv2389	Rv3478	Rv1886	Rv1813	Rv3620	Rv2608	Rv2875
마이코박테륨 투베르쿨로시스	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 인트라셀룰리	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(M. canettii)	99	97	98	71	-	-	99	99
마이코박테륨 압세서스	-	48	-	-	-	--	-	-
마이코박테륨 리란디	87	58	53	81	78	-	45	-

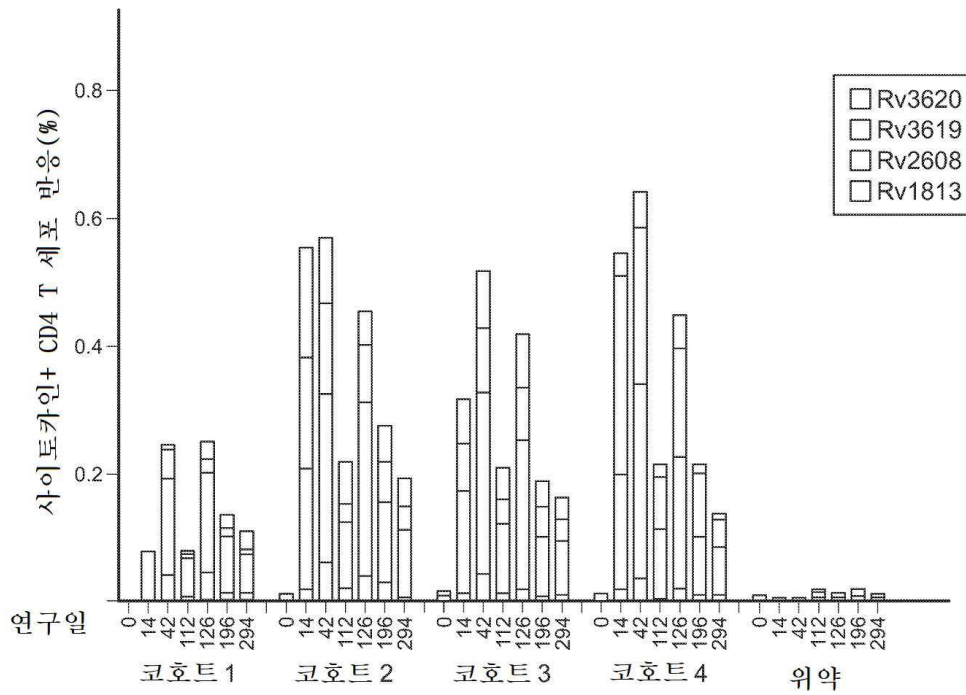
앞의 언급으로부터, 본 발명의 특정 실시형태가 예시의 목적을 위해 본 명세서에 기재되었지만, 본 발명의 정신 및 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변형이 이루어질 수 있다는 것이 인식될 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부하는 청구범위에 의한 경우를 제외하고 제한되지 않는다는 것이 인식될 것이다.

## 도면

### 도면1

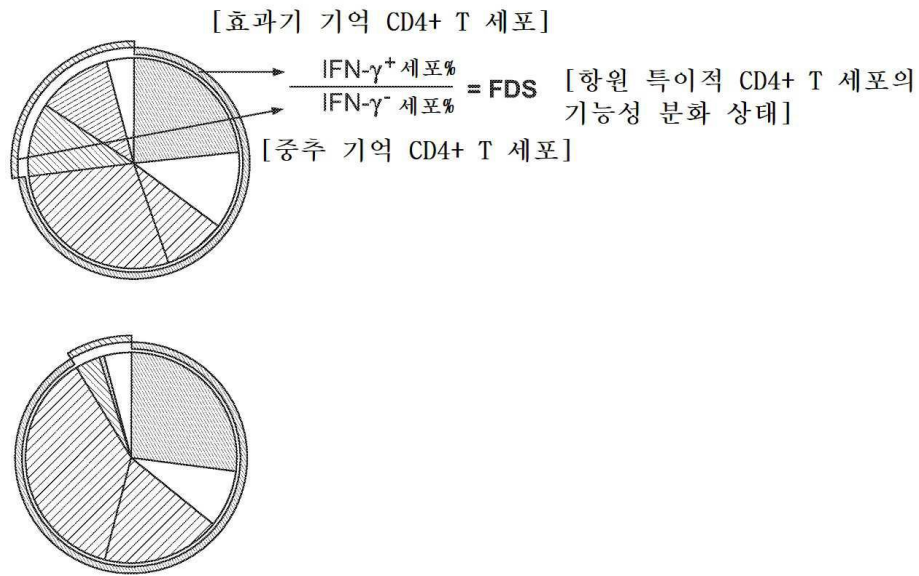


### 도면2

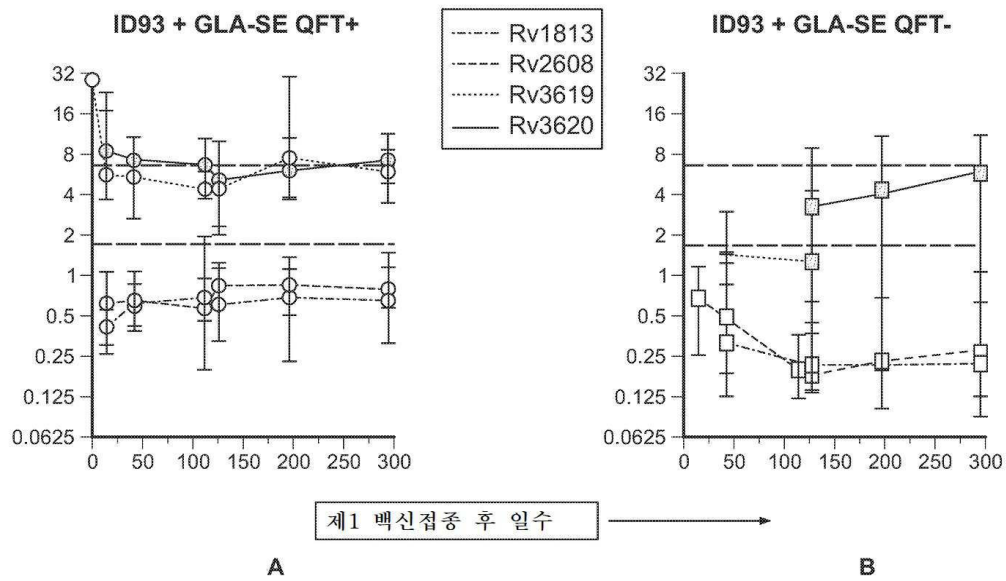




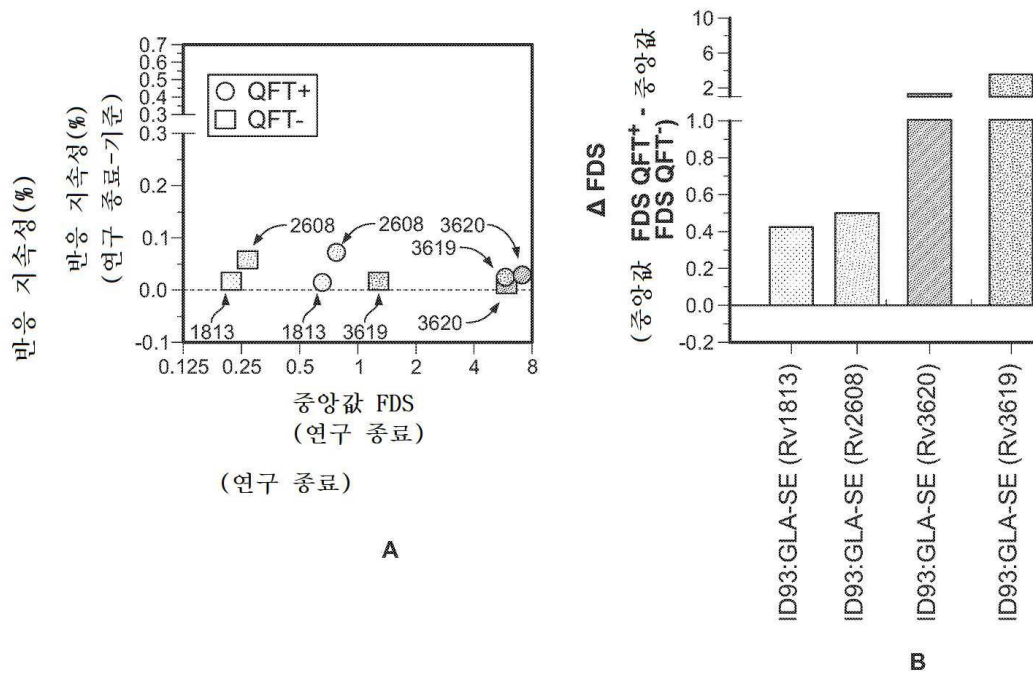
도면3



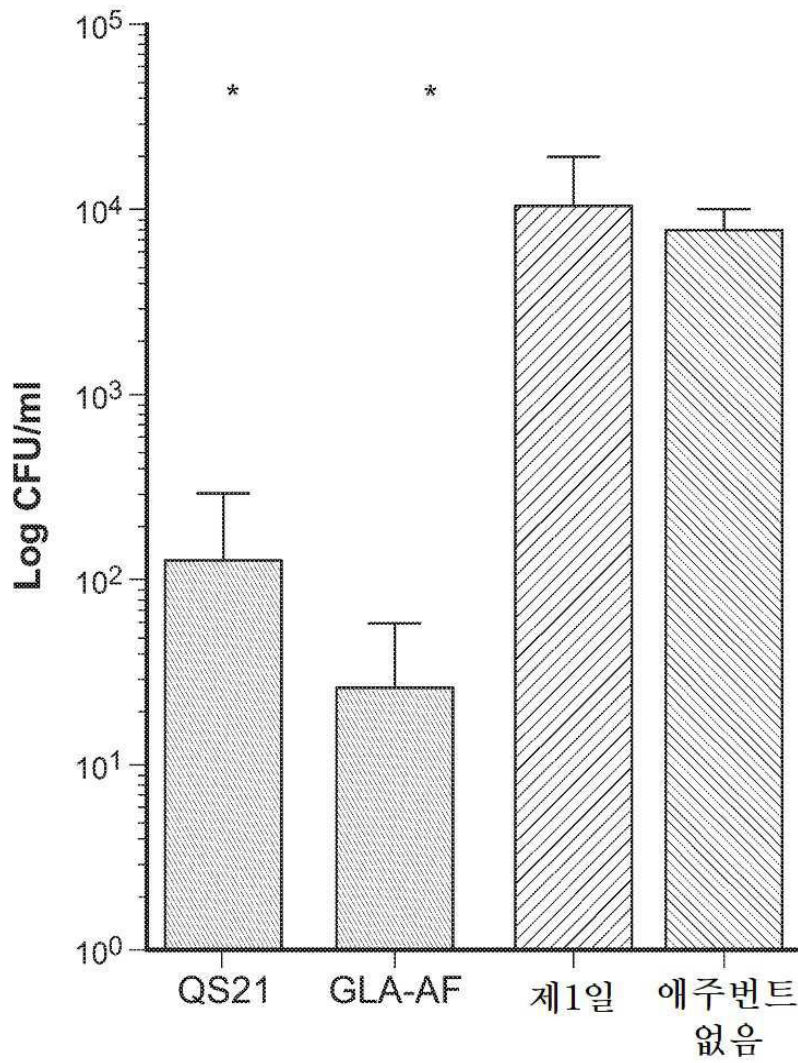
도면4



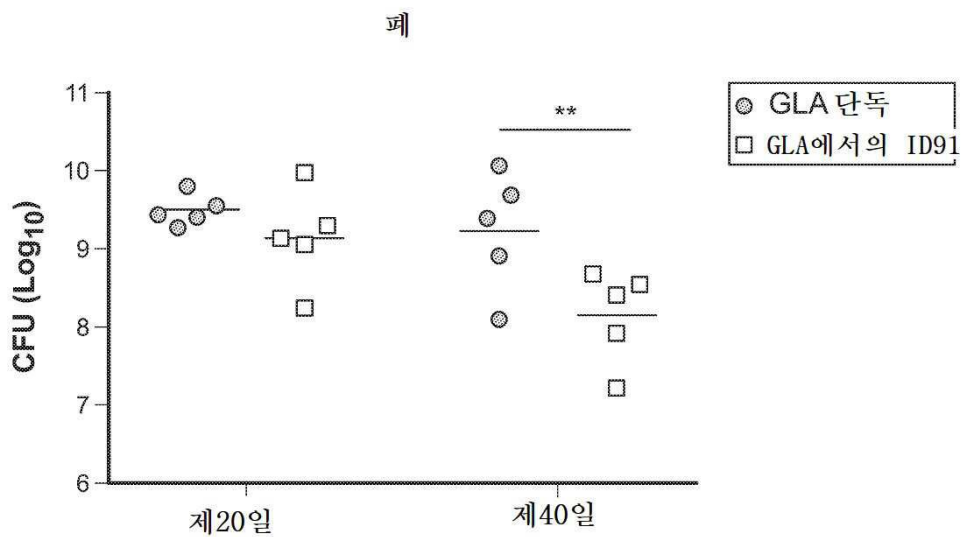
도면5



도면6



도면7





# 서열 목록

## 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 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  
 145 150 155 160  
 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 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 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 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 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                                      160  
 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                                      240  
 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                                      320  
 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 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 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 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 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 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 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	160
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 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	240
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 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	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 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 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  
 465 470 475 480  
 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 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 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                                      400  
 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 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                                      480  
  
 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                                      560  
 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 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 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 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 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 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                      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 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                      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> 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 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 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 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 Pro Val Ile Ala Glu Asn Arg Thr Glu  
  
 305                      310                      315                      320  
 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                      400  
 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 Ala Gln Ala Val  
 465                      470                      475                      480  
 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 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 Gly 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  
785 790 795 800  
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  
865 870 875 880  
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 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  
705 710 715 720

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> 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 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 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                      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

705 710 715 720

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

465 470 475 480

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

545 550 555 560

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

625 630 635 640

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 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 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                      480  
 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                      560  
 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                      640  
 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 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 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 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 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  
 625 630 635 640  
 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  
 705 710 715 720  
 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 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 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 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 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 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 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                      800  
 Pro Gly Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser Pro Ser Met Gly  
 805                      810                      815  
 Arg Asp Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly Gly Asn Asn Ser Pro Ala  
  
 820                      825                      830  
 Val Tyr Leu Leu Asp Gly Leu Arg Ala Gln Asp Asp Tyr Asn Gly Trp  
 835                      840                      845  
 Asp Ile Asn Thr Pro Ala Phe Glu Trp Tyr Tyr Gln Ser Gly Leu Ser  
 850                      855                      860  
 Ile Val Met Pro Val Gly Gly Gln Ser Ser Phe Tyr Ser Asp Trp Tyr  
 865                      870                      875                      880  
 Ser Pro Ala Cys Gly Lys Ala Gly Cys Gln Thr Tyr Lys Trp Glu Thr  
  
 885                      890                      895  
 Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro Gln Trp Leu Ser Ala Asn Arg Ala Val  
 900                      905                      910  
 Lys Pro Thr Gly Ser Ala Ala Ile Gly Leu Ser Met Ala Gly Ser Ser  
 915                      920                      925  
 Ala Met Ile Leu Ala Ala Tyr His Pro Gln Gln Phe Ile Tyr Ala Gly  
 930                      935                      940  
 Ser Leu Ser Ala Leu Leu Asp Pro Ser Gln Gly Met Gly Pro Ser Leu  
  
 945                      950                      955                      960  
 Ile Gly Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Gly Tyr Lys Ala Ala Asp Met  
 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 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 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 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 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                      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 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 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 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 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 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 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 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 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> 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 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                                  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 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 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 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                      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                                  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 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

gtc gat gccc accgcggcgg ccacccgacc ccgatgagct cgacgaagc cacgctgcgg 60

ctggccgagg ccaccgacag ctcgggcaag atcaccaagc gcggagccga caagctgatt 120

tccaccatcg acgaattcgc caagattgcc atcagctcgg gctgtgccga gctgatggcc 180

ttcgccacgt cggcggctcg cgacgccgag aattccgagg acgtcctgtc ccgggtgcgc 240

aaagagaccg gtgtcgagtt gcaggcgcgt cgtggggagg acgagtcacg gctgaccttc 300

ctggccgtgc gacgatggta cgggtggagc gctgggcgca tcctcaacct cgacatcggc 360

ggcggctcgc tggaagtgtc cagtggcgtg gacgaggagc ccgagattgc gttatcgtg 420

cccctgggcg ccggacggtt gacccgagag tggctgcccg acgatccgcc gggccggcgc 480

cgggtggcga tgctgcgaga ctggctggat gccgagctgg ccgagcccag tgtgaccgtc 540

ctggaagccg gcagccccga cctggcggtc gcaacgtcga agacgtttcg ctctgtggcg 600

cgactaacgg gtgcggcccc atccatggcc gggccgcggg tgaagaggac cctaacggca 660

aatggtctgc ggcaactcat cgcgtttatc tctaggatga cggcggttga ccgtgcagaa 720

ctggaagggg taagcgccga ccgagcgccg cagattgtgg ccggcgccct ggtggcagag 780

gcgagcatgc gagcactgtc gatagaagcg gtggaaatct gccctgggc gctgcgggaa 840

ggtctcatct tgcgcaaact cgacagcgaa gccgacggaa ccgccctcat cgagtcttcg 900

tctgtgcaca cttcggtgcg tgccgtcgga ggtcagccag ctgatcgga cgcgccaac 960

cgatcgagag gcagcaaacc a 981

<210> 40

<211> 332

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 40

catctcgcca acggttcgat gtcggaagtc atgatgtcgg aaattgccgg gttgcctatc 60  
cctccgatta tccattacgg ggcgattgcc tatgccccca gcggcgcgtc gggcaaagcg 120  
tggcaccagc gcacaccggc gcgagcagag caagtgcac tagaaaagtg cggtgacaag 180  
acttgcaaag tggttagtcg cttcaccagg tgcggcgcgg tcgcctacaa cggctcgaaa 240  
taccaaggcg gaaccggact cagcgccgc gcggcagaag acgacgccgt gaaccgactc 300

gaaggcgggc ggatcgtcaa ctgggcgtgc aa 332

<210> 41

<211> 855

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 41

ttctccggc cggggtgcc ggtcagtagc ctgcaggtgc cgtcgccgtc gatgggccgc 60  
gacatcaagg ttcagttcca gageggtggg aacaactcac ctgcggttta tctgctcgac 120  
ggcctgcgcg cccaagacga ctacaacggc tgggatatca acaccccggc gttcagtagg 180  
tactaccagt cgggactgtc gatagtcagt cgggtcggcg ggcagtcag cttctacagc 240  
gactggtaca gcccggcctg cggtaaggct ggctgccaga cttacaagtg ggaaaccttc 300  
ctgaccagcg agctgccga atggttgtcc gccaacaggg ccgtgaagcc caccggcagc 360

gctgcaatcg gcttgtcgat ggccggctcg tcggcaatga tcttggccgc ctaccacccc 420  
cagcagttca tctacgccgg ctgcgtgtcg gccctgtctg acccctctca ggggatgggg 480  
cctagcctga tcggcctcg gatgggtgac gccggcgggtt acaaggccgc agacatgttg 540  
ggtccctcga gtgacccggc atgggagcgc aacgacccta cgcagcagat cccaagctg 600  
gtcgcaaaca acacccggct atgggtttat tgcgggaacg gcaccccgaa cgagttgggc 660  
ggtgccaaca taccgcca gttcttggag aacttcgttc gtagcagcaa cctgaagttc 720  
caggatgcgt acaacgccg gggcgggcac aacgccgtgt tcaacttccc gccaacggc 780  
acgcacagct gggagtactg gggcgtcag ctcaacgcca tgaagggtga cctgcagagt 840

tcgttaggcg ccggc 855

<210> 42

<211> 1740

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 42

atgaatttcg ccgttttgcc gccggaggtg aattcgccgc gcatattcgc cgggtcgggc 60

ctgggccc aa tgctggcggc ggcgtcggcc tgggacgggt tggccgagga gttgcatgcc 120  
gcgccgggct cgttcgcgtc ggtgaccacc gggttggcgg gcgacgcgtg gcatgggtccg 180  
gcgtcgttgg cgatgacccg cgcggccagc ccgtatgttg ggtggttgaa cacggcggcg 240  
ggtcaggccg cgcaggcggc cggccaggcg cggctagcgg cgagcgcgtt cgaggcgacg 300

ctggcggcca ccgtgtctcc agcgatggtc gcggccaacc ggacacggct ggcgtcgtg 360  
gtggcagcca acttgctggg ccagaacgcc ccggcgatcg cggccgcgga ggctgaatac 420  
gagcagatat gggcccagga cgtggccgcg atgttcggct atcactccgc cgcgtcggcg 480  
gtggccacgc agctggcgcc tattcaagag ggtttgcagc agcagctgca aaacgtgctg 540  
gcccagttag ctagcgggaa cctgggcagc ggaaatgttg gcgtcggcaa catcggaac 600  
gacaacattg gcaacgcaaa catcggttc ggaaatcgag gcgacgcaa catcggcac 660  
gggaatatcg gcgacagaaa cctcggcatt gggaacaccg gcaattggaa taticggcatc 720  
ggcatcaccg gcaacggaca aatcggttc ggcaagcctg ccaaccccga cgtcttgggtg 780

gtgggcaacg gcggcccggt agtaaccgcg ttggtcatgg gcggcaccga cagcctactg 840  
ccgtgcccc acatccctt actcgagtac gctgcgcggt tcatcaccgc cgtgcatccc 900  
ggatacaccg ctacgttctt ggaaacgcca tcgcagtttt tccattcac cgggtgaat 960  
agcctgacct atgacgtctc cgtggcccag ggcgtaacga atctgcacac cgcgatcatg 1020  
gcgcaactcg cggcgggaaa cgaagtctc gtcttcggca cctcccaaag cgccacgata 1080  
gccaccttcg aaatgcgcta tctgcaatcc ctgccagcac acctgcgtcc gggtctcgac 1140  
gaattgtcct ttacgttgac cggcaatccc aaccggcccg acggtggcat tcttacgcgt 1200  
tttggcttct ccataaccga gttgggtttc acattgtccg gcgcgacgcc cgccgacgcc 1260

tacccaccg tcgattacgc gttccagtac gacggcgtca acgacttccc caaataaccg 1320  
ctgaatgtct tcgcgaccgc caacgcgac gcgggcatcc ttttctgca ctccgggttg 1380  
attgctgtgc cgccgatct tgccctgggc gtggttcaac cgggtgcttc accggacgtc 1440  
ctgaccacct acatctgct gccagccaa gatctgccgc tgetggtccc gctgcgtgct 1500  
atccccctgc tgggaaaccc gcttgccgac ctcattcagc cggacttgcg ggtgctcgtc 1560  
gagttgggtt atgaccgcac cgccaccag gacgtgcca gcccgttcgg actgtttccg 1620  
gacgtcgatt gggccgaggt ggcccgccgac ctgcagcaag gcgccgtgca aggcgtcaac 1680  
gacgcctgt ccggactggg gctgccgccc ccgtggcagc cggcgctacc ccgactttc 1740

<210> 43

<211> 1737

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 43

```

aatttcgccg ttttgccgcc ggaggtgaat tcggcgcgca tattcgccgg tgcgggcctg 60
ggcccaatgc tggcggcggc gtcggcctgg gacgggttgg ccgaggagt gcatgccgcg 120
gcgggctcgt tcgcgtcggg gaccaccggg ttggcggcg acgcgtggca tggtcggcg 180
tcgtggcgga tgaccgcgc gccagcccg tatgtgggt ggttgaacac ggccggcggt 240
caggccgcgc aggcggccgg ccaggcgcg ctacggcgga gcgcgttcga ggcgacgtg 300
gcggccaccg tgtctccagc gatgttcgcg gccaacggga cacggctggc gtcgtggtg 360

gcagccaact tgctgggcca gaacccccg gcgatcgcg ccgcggaggc tgaatacgag 420
cagatatggg ccaggacgt ggccgcgatg ttggctatc actccgcgc gtcggcggtg 480
gccacgcagc tggcgctcat tcaagagggt ttgcagcagc agtcgcaaaa cgtgctggcc 540
cagttggcta gcgggaacct gggcagcggg aatgtggcg tcggcaacat cggcaacgac 600
aacattggca acgcaaacat cggcttcgga aatcgaggcg acgcaacat cggcatcggg 660
aatatcgcg acagaaacct cggcattggg aacaccggca attggaatat cggcatcggc 720
atcacggca acggacaaat cggcttcgca aagcctgcca acccgacgt cttgggtgtg 780
ggcaacggcg gcccgggagt aaccgcgttg gtcattggcg gcaccgacag cctactgccg 840

ctgccaaca tccccttact cgagtacgt gcgcggttca tcaccccggt gcatcccgga 900
tacaccgcta cgttcctgga aagccatcg cagtttttcc cattaccgg gctgaatagc 960
ctgacctatg acgtctcgt ggcccaggcg gtaacgaatc tgacaccgc gatcatggcg 1020
caactcgcg cgaggaaacga agtcgtcgtc ttggcacct cccaaagcg cacgatagcc 1080
acctcgaaa tgcgtatct gcaatccctg ccagcacacc tgcgtcggg tctcgacgaa 1140
ttgtccttta cgttgaccgg caatcccaac cggcccgacg gtggcattct tacgcgtttt 1200
ggcttctcca taccgcagtt gggtttcaca ttgtccggcg cgacggccgc cgacgcctac 1260
cccacgtcg attacgcgtt ccagtacgac ggcgtcaacg acttcccaa ataccgctg 1320

aatgtcttcg cgaccgcaa cgcgatcgcg ggcatccttt tctgcactc cgggttgatt 1380
gcgttgccgc ccgatctgc ctcggcggtg gttcaaccgg tgtctcacc ggacgtcctg 1440
accacctaca tctgtctgcc cagccaagat ctgccgtgc tgggtcccgt gcgtgctatc 1500
cccctgctgg gaaacccgct tgccgacctc atccagccgg acttgccggg gtcgtcgag 1560
ttgggttatg accgcaccgc ccaccaggac gtgccagcc cgttcggact gttccggac 1620
gtcgattggg ccgaggtggc cgcggacctg cagcaaggcg ccgtgcaagg cgtcaacgac 1680
gccctgtccg gactggggct gccgccggc tggcagccgg cgctaccccg acttttc 1737

```

<210



> 44

<211> 489

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 44

ggcgatctgg tgagcccgagg ctgcgcggaa tacgcggcag ccaatccac tgggccggcc 60  
tcggtgcagg gaatgtcgca ggaccgggtc gcggtggcgg cctcgaacaa tccggagtgg 120  
acaacgtga cggtgcact gtcgggccag ctcaatccgc aagtaaacct ggtggacacc 180  
ctcaacacgg gtcagtacac ggtgttcgca ccgaccaacg cggcatttag caagtgccg 240  
gcatccacga tcgacgagct caagaccaat tcgtcactgc tgaccagcat cctgacctac 300  
cacgtagtgg ccggccaaac cagcccgccc aacgtcgtcg gcaccgtca gaccctccag 360  
ggcgccacgg tgacggtgac cggtcagggt aacagcctca aggtcggtaa cggcgacgtc 420

gtctgtggtg ggggtgtctac cgccaacgcg acggtgtaca tgattgacag cgtgctaag 480  
cctccggcg 489

<210> 45

<211> 282

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 45

atgacatca actatcaatt cggggacgtc gacgtcacg gcgccatgat ccgcgtcag 60  
gccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcatttctg atgtgttgac cgcgagtgc 120  
ttttggggcg gcgccggttc ggcgccctgc caggggttca ttaccagct gggccgtaac 180  
ttccaggatga tctacgagca ggccaacgcc caggggcaga aggtgcaggc tgccggcaac 240  
aacatggcac aaaccgacag cgccgtcggc tccagctggg cc 282

<210> 46

<211> 294

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 46

atgacctcgc gttttatgac ggatccgcac gcgatgcggg acatggcggg ccgttttgag 60  
gtgcacgccc agacggtgga ggacagagct cgccggatgt gggcgtccgc gcaaacatt 120  
tccggcgagg gctggagtgg catggccgag gcgacctcgc tagacacat gaccagatg 180  
aatcaggcgt ttgcacaat cgtgaacatg ctgcacgggg tgcgtgacgg gctggttcgc 240

gacgccaaca actacgaaca gcaagagcag gcctcccagc agatcctcag cagc 294

<210> 47

<211> 786

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400>

> 47

agtccttgtg catattttct tgtctacgaa tcaaccgaaa cgaccgagcg gcccagcac 60

catgaattca agcaggcggc ggtgttgacc gacctgcccg gcgagctgat gtccgcgcta 120

tcgcagggtt tgtcccagtt cgggatcaac ataccgccgg tgcccagcct gaccgggagc 180

ggcgatgcca gcacgggtct aaccggtcct ggcttgacta gtccgggatt gaccagcccg 240

ggattgacca gcccgggcct caccgacct gcccttacca gtccgggcct gacgccaacc 300

ctgcccgat cactcgccgc gcccggcacc accctggcgc caacgcccgg cgtgggggcc 360

aatccggcgc tcaccaaccc cgcgctgacc agcccgaccg gggcgacgcc gggattgacc 420

agcccgacgg gtttggatcc cgcgctgggc ggcgccaacg aaatcccgat tacgacgccg 480

gtcggattgg atcccggggc tgacggcacc tatccgatcc tcggtgatcc aacactgggg 540

accataccga gcagccccgc caccacctcc accggcggcg gcggtctcgt caacgacgtg 600

atgcagggtg ccaacgagtt gggcgccagt caggctatcg acctgctaaa aggtgtgcta 660

atgccgtcga tcatgcaggc cgtccagaat ggccggcgcg cgcgcccggc agccagcccc 720

ccggtcccgc ccatccccgc ggccggcgcg gtgccaccga cggacccaat caccgtgccg 780

gtcgcc 786

<210> 48

<211> 1635

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 48

ggtaccatc tcgccaacgg ttcatgtcg gaagtcatga tgtcgaaat tgccgggtt 60

cctatccctc cgattatcca ttacggggcg attgcctatg cccccagcgg cgcgtcgggc 120

aaagcgtggc accagcgcac accggcgcg gcagagcaag tcgcactaga aaagtgcgt 180

gacaagactt gcaaagtgg tagtcgcttc accaggtgcg gcgcggtcgc ctacaacggc 240

tcgaaatacc aaggcggaac cggactcacg cgccgcgcgg cagaagacga cgccgtgaac 300

cgactcgaag gcgggcgcat cgtcaactgg gcgtgcaacg agctcatgac ctgcggtttt 360  
atgacggatc cgcacgcgat gcgggacatg gcgggccgtt ttgaggtgca cgcccagacg 420

gtggaggacg aggctcgccg gatgtgggcg tccgcgcaaa acatctcggg cgccggctgg 480  
agtggcatgg ccgaggcgac ctgcctagac accatgaccc agatgaatca ggcttttcgc 540  
aacatcgtga acatgctgca cggggtgctg gacgggctgg ttgcgcacgc caacaactac 600  
gaacagcaag agcaggcctc ccagcagatc ctgagcagcg tcgacgtggt cgatgcccac 660  
cgccggcgcc acccgacccc gatgagctcg acgaaggcca cgctgcggct ggccgaggcc 720  
accgacagct cgggcaagat caccaagcgc ggagccgaca agctgatttc caccatcgac 780  
gaattcgcca agattgccat cagctcgggc tgtgccgagc tgatggcctt cgccacgtcg 840  
gcggtccgcg acgccgagaa ttccgaggac gtcctgtccc gggtgcgcaa agagaccggt 900

gtcgagtgc aggcgctgcg tggggaggac gattcacggc tgaccttcct ggccgtgcga 960  
cgatgttacg ggtggagcgc tgggcgcac ctcaacctcg acatcgccgg cggtcgctg 1020  
gaagtgtcca gtggcgtgga cgaggagccc gagattgctg tatcgtgcc cctgggcgcc 1080  
ggacggttga cccgagagtg gctgccccgac gatccgccgg gccggcgccg ggtggcgatg 1140  
ctgcgagact ggctggatgc cgagctggcc gagcccagtg tgaccgtcct ggaagccggc 1200  
agccccgacc tggcggtcgc aacgtcgaag acgtttcgt cgttggcgcg actaaccggt 1260  
gcggcccat ccatggccgg gccgcgggtg aagaggacce taacggcaaa tggctcgcgg 1320  
caactcatcg cgtttatctc taggatgacg gcggttgacc gtgcagaact ggaaggggta 1380

agcgcgacc gagcgccgca gatttgtggc ggccgacctg tggcagagcg gagcatgcga 1440  
gcactgtcga tagaagcggg ggaaatctgc ccgtgggcgc tcggggaagg tctcatcttg 1500  
cgaaactcg acagcgaagc cgacggaacc gccctcatcg agtcttcgtc tgtgcacact 1560  
tcggtgcgtg ccgtcggagg tcagccagct gatcggaacg cggccaaccg atcgagagcg 1620  
agcaaaccac gtact 1635

<210> 49

<211> 1950

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 49

gacgacatcg attgggacgc catcgcgcaa tgcgaatccg gcggcaattg ggccggccaac 60

accggtaacg ggttatacgg tggctcgcag atcagccagg cgacgtggga ttccaacggt 120  
 ggtgtcgggt cgccggcggc cgcgagtcac cagcaacaga tcgaggtcgc agacaacatt 180  
 atgaaaacc aaggccccggg tgcgtggccg aaatgtagtt cttgtagtca gggagacgca 240  
 ccgctgggct cgctcaccca catcctgacg ttccctcgcg cgcgagactgg aggtttgttcg 300  
 gggagcaggg acgatggtag ccatctcgcc aacggttcga tgcggaagt catgatgtcg 360  
 gaaattgccg ggttgccat ccctccgatt atccattacg gggcgattgc ctatgcccc 420  
 agcggcgct cgggcaaagc gtggcaccag cgcacaccgg cgcgagcaga gcaagtcga 480  
 ctagaaaagt gcggtgacaa gacttgcaaa gtggttagtc gcttcaccag gtgcggcgcg 540

gtcgcctaca acggctcgaa ataccaaggc ggaaccggac tcacgcgcgc cgccgcagaa 600  
 gacgacgcgc tgaaccgact cgaaggcggg cggatcgtca actgggcgtg caacgagctc 660  
 atgacctcgc gttttatgac ggatccgcac gcgatgcggg acatggcggg ccgttttgag 720  
 gtgcacgccc agacggtgga ggacgaggct cgccggatgt gggcgctccg gcaaacatc 780  
 tcgggcgcgc gctggagtgg catggccgag gcgacctcgc tagacacat gaccagatg 840  
 aatcaggcgt ttcgcaaat cgtgaacatg ctgcacgggg tgcgtgacgg gctggttcgc 900  
 gacgccaaca actacgaaca gcaagagcag gcctcccagc agatcctcag cagcgtcgac 960  
 atggtcgatg cccaccgcgc cgccaccgc accccgatga gctcgacgaa ggccacgctg 1020

cggtggccg aggccaccga cagctcgggc aagatcacca agcgcggagc cgacaagctg 1080  
 atttcacca tcgacgaatt cgccaagatt gccatcagct cgggctgtgc cgagctgatg 1140  
 gccttcgcca cgtcggcggt ccgcgacgcc gagaattccg aggacgtcct gtcccgggtg 1200  
 cgcaaagaga ccggtgtcga gttgcaggcg ctgcgtgggg aggacgagtc acggctgacc 1260  
 ttcttgccg tgcgacgatg gtacgggtgg agcgtcgggc gcatcctcaa cctcgacatc 1320  
 ggccggcggt cgtggaagt gtccagtggc gtggacgagg agcccagat tgcgttatcg 1380  
 ctgccccctg gcgccggacg gttgacctga gattggctgc ccgacgatcc gccgggcccgc 1440  
 cgccgggtgg cgatgctgcg agactggctg gatgccgagc tggccgagcc cagtgtgacc 1500

gtcctggaag ccggcagccc cgacctggcg gtcgcaacgt cgaagacgtt tcgctcgttg 1560  
 gcgcgactaa ccggtgcggc cccatccatg gccgggcccgc gggtagagag gaccctaacg 1620  
 gcaaatggtc tgcggcaact catcgcgttt atctctagga tgacggcggt tgacctgca 1680  
 gaactggaag gggtaagcgc cgaccgagcg ccgagattg tggccggcgc cctggtggca 1740  
 gaggcgagca tgcgagcact gtcgatagaa gcggtggaaa tctgcccgtg ggcgctgcgc 1800  
 gaaggtctca tcttgccaa actcgacgc gaagccgacg gaaccgcct catcgagtct 1860  
 tcgtctgtgc acattcggg gcgtgccgtc ggaggtcagc cagctgatcg gaacgcggcc 1920

aaccgatcga gaggcagcaa accaagtact

1950

<210> 50

<211> 2016

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 50

catatgatga ccatcaacta tcaattcggg gacgtcgacg ctcacggcgc catgatccgc 60  
gctcaggccg ggtcgctgga ggccgagcat caggccatca tttctgatgt gttgaccgcg 120  
agtgaacttt ggggcggcgc cggttcggcg gcctgccagg ggttcattac ccagctgggc 180  
cgtaacttcc aggtgatcta cgagcaggcc aacgcccacg ggcaagaagt gcaggtgcc 240  
ggcaacaaca tggcacaac cgacagcgcc gtcggctcca gctgggccgg taccgacgac 300  
atcgattggg acgccatcgc gcaatgcgaa tccggcggca attgggcggc caacaccggt 360

aacgggttat acggtggctc gcagatcagc caggcgacgt gggattcaa cggtaggtgtc 420  
gggtcgccgg cggccgcgag tccccagcaa cagatcgagg tcgcagacaa cattatgaaa 480  
acccaaggcc cgggtgcgtg gccgaaatgt agttcttgta gtcagggaga cgcaccgctg 540  
ggctcgctca cccacatcct gacgttcctc gcggccgaga ctggagggtt ttcggggagc 600  
agggacgatg gatccgtggt ggatttcggg gcgttaccac cggagatcaa ctccgcgagg 660  
atgtacgccg gcccggttc ggcctcgctg gtggccgccg cgaagatgtg ggacagcgtg 720  
gcgagtgacc tgttttcgcc cgcgtcgccg ttctagtcgg tggctcgggg tctgacggtg 780  
gggtcggtga taggttcgtc ggccgggtctg atggcgccgg cggcctcgcc gtatgtggcg 840

tggatgagcg tcaccgcggg gcaggcccag ctgaccgccg cccaggtccg ggttgctgcg 900  
gcggcctacg agacagcgta taggtcgacg gtgccccgc cggtagtcgc cgagaaccgt 960  
accgaactga tgacgtgac cgcgaccaac ctcttggggc aaaacacgcc ggcgatcgag 1020  
gccaatcagg ccgcatcacg ccagatgtgg ggccaagacg cggaggcgat gtatggctac 1080  
gccgccacgg cggcgacggc gaccgaggcg ttgctgccgt tcgaggacgc cccactgac 1140  
accaaccccg gcggggaatt cttctcccg ccggggctgc cggtcgagta cctgcagggtg 1200  
ccgtcgccgt cgatgggccg cgacatcaag gttcagttcc agagcgggtg gaacaactca 1260  
cctgcggttt atctgctga cggcctgcgc gcccaagacg actacaacgg ctgggatatc 1320

aacaccccg cgttcgagtg gtactaccag tcgggactgt cgatagtcac gccggtcggc 1380

gggcagtcca gcttctacag cgactgggtac agcccggcct gcggttaaggc tggctgccag 1440  
 atttacaagt gggaaacctt cctgaccagc gagctgccgc aatggttgtc cgccaacagg 1500  
 gccgtgaagc ccaccggcag cgctgcaatc ggcttgtcga tggccggctc gtcggcaatg 1560  
 atcttggcgc cctaccaccc ccagcagttc atctacgccg gctcgtctgc ggccctgctg 1620  
 gaccctctc aggggatggg gcctagcctg atcggcctcg cgatgggtga cgccggcggg 1680  
 tacaaggccg cagacatgtg gggtcctcgc agtgaccggg catgggagcg caacgacct 1740  
 acgcagcaga tcccaagct ggtcgcaaac aacaccggc tatgggttta ttgcgggaac 1800

ggcaccccg aagagttggg cgggtccaac ataccgccg agttcttggg gaacttcgtt 1860  
 cgtagcagca acctgaagtt ccaggatgcg tacaacgccg cgggcgggca caacgccgtg 1920  
 ttcaacttcc cgccaacgg cagcacagc tgggagtact ggggcgctca gctcaacgcc 1980  
 atgaagggtg acctgcagag ttctttaggc gccggc 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

ggtaccatc tcgccaacgg ttcatgtcga gaagtcata tgcgggaat tgccgggtg 60

cctatccctc cgattatcca ttacggggcg attgcctatg cccccagcgg cgcgtcgggc 120  
 aaagcgtggc accagcgac accggcgca gcagagcaag tcgactaga aaagtgcgtg 180  
 gacaagactt gcaaagtggg tagtcgttc accaggtgcg gcgcgggtcg ctacaacggc 240  
 tcgaaatacc aaggcggaac cggactcacg cgccgcgcgg cagaagacga cgccgtgaac 300  
 cgactcgaag gggggcgat cgtcaactgg gcgtgcaacg agtcatgac ctgcgtttt 360  
 atgacggatc cgacgcgat gcgggacatg gcgggcccgtt ttgaggtgca cgccagacg 420  
 gtggaggacg aggtcgcgg gatgtggcg tccgcgcaa acatctcggg cgccggctgg 480  
 agtggcatgg ccgaggcgac ctgcctagac accatgaccc agatgaatca ggcgtttcgc 540

aacatcgtga acatgctgca cggggtgcgt gacgggctgg ttgcgcacgc caacaactac 600

gaacagcaag agcaggcctc ccagcagatc ctcagcagcg tcgacatnca atttcgccgt 660  
 ttgcccgcg gaggtgaatt cggcgcgcat attcgccggt gcgggcctgg gcccaatgct 720  
 ggccggcgcg tcggcctggg acgggttggc cgaggagtgt catgccgcgg cgggctcggt 780  
 cgcgtcgggt accaccgggt tggcgggcga cgcgtggcat ggtccggcgt cgctggcgat 840  
 gaccgcgcg gccagccgt atgtgggtg gttgaacacg gcggcgggtc aggccgcga 900  
 ggccggccggc caggcgcggc tagcggcgag cgcgttcgag gcgacgtgg cggccaccgt 960  
 gtctccagcg atggtcgcgg ccaaccggac acggctggcg tcgctggtgg cagccaactt 1020  
  
 gctgggccag aacgccccgg cgatcgcggc cgcggaggct gaatacagac agatatgggc 1080  
 ccaggacgtg gccgcgatgt tcggctatca ctccgccgcg tcggcgggtg ccacgcagct 1140  
 ggcgccatt caagagggtt tgcagcagca gctgcaaac gtgctggccc agttggctag 1200  
 cgggaacctg ggagcggaa atgtgggct cggcaacatc ggcaacgaca acattggcaa 1260  
 cgcaaacatc ggcttcggaa atcgaggcga cgccaacatc ggcatcgga atatcgcgca 1320  
 cagaaacctc ggcatggga acaccggcaa ttggaatgc ggcatcgga tcaccggcaa 1380  
 cggacaaatc ggcttcggca agcctgcaa cccgacgtc ttggtggtgg gcaacggcgg 1440  
 cccgggagta accgcgttg tcatggcgcg caccgacagc ctactgccgc tgccaacat 1500  
  
 ccccttactc gactacgtg cgcggttcat ccccccggt catcccgat acaccgtac 1560  
 gtctctggaa agcccatgc agtttttccc attcaccggg ctgaatagcc tgacctatga 1620  
 cgtctccgtg gccagggcg taacgaatct gcacaccgcg atcatggcg aactcgcgc 1680  
 gggaacgaa gtcgtcgtc tcggcacctc ccaaagcgc acgatagcca cttcgaaat 1740  
 gcgtatctg caatccctgc cagcacacct gcgtccgggt ctcgacgaat tgcctttac 1800  
 gttgaccgc aatcccaacc ggcccagcg ttgcattctt acgcgtttt gcttctccat 1860  
 accgcagttg ggtttacat tgcggcgcg gacgccgcc gacgcctacc ccaccgtga 1920  
 ttacgcgtc cagtacgag gcgtcaacga ctccccaaa taccgctga atgtcttcg 1980  
  
 gaccgccaac gcgacgcgg gcaccccttt cctgactcc gggttgattg cgttgccgc 2040  
 cgatcttgcc tcgggcgtgg ttcaaccggt gtcctcaccg gacgtcctga ccacctacat 2100  
 cctgctgcc agccaagatc tgccgtgct ggtcccgctg cgtgctatcc cctgctggg 2160  
 aaaccgctt gccacctca tccagccgga cttgcgggtg ctcgtcgagt tgggttatga 2220  
 ccgaccgcc caccaggacg tgcccagccc gttcgactg tttccggacg tcgattgggc 2280  
 cgaggtggcc gcggacctgc agcaaggcgc cgtgcaaggc gtcaacgacg ccctgtccgg 2340  
 actggggtg ccgcccggt ggacggcg gctacccga cttttcagta ct 2392

<210

> 52

<211> 2538

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 52

atgggcgatc tggtagagccc gggctgcgcg gaatacgcgg cagccaatcc cactgggccg 60  
gcctcggtgc aggaatgac gcaggaccgc gtcgcggtgg cggcctcgaa caatccggag 120  
ttgacaacgc tgacggctgc actgtcgggc cagctcaatc cgcaagtaaa cctgggtggac 180  
accctcaaca gcggtcagta caggtgttgc gcaccgacca acgcggcatt tagcaagctg 240  
ccggcatcca cgatcgagca gctcaagacc aattcgtcac tgcgtaccag catcctgacc 300  
taccacgtag tggccggcca aaccagcccg gccaacgtcg tcggcaccgc tcagaccctc 360

caggcgccca gcgtgacggt gaccggtcag ggtaacagcc tcaaggtcgg taacgccgac 420  
gtcgtctgtg gtggggtgac taccgccaac gcgacggtgt acatgattga cagcgtgcta 480  
atgcctccgg cgggatccgt ggtggatttc ggggcgttac caccggagat caactccgcg 540  
aggatgtacg ccggcccggt ttcggcctcg ctggtggccg ccgcgaagat gtgggacagc 600  
gtggcgagtg acctgttttc ggccgcgtcg gcgtttcagt cgggtggtcg ggggtctgacg 660  
gtggggtcgt ggatagggtc gtcggcggtt ctgatggcgg cggcggcctc gccgtatgtg 720  
gcgtggatga gcgtaccgc ggggcaggcc cagctgaccg ccgccaggt ccgggttgcg 780  
gcggcgccct acgagacagc gtataggctg acggtgcccc cgccggtgat cgccgagaac 840

cgtaccgaac tgatgacgt gaccgcgacc aacctcttgg ggcaaacac gccggcgatc 900  
gaggccaatc agccgcgata cagccagatg tggggccaag acgcggaggc gatgtatggc 960  
tacgccgcca cggcgccgac ggcgaccgag gcgttgctgc cgttcgagga cgcgccactg 1020  
atcaccaacc ccggcggtct ccttgagcag gccgtcgcgg tcgaggaggc catcgacacc 1080  
gccgcggcga accagttgat gaacaatgtg cccaagcgc tgcaacagct ggcccagcca 1140  
gcgcaggcgc tcgtaccttc ttccaagctg ggtgggctgt ggacggcggt ctgccgcat 1200  
ctgtcgccgc tcagcaacgt cagttcgata gccacaacc acatgtcgat gatgggcacg 1260  
ggtgtgtcga tgaccaaac cttgcactcg atgttgaagg gcttagctcc ggccggcggt 1320

caggccgtgg aaaccgcggc ggaaaacggg gtctgggcga tgagctcgct gggcagccag 1380  
ctgggttcgt cgtcgggttc ttccgggtctg ggcgtggggg tggccgcaa cttgggtcgg 1440  
gcggcctcgg tcggttcgtt gtcggtgccg ccagcatggg ccgcggccaa ccaggcggtc 1500  
acccggcgcg cgccggcgct gccgtgacc agcctgacca gcgccgcca aaccgcccc 1560



ggacacatgc tgggcgggct accgctgggg cactcgggtca acgccggcag cggatatcaac 1620  
aatgcgtgc ggggtgccgc acgggcctac gcgatacccc gcacaccggc cggcggagaa 1680  
ttcttctccc gggcggggct gccggtcgag tacctgcagg tgccgtcgcc gtcgatgggc 1740  
cgcgacatca aggttcagtt ccagagcggg gggaacaact cacctcgggt ttatctgctc 1800

gacggcctgc gcgccaaga cgactacaac ggctgggata tcaacacccc ggcgttcgag 1860  
tggtactacc agtcgggact gtcgatagtc atgccggtcg gcgggcagtc cagcttctac 1920  
agcgactggt acagcccggc ctgcggtaag gctggctgcc agacttaca gtgggaaacc 1980  
ttcttgacca gcgagctgcc gcaatggtt tccgccaaca gggccgtgaa gccaccggc 2040  
agcgctgcaa tcggcttgct gatggccggc tcgtcggcaa tgatcttgcc cgcctaccac 2100  
ccccagcagt tcatctacgc cggctcgctg tcggccctgc tggaccctc tcaggggatg 2160  
gggcctagcc tgatcggcct cgcgatgggt gacgccggcg gttacaaggc cgcagacatg 2220  
tggggtccct cgagtgacct ggcatgggag cgcaacgacc ctacgcagca gatccccaag 2280

ctggtcgcaa acaacacccg gctatgggtt tattgcggga acggcacccc gaacgagttg 2340  
ggcggtgcca acataaccgc cgagttcttg gagaacttcg ttcgtagcag caacctgaag 2400  
ttccaggatg cgtacaacgc cgcgggcggg cacaacgcc tgttcaactt cccgccaac 2460  
ggcacgcaca gctgggagta ctggggcgct cagctcaacg ccatgaaggg tgacctgcag 2520  
agttcgtag gcgccgc 2538

<210> 53

<211> 2649

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 53

atgaccatca actatcaatt cggggacgtc gacgtcacg gcgcatgat ccgctcag 60

gccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcatttctg atgtgttgac cgcgagtac 120  
ttttggggcg gcgccgttc ggccgctgc caggggttca ttaccagct gggccgtaac 180  
ttccaggatg tctacagca ggccaacgcc cagggcaga aggtgcaggc tgccggcaac 240  
aacatggcac aaaccgacag cgccgtcggc tccagctggg ccggtaccga cgacatcat 300  
tgggacgcca tcgcgcaatg cgaatccgc ggcaattggg cgccaacac cgtaacggg 360  
ttatacgggt gtctgcagat cagccaggcg acgtgggatt ccaacggtgg tgcgggtcg 420  
ccggcgcccg cgagtcacca gcaacagatc gaggtcgcag acaacattat gaaaaccaa 480

ggccccgggtg cgtggccgaa atgtagtctt tgtagtcagg gagacgcacc gctgggctcg 540

ctcaccacaca tcttgacgtt cctcgcggcc gagactggag gttgttcggg gagcaggagc 600

gatggatccg tgggtgattt cggggcggtta ccaccggaga tcaactccgc gaggatgtac 660

gccggccccg gttcggcctc gctgggtggc gccgcgaaga tgtgggacag cgtggcgagt 720

gacctgtttt cgcccgctc ggctgttcag tcggtggtct ggggtctgac ggtggggctc 780

tggataggtt cgtcggcggg tctgatggcg gcggcgccct cgccgtatgt ggcgtggatg 840

agcgtcaccg cggggcaggc ccagctgacc gccgccagg tccgggttgc tgcggcggcc 900

tacgagacag cgtataggct gacgtgccc ccgccgtga tcgccgagaa ccgtaccgaa 960

ctgatgacgc tgaccgcgac caacctcttg gggcaaaaca cgccggcgat cgaggccaat 1020

caggccgcat acagccagat gtggggccaa gacgcggagg cgatgtatgg ctacccgcc 1080

acggcggcga cggcgaccga ggctgtgtc cgttcgagg acgccccact gatcaccaac 1140

cccggcgggc tcttgagca ggccgtcgcg gtcgaggagg ccatcgacac cgccgcggcg 1200

aaccagttga tgaacaatgt gcccgaagcg ctgcaacagc tggcccagcc agcgcagggc 1260

gtcgtacctt ctccaagct ggggtgggctg tggacggcgg tctcgccgca tctgtcgccg 1320

ctcagcaacg tcagttcgat agccaacaac cacatgtcga tgatgggcac ggggtgtgtc 1380

atgaccaaca cttgcactc gatgttgaag ggcttagctc cggcggcggc tcaggccgtg 1440

gaaaccgcgg cggaaaacgg ggtctgggcg atgagctgc tgggcagcca gctgggttcg 1500

tcgtgggtt cttcgggtct gggcgtggg gtggccgcca acttgggtcg ggcggcctcg 1560

gtcgttctg tctcgtgcc gccagcatgg gccgcggcca accaggcggt caccgccg 1620

gcgcgggcgc tgcgcgtgac cagcctgacc agcgcgccc aaaccgccc cggacacatg 1680

ctgggcgggc taccgtggg gcactcggtc aacgccgga gcggtatcaa caatgcgtg 1740

cgggtgccgg cagggccta cgcgataccc cgcacaccgg ccgcgggaga attcttctcc 1800

cggccgggac tgcgggtcga gtacctgag gtgccgtgc cgtcgatggg ccgcgacatc 1860

aaggttcagt tccagagcgg tgggaacaac tcacctgcgg tttatctgct cgacggcctg 1920

cgcgccaag acgactaaa cggtgggat atcaacaccc cggcgttcga gtgtactac 1980

cagtcgggac tgtcatagt catgccgtc ggccggcagt ccagcttcta cagcgactgg 2040

tacagcccg cctcgggtaa ggctggctgc cagacttaca agtgggaaac ctctctgacc 2100

agcagctgc cgcaatggtt gtccccaac agggccgtga agccaccgg cagcgtgca 2160

atcggttgt cgatggccgg ctcgtcggca atgatcttg ccgcctacca ccccagcag 2220

ttcatctac cggtctgct gtcggccctg ctggaccct ctcaggggat ggggcctagc 2280

ctgatcgcc tcgcgatggg tgacccggc ggttacaagg ccgcagacat gtgggtccc 2340

tcgagtgacc cggcatggga gcgcaacgac cctacgcagc agatcccaaa gctgggtcgca 2400  
aacaacaccc ggctatgggt ttattgcggg aacggcaccc cgaacgagtt gggcgggtgcc 2460

aacatacccg ccgagttctt ggagaacttc gttagtagca gcaacctgaa gttccaggat 2520  
gcgtacaacg ccgcgggcgg gcacaacgcc gtgttcaact tcccgcctaa cggcacgcac 2580  
agctgggagt actggggcgc tcagctcaac gccatgaagg gtgacctgca gagttcgta 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 gcgccatgat ccgcgtcag 60

gccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcatttctg atgtgttgac cgcgagtgc 120  
ttttggggcg gcgccggttc ggccgcctgc caggggttca ttaccagct ggcccgtaac 180  
ttccaggatga tctacgagca ggccaacgcc caggggcaga aggtgcaggc tgcggcaac 240  
aacatggcac aaaccgacag cgccgtcggc tccagctggg ccggtacca tctcgccaac 300  
ggttcgatgt cggaagtcat gatgtcggaa attgccgggt tgcctatccc tccgattatc 360  
cattacgggg cgattgccta tgccccagc ggcgctcgg gcaaagcgtg gcaccagcgc 420  
acaccggcgc gagcagagca agtcgcacta gaaaagtgcg gtgacaagac ttgcaaagtg 480  
gttagtcgtc tcaccagggtg cggcgcggtc gcctacaacg gctcgaaata ccaaggcgga 540

accggactca cgcgccgcgc ggcagaagac gacgccgtga accgactcga aggcgggcgg 600  
atcgtcaact gggcgtgcaa cgagctcatg acctcgcgtt ttatgacgga tccgcacgcg 660  
atgcgggaca tggcgggccc ttttaggtg cagcccaga cggaggagga cgaggctcgc 720  
cggatgtggg cgtccgcga aaacatctcg ggcgcggtc ggagtggcat ggccgaggcg 780  
acctcgctag acaccatgac ccagatgaat caggcggttc gcaacatcgt gaacatgctg 840  
cacgggtgc gtgacgggtc ggttcgcgac gccacaact acgaacagca agagcaggcc 900

tccagcaga tctcagcag cgtcgacain aatttcgccg ttttgccgcc ggaggtgaat 960  
 tcggcgcgca tattcgccgg tgcgggcctg ggcccaatgc tggcgggcgc gtcggcctgg 1020

gacgggttgg ccgaggagt gcatgccgcg gcgggctcgt tcgctcggt gaccaccggg 1080  
 ttggcgggcg acgcgtggca tggtcggcg tcgctggcga tgaccgcgc gccagcccc 1140  
 tatgtgggt ggttgaacac ggcgcggtt caggccgcgc aggcggccgg ccaggcgcg 1200  
 ctagcgcgca gcggttga ggcgacgtg gcggccaccg tgtctccagc gatggtcgcg 1260  
 gccaacggga caggctggc gtcgctggtg gcagccaact tgctgggcca gaacgcccc 1320  
 gcgatcgcg ccgcgaggc tgaatacgag cagatatggg cccaggacgt ggccgcgatg 1380  
 ttcggctatc actccgcgc gtcggcggtg gccacgcagc tggcgctat tcaagagggt 1440  
 ttgcagcagc agctgcaaaa cgtgctggcc cagttagcta gcgggaacct gggcagcgga 1500

aatgtggcg tcggcaacat cggcaacgac aacattggca acgcaaacat cggcttcgga 1560  
 aatcgaggcg acgccaacat cggcatcggt aatctggcg acagaaacct cggcattggg 1620  
 aacaccggca attggaatat cggcatcggt atcaccggca acggacaaat cggcttcgga 1680  
 aagcctgcca accccgacgt cttggtggtg ggcaacggcg gcccgggagt aaccgcgttg 1740  
 gtcattggcg gcaccgacg cctactgccg ctgccaaca tcccttact cgagtacgt 1800  
 gcgcggttca tcacccccgt gcatcccgga tacaccgcta cgttcttga aacgccatcg 1860  
 cagtttttc cattcacgg gctgaatagc ctgacctatg acgtctcgt ggcccaggcg 1920  
 glaacgaatc tgcacaccg gatcatggcg caactcgcg cggaacga agtcgtcgtc 1980

ttcgccacct cccaaagcg cagcatagc acctcgaaa tgcgtatct gcaatccctg 2040  
 ccagcacacc tgcgtccggg tctcgacgaa ttgtccttta cgttgaccgg caatcccaac 2100  
 cggcccagc gtggcattct tacgcgtttt ggcttctcca taccgcagtt gggtttcaca 2160  
 ttgtccggcg cgacgccgc cgacgcctac cccaccgtcg attacgcgtt ccagtacgac 2220  
 ggctcaacg acttcccaa ataccgcgt aatgtcttcg cgaccgcaa cgcatcgcg 2280  
 ggcatcttt tctgcactc cgggttgatt gcgttgccg ccgatttgc ctgggcgtg 2340  
 gttaaccgg tgtctcacc ggacgtcctg accacctaca tctgctgcc cagccaagat 2400  
 ctgccgtgc tggccccgt gcgtgctatc ccctgctgg gaaaccgct tgccgacctc 2460

atccagccgg acttgcggt gtcgtcgag ttgggttatg accgcaccgc ccaccaggac 2520  
 gtgccagcc cgttcggact gtttcggac gtcgattggg ccgaggtggc cgcgacactg 2580  
 cagcaaggcg ccgtgaagg cgtcaacgac gccctgtccg gactggggct gccgcccgcg 2640  
 tggcagccgg cgtaccccc acttttcagt 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 gattgggacg ccatacgcga atgcgaatcc ggcggaattt gggcgcccaa 60

caccggtaac ggggtatatac gtggtctgca gatcagccag gcgacgtggg attccaacgg 120

tgggtgtcggg tcgccggcgg ccgcgagtc ccagcaacag atcgaggtcg cagacaacat 180

tatgaaaacc caaggcccg gtgcgtggcc gaaatgtagt tctttagtc agggagacgc 240

accgctgggc tcgtcaccc acatcctgac gttcctcgcg gccgagactg gaggttggtc 300

ggggagcagg gacgatggtt cccatctcgc caacggttcg atgtcgaag tcatgatgtc 360

ggaaattgcc ggggttccta tcctccgat tatccattac ggggcgattg cctatgcccc 420

cagcggcgcg tcgggcaaaag cgtggcacca gcgcacaccg gcgcgagcag agcaagtcgc 480

actagaaaag tgcggtgaca agacttgcaa agtggtagt cgcttcacca ggtgcggcgc 540

ggtcgcctac aacggctcga aataccaagg cggaaccgga ctacgcgcc gcgcggcaga 600

agacgacgcc gtgaaccgac tcgaaggcgg gcggatcgtc aactgggctg gcaacgagct 660

catgacctcg cgttttatga cggatccgca cgcgatcggg gacatggcgg gccgttttga 720

ggtgcacgcc cagacggtgg aggacaggc tcgccgatg tgggcgtccg cgcaaacat 780

ctcgggcgcg ggctggagtg gcatggccga ggcgacctcg ctagacacca tgaccagat 840

gaatcaggcg tttcgcaaca tcgtgaacat gctgcacggg gtgcgtgacg ggctggttcg 900

cgacgccaac aactacgaac agcaagagca ggccctccag cagatcctca gcagcgtcga 960

catnaatttc gccgttttgc cgccggaggt gaattcggcg cgcatattcg ccggtgcggg 1020

cctgggcccc atgctggcgg cggcgtcggc ctgggacggg ttggccgagg agttgcatgc 1080

cgccggcggc tcgttcgct cggtgaccac cgggttggcg ggcgacgct ggcatggtcc 1140

ggcgtcgtg gcgatgacc gcgcggccag cccgtatgtg ggggtggtga acacggcggc 1200

gggtcaggcc gcgcaggcgg ccggccaggc gcggctagcg gcgagcgcgt tcgaggcgac 1260

gctggcggcc accgtgtctc cagcgatggt cgcggccaac cggacacggc tggcgtcgt 1320

ggtggcagcc aacttgctgg gccagaacgc cccggcgatc gcggccgcgg aggtgaata 1380  
cgagcagata tgggccagg acgtggccgc gatgttcggc tatcactccg ccgcgtcggc 1440  
ggtggccacg cagctggcgc ctattcaaga gggtttgcag cagcagctgc aaaacgtgct 1500

ggcccagttg gctagcggga acctgggcag cggaatgtg ggcgtcggca acatcgga 1560  
cgacaacatt ggcaacgca acatcggtt cggaatcga ggcgacgcca acatcgcat 1620  
cgggaatata ggcgacagaa acctcgcat tgggaacacc ggcaattgga atatcgcat 1680  
cggcatcacc ggcaacggac aaatcggtt cggaagcct gccaacccg acgtcttgg 1740  
ggtgggcaac ggcgcccgagg gagtaaccgc gttggtcatg ggcggcaccg acagcctact 1800  
gccgtgccc aacatccct tactcgagta cgtgcgcggg ttcatcacc ccgtgcatcc 1860  
cggatacacc gtiacgttcc tggaaacgcc atcgagttt ttcattca ccgggctgaa 1920  
tagctgacc tatgagctc ccgtggccca ggcgtaacg aatctgcaca ccgcatcat 1980

ggcgcaactc gcggcgggaa acgaagtcgt cgtcttcggc acctccaaa gcgccacgat 2040  
agccaccttc gaaatgcgt atctgcaatc cctgccagca cacctgcgtc cgggtctcga 2100  
cgaattgtcc ttacgttga ccggcaatcc caaccggccc gacggtggca ttcttacg 2160  
ttttggcttc tccataccgc agttgggttt cacattgtcc ggcgcgacgc ccgccgacgc 2220  
ctacccacc gtcgattacg cgttcagta cgacggcgtc aacgacttcc ccaaatacc 2280  
gtgaatgtc ttcgcgaccg ccaacgcgat cgcgggcate ctttctgc actccgggtt 2340  
gattgcgtt ccgcccgatc ttgcctcggg cgtggttcaa ccggtgtcct caccggacgt 2400  
cctgaccacc tacatctgc tggccagca agatctgccg ctgctggtcc cgtgctgc 2460

tatccccctg ctgggaaacc cgttgccga cctcatccag ccggaattgc ggtgctcgt 2520  
cgagttgggt tatgaccga ccgccacca ggacgtgcc agccggttcg gactgttcc 2580  
ggacgtgat tggccgagg tggcccgga cctgcagca ggcccggtgc aaggcgtcaa 2640  
cgacgccctg tccgactgg ggctgccgc gccgtggcag ccgcgctac cccgactttt 2700  
cagtact 2707

<210> 56

<211> 2742

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 56

gacgacatcg attgggacgc catcgcgcaa tgcgaatccg gcggcaattg ggccggccaac 60

accggtaacg ggttatacgg tggctcgcag atcagccagg cgacgtggga ttccaacggt 120

ggtgtcgggt cgccggcggc cgcgagtcgc cagcaacaga tcgaggtcgc agacaacatt 180

atgaaaacc aaggcccggtg tgcgtggccg aaatgtagtt cttgtagtca gggagacgca 240

ccgttgggt cgtcaccca catcctgacg ttcttcgcgg ccgagactgg aggttgttcg 300

gggagcaggg acgatgagct cagtccttgt gcatattttc ttgtctacga atcaaccgaa 360

acgaccgagc ggcccagca ccatgaattc aagcaggcgg cgggtgtgac cgacctgccc 420

ggcgagctga tgtccgcgt atcgcagggg ttgtccagt tcgggatcaa cataccgcg 480

gtgccagcc tgaccgggag cggcgatgcc agcacgggtc taaccggtcc tggcctgact 540

agtccgggat tgaccagccc gggattgacc agcccgggccc tcaccgaccc tgcccttacc 600

agtccgggccc tgacgccaac cctgcccgga tcactcgccg cgcccggcac caccctggcg 660

ccaaccccc gcgtgggggc caatccggcg ctaccaacc ccgcgctgac cagcccagcc 720

ggggcgacgc cgggattgac cagcccagcg ggtttggatc ccgcgctggg cggcgccaac 780

gaaatccga ttacgacgc ggtcggattg gatcccgggg ctgacggcac ctatccgac 840

ctcggtgatc caacactggg gaccataccg agcagccccg ccaccacctc caccggcggc 900

ggcggctctg tcaacgacgt gatgcagggt gccaacgagt tgggcgccag tcaggctatc 960

gacctgctaa aaggtgtgt aatgccgtcg atcatgcagg ccgtccagaa tggcgcgcg 1020

gccgcgccgg cagccagccc gccgtccccg cccatccccg cgcccgcggc ggtgccaccg 1080

acggacccaa tcaccgtgcc ggtcgccggt acccatctcg ccaacggttc gatgtcgaa 1140

gtcatgatgt cggaattgc cgggttgcct atccctccga ttatcatta cggggcgatt 1200

gcctatgcc ccagcgcgcc gtcgggcaaa gcgtggcacc agcgcacacc ggcgcgagca 1260

gagcaagtcg cactagaaaa gtgcggtgac aagacttgca aagtggtag tcgcttcacc 1320

aggtgcggcg cggtcgcta caacggctcg aaataccaag gcggaaccgg actcacgcgc 1380

cgcgcggcag aagacgacgc cgtgaaccga ctggaaggcg ggcggatcgt caactggcg 1440

tgcaacgagc tcatgacctc gcgttttatg acggatccgc acgcatgcg ggacatggcg 1500

ggccgttttg aggtgcacgc ccagacggtg gaggacgagg ctgcccggat gtggcgctcc 1560

gcgcaaaaca tctcggcgcc gggctggagt ggcatggccg aggcgacctc gctagacacc 1620

atgaccaga tgaatcaggc gtttcgcaac atcgtgaaca tgctgcacgg ggtgcgtgac 1680

gggctggttc gcgacgcaa caactacgaa cagcaagagc aggcctcca gcagatctc 1740

agcagcgtcg acatggtcga tgcccaccgc ggccggccacc cgaccccgat gagctcgacg 1800

aaggccacgc tgcggctggc cgaggccacc gacagctcgg gcaagatcac caagcgcgga 1860

gccgacaagc tgattttccac catcgacgaa ttcgccaaga ttgccatcag ctggggtgt 1920  
gccgagctga tggccttcgc cagctggcg gtccgcgacg ccgagaattc cgaggacgtc 1980

ctgtcccggtg tgcgcaaaga gaccgggtgtc gagttgcagg cgctgcgtgg ggaggacgag 2040  
tcacggctga ccttcctggc cgtgcgacga tggtaggggt ggagcgctgg gcgcatctc 2100  
aacctcgaca tggcgggcgg ctgcgtggaa gtgtccagtg gcgtggacga ggagcccag 2160  
attgcgttat cgtgcccct gggcgccgga cggttgacct gagagtggct gcccgcagat 2220  
ccgcccggcc ggcgccgggt ggcatgctg cgagactggc tggatgccga gctggccgag 2280  
cccagtgtga ccgtcctgga agccggcagc cccgacctgg cggtcgcaac gtcgaagacg 2340  
tttcgctcgt tggcgcgact aaccgggtgcg gcccaccca tggccgggccc gcgggtgaag 2400  
aggaccctaa cggcaaatgg tctgcggcaa ctcatcgcgt ttatctctag gatgacggcg 2460

gttgaccgtg cagaactgga aggggtaagc gccgaccgag cgccgcagat tgtggccggc 2520  
gccctggtgg cagaggcgag catgcgagca ctgtcgatag aagcgggtgga aatctgccc 2580  
tggcgctgc gggaaggctc catcttgcgc aaactcgaca gcgaagccga cggaaccgcc 2640  
ctcatcgagt cttcgtctgt gcacacttcg gtgcgtgccg tcggaggtca gccagctgat 2700  
cggaacgcgg ccaaccgatc gagaggcagc aaaccaagta ct 2742

<210> 57

<211> 2826

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 57

atgacatca actatcaatt cggggacgtc gacgtcacg gcgccatgat ccgcgtcag 60

gccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcatttctg atgtgttgac cgcgagtgc 120  
ttttggggcg gcgccgttc ggccgcctgc caggggttca ttaccagct gggccgtaac 180  
ttccaggtga tctacgagca ggccaacgcc cagggcaga aggtgcaggc tgccgcaac 240  
aacatggcac aaaccgacg cgccgtcggc tcagctggg ccggtaccat gggcgatctg 300  
gtgagcccg gctgcgcca ataccgcca gccaatcca ctgggcccgc ctcggtgcag 360  
ggaatgtcg aggaccgggt cgcggtggcg gcctgaaca atccggagt gacaacgtg 420  
acggtcgac tctcgggcca gctcaatccg caagtaaacc tggtagacac cctcaacagc 480  
ggtagtaca cgggtgtcgc accgaccaac gcggcattta gcaagctgcc ggcatccagc 540



atcgacgagc tcaagaccaa ttcgtcactg ctgaccagca tcctgacctt ccacgtagt 600  
 gccggccaaa ccagcccgcc caacgtcgtc ggcaccgtc agaccctcca gggcgccagc 660  
 gtgacggtga ccggtcaggg taacagcctc aaggtcggta acgccgacgt cgtctgtggt 720  
 ggggtgtcta ccgccaacgc gacggtgtac atgattgaca gcgtgctaata gcctccggcg 780  
 ggatccgtgg tggatttcgg ggcgttacca ccggagatca actccgcgag gatgtacgcc 840  
 gggccgggtt cggcctcgtt ggtggccgcc gcgaagatgt gggacagcgt ggcgagtgc 900  
 ctgttttcgg ccgcgtcggc gtttcagtcg gtggtctggg gtctgacggt ggggtcgtgg 960  
 ataggttcgt cggcgggtct gatggcggcg gcggcctcgc cgtatgtggc gtggatgagc 1020

gtcacgcggg ggcaggccca gctgaccgcc gccaggtcc gggttgtgc ggcggcctac 1080  
 gagacagcgt ataggctgac ggtgcccccg ccggtgatcg ccgagaaccg taccgaactg 1140  
 atgacgtga ccgcgaccaa cctcttgggg caaaacacgc cggcgatcga ggccaatcag 1200  
 gccgcataca gccagatgtg gggccaagac gcggaggcga tgtatggcta cggccacag 1260  
 gcggcgacgg cgaccgagcg gttgtgtccg ttcgaggacg cccactgat caccaacccc 1320  
 ggcgggctcc ttgagcagcg cgtcgggtc gaggaggcca tcgacaccgc cgcggcgaac 1380  
 cagttgatga acaatgtgcc ccaagcgtg caacagctgg ccagccagc gcaggcgctc 1440  
 gtaccttctt ccaagctggg tgggtgtggt acggcggtct cggcgatct gtcccgctc 1500

agcaacgtca gttcgatagc caacaaccac atgtcgatga tgggcacggg tgtgtcgatg 1560  
 accaaccct tgcactgat gttgaaggcg ttagctccgg cggcggtcga ggccgtggaa 1620  
 accgcggcgg aaaacggggt ctgggcgatg agctcgttgg gcagccagct gggttcgtcg 1680  
 ctgggttctt cgggtctggg cgctggggtg gccgccaact tgggtcgggc ggcctcggtc 1740  
 ggttcgttgt cggtgccgcc agcatgggcc gcggccaacc aggcggtcac cccggcgcg 1800  
 cgggcgctgc cgtgaccag cctgaccagc gccgccccaa ccgccccgg acacatgctg 1860  
 ggcgggctac cgctggggca ctcggtcaac gccggcagcg gtatcaacaa tgcgtcgcgg 1920  
 gtgccggcac gggcctacgc gatacccgcc acaccggccg ccggagaatt cttctcccg 1980

ccggggctgc cggtcgagta cctgcagggt cgtcgccgt cgatgggccc cgacatcaag 2040  
 gttcagttcc agagcgggtg gaacaactca cctgcggttt atctgctcga cggcctgcgc 2100  
 gcccagacg actacaacgg ctgggatatc aacaccccg cgttcgagt gtactaccag 2160  
 tcgggactgt cgatagtcac gccggtcggc gggcagtcga gcttctacag cgactggtac 2220  
 agcccgccct gcggttaaggc tggctgccag acttacaagt gggaaacctt cctgaccagc 2280  
 gagctgccg aatggttgtc gcgcaacagg gccgtgaagc ccaccggcag cgtgcaatc 2340  
 ggcttctcga tggccggctc gtcggcaatg atcttgccg cctaccaccc ccagcagttc 2400

atctacgccg gctcgtctgc ggccctgctg gacccctctc aggggatggg gcctagcctg 2460

atcggcctcg cgatgggtga cgccggcggt tacaaggccg cagacatgtg gggtccctcg 2520  
 agtgaccggg catgggagcg caacgacctc acgcagcaga tccccaagct ggtcgcaaac 2580  
 aacaccggcg tatgggttta ttgcgggaac ggcaccccg aacgagtggg cggtgccaac 2640  
 ataccgccg agttcttggg gaacttcgtt cgtacgagca acctgaagtt ccaggatgcg 2700  
 tacaacgccg cggcggggca caacgccgtg ttcaacttcc cgcccaacgg cacgcacagc 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

ggtaccatc tcgccaacgg ttcatgtcg gaagtcata tgcggaaat tgccgggttg 60  
 cctatccctc cgattatcca ttacggggcg attgcctatg ccccgagcgg cgcgtcgggc 120  
 aaagcgtggc accagcgac accggcgcg gcagagcaag tcgactaga aaagtgcgtt 180  
 gacaagactt gcaaagtgg tagtcgttc accaggtgcg gcgcggtcgc ctacaacggc 240  
 tcgaaatacc aaggcggaac cggactcacg cgccgcgagg cagaagacga cgccgtgaac 300  
 cgactcgaag gggggcggtt cgtcaactgg gcgtgcaac agctcatgac ctgcggtttt 360

atgacggatc cgcacgcgat gcgggacatg gcgggcccgtt ttgaggtgca cggccagacg 420  
 gtggaggacg aggtctgccg gatgtggcg tccgcgcaa acatctcggg cgcgggctgg 480  
 agtggcatgg ccgaggcgac ctgcctagac accatgacc agatgaatca ggcgtttcgc 540  
 aacatcgtga acatgctgca cggggtgctt gacgggctgg ttgcgcacgc caacaactac 600  
 gaacagcaag agcaggcctc ccagcagatc ctgagcagc tcgacatcaa ttgcgcgtt 660  
 ttgccccgg aggtgaattc ggcgcgata ttgccggtg cgggcctggg cccaatgctg 720  
 gcggcggcgt cggcctggga cgggttggcc gaggagtgc atgcgcggc gggctcgttc 780  
 gcgtcgtgta ccaccgggtt ggcgggcgac gcgtggcatg gtccggcgtc gctggcgatg 840

accgcgcgg ccagcccgtg tgtggggtgg ttgaacacgg cggcggttca ggccgcgag 900  
 gcggcggcc aggcgggct agcggcgagc gcgttcgagg cgacgctggc ggccaccgtg 960

tctccagcga tggtcgcggc caaccggaca cggctggcgt cgctgggtggc agccaacttg 1020  
ctggggccaga acgccccggc gatcgcggcc gcggaggctg aatacagca gatatgggcc 1080  
caggacgtgg ccgcgatgtt cggctatcac tccgcccggt cggcgggtggc cacgcagctg 1140  
gcgcctattc aagagggttt gcagcagcag ctgcaaaacg tgctggccca gttggctagc 1200  
gggaacctgg gcagcggaaa tgtgggcgtc ggcaacatcg gcaacgaca cattggcaac 1260  
gcaaacatcg gcttcggaaa tcgaggcgac gccaacatcg gcatcgggaa tatcggcgac 1320

agaaacctcg gcattgggaa caccggcaat tggaatatcg gcatcggcat caccggcaac 1380  
ggacaaatcg gcttcggcaa gcctgccaac cccgacgtct tgggtgggtgg caacggcggc 1440  
ccgggagtaa ccgcgttggc catgggcggc accgacagcc tactgccgt gcccaacatc 1500  
cccttactcg agtacgtgc gcggttcac acccccgctc atcccgata caccgtacg 1560  
ttcttgaaa cgccatcgca gtttttccca ttcaccgggc tgaatagcct gacctatgac 1620  
gtctccgtgg cccaggcggt aacgaatctg cacaccgca tcatggcgca actcgcgcg 1680  
ggaaacgaag tcgtcgtctt cggcacctcc caaagcgcca cgatagccac cttcgaaatg 1740  
cgctatctgc aatccctgcc agcacacctg cgtccgggtc tcgacgaatt gtcctttacg 1800

ttgaccggca atcccaaccg gcccagcggt ggcatcttta cgcgttttgg cttctccata 1860  
ccgcagttgg gtttcacatt gtccggcgcg acgcccgcg acgcctaccc caccgtcgat 1920  
tacgcgttcc agtacgacgg cgtcaacgac ttccccaaat acccgctgaa tgtcttcgcg 1980  
accgccaacg cgatcgcggt catccttttc ctgcaactcc ggttgattgc gttgccgccc 2040  
gatcttgctt cgggcgtggt tcaaccggtg tcctcaccgg acgtcctgac cacctacatc 2100  
ctgtgcccc gccaaagatc gccgctgctg gtcccgtgc gtgctatccc cctgctggga 2160  
aaccgccttg ccgacctcat ccagccggac ttgcgggtgc tcgtcgagtt gggttatgac 2220  
cgcacgccc accaggacgt gccagcccg ttcggactgt ttccggacgt cgattgggcc 2280

gagggtggcg cggacctgca gcaaggcgcc gtgcaaggcg tcaacgacgc cctgtccgga 2340  
ctggggctgc cggcccggtg gcagccggcg ctaccccgac ttttcagtac tttctcccg 2400  
ccggggctgc cggtcgagta cctgcagggt ccgtcgccgt cgatgggccc cgacatcaag 2460  
gttcagttcc agagcgggtg gaacaactca cctgcggttt atctgctcga cggcctgcgc 2520  
gccccagac actacaacgg ctgggatatc aacaccccg cgttcgagt gtactaccag 2580  
tcgggactgt cgatagtcac gccggtcggc gggcagtcga gcttctacag cgactggtac 2640  
agcccgccct gcggtaaagg tggctgccag acttacaagt gggaacctt cctgaccagc 2700  
gagctgccgc aatggttgct gcgcaacagg gccgtgaagc ccaccggcag cgctgcaatc 2760

ggcttgctga tggccggctc gtcggcaatg atcttgccg cctaccaccc ccagcagttc 2820

atctacgccg gctcgtgtc ggccctgctg gacccctctc aggggatggg gcctagcctg 2880  
atcggcctcg cgatgggtga cgccggcggt tacaaggccg cagacatgtg gggtccctcg 2940  
agtgaccggg catgggagcg caacgaccct acgcagcaga tccccaagct ggtcgcaaac 3000  
aacacccggc tatgggttta ttgcgggaac ggcaccccg aagagtggg cggtgccaac 3060  
ataccgccc agttcttgga gaacttcgtt cgtagcagca acctgaagtt ccaggatgcg 3120  
tacaacgccg cggcggggca caacccgtg ttcaacttcc cgccaacgg cagcgcagc 3180  
tgggagtact gggcgctca gctcaacgcc atgaagggtg acctgcagag ttcgttaggc 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 catcgcgcaa tgcgaatccg gcggcaattg ggcgccaac 60  
accggtaacg ggtatatacg tggctgcag atcagccagg cgacgtggga ttccaacggt 120  
ggtgtcgggt cgccggcggc cgcgagtcg cagcaacaga tcgaggtcgc agacaacatt 180  
atgaaaacc aaggcccggtg tgcgtggccg aaatgtagtt cttgtagtca gggagacgca 240

ccgctgggct cgctcaccca catcctgacg ttctctcgcg cagagactgg aggttggtcg 300  
gggagcaggg acgatgagct cagtccttgt gcataatttc ttgtctacga atcaaccgaa 360  
acgaccgagc ggcccagcga ccatgaattc aagcaggcgg cggtgttgac cgacctgccc 420  
ggcgagctga tgtccgcgt atcgcagggg ttgtccagt tcgggatcaa cataccgccg 480  
gtgccagcc tgaccgggag cggcgatgcc agcacgggtc taaccggtcc tggcctgact 540  
agtccgggat tgaccagccc gggattgacc agccggggc tcaccgacc tgcccttacc 600  
agtccgggccc tgacccaac cctgcccgga tcaactcgcc cgcccgccac caccctggcg 660  
ccaaccccc gcgtgggggc caatccggcg ctaccaaac ccgcgctgac cagcccgacc 720

ggggcgacgc cgggattgac cagcccgacg ggtttggatc ccgcgctggg cggcgccaac 780

gaaatcccga ttacgacgcc ggtcggattg gatcccgggg ctgacggcac ctatccgatac 840  
ctcggtgatac caacactggg gaccataccg agcagccccg ccaccacctc caccggcggc 900  
ggcgggtctcg tcaacgacgt gatgcagggtg gccaacgagt tgggcgccag tcaggctatc 960  
gacctgctaa aagggtgtgt aatgccgtcg atcatgcagg ccgtccagaa tggcggcgcg 1020  
gccgcgccgg cagccagccc gccggtcccg cccatccccg cggcccgggc ggtgccaccg 1080  
acggacccaa tcaccgtgcc ggtcggcggg acccatctcg ccaacggttc gatgtcgga 1140  
gtcatgatgt cggaaattgc cgggttgcct atccctccga ttatccatta cggggcgatt 1200

gcctatgccc ccagcggcgc gtcgggcaaa gcgtggcacc agcgcacacc ggcgcgagca 1260  
gagcaagtgc cactagaaaa gtgcggtgac aagacttgca aagtggtag tcgcttcacc 1320  
aggtgcggcg cggtcgccta caacggctcg aaataccaag gcggaaccgg actcacgcgc 1380  
cgcgccggcag aagacgacgc cgtgaaccga ctgaaggcg ggcggatcgt caactgggcg 1440  
tgcaacgagc tcatgacctc gcgttttatg acggatccgc acgcgatgcg ggacatggcg 1500  
ggccgttttg aggtgcacgc ccagacgggtg gaggacgagg ctgcccgat gtgggcgtcc 1560  
gcgcaaaaca tctcgggcgc gggctggagt ggcatggcg aggcgacctc gctagacacc 1620  
atgaccaga tgaatcaggc gtttcgcaac atcgtgaaca tgctgcacgg ggtgcgtgac 1680

gggctggttc gcgacgcaa caactacgaa cagcaagagc aggcctccca gcagatcctc 1740  
agcagcgtcg acatnaattt cgccgttttg ccgccggagg tgaattcgcc gcgcatattc 1800  
gccggtgcgg gcctgggccc aatgttgccg gcggcgctcg cctgggacgg gttggccgag 1860  
gagttgcatg ccgcggcggg ctcttccgcg tcggtgacca ccgggttgcc gggcgacgcg 1920  
tggcatggtc cggcgtcgtt ggcatgacc cgcgcggcca gcccgatatg ggggtggttg 1980  
aacacggcgg cgggtcaggc gcgcgaggcg gccggccagg cgcggctagc ggcgagcgcg 2040  
ttcgaggcga cgttggcggc caccgtgtct ccagcgatgg tcgcggccaa ccggacacgg 2100  
ctggcgtcgc tgggtggcgc caacttgctg gcccagaacg ccccgcgat cgcggccgcg 2160

gaggctgaat acgagcagat atgggcccag gacgtggcgg cgatgttcgg ctatcactcc 2220  
gccgcgtcgg cgggtggccac gcagctggcg cctattcaag agggtttgca gcagcagctg 2280  
caaaacgtgc tggcccagtt ggctagcggg aacctgggca gcggaatgt gggcgtcggc 2340  
aacatcgga acgacaacat tggcaacgca aacatcggtc tcggaatcg aggcgacgcc 2400  
aacatcgga tcgggaatat cggcgacaga aacctcgga ttgggaacac cggcaattgg 2460  
aatatcgga tcggcatcac cggcaacgga caaatcggtc tcggcaagcc tgccaacccc 2520  
gacgtcttgg tgggtgggcaa cggcgggccc ggagtaaccg cgttggatcat gggcggcacc 2580  
gacagcctac tgccgctgcc caacatcccc ttactcgagt acgctgcgcg gttcatcacc 2640

cccgtgcatc ccgatacac cgctacgttc ctggaaacgc catcgagtt tttccattc 2700  
 accgggctga atagcctgac ctatgacgtc tccgtggccc agggcgtaac gaattctgac 2760  
 accgcgatca tggcgcaact cgcgcgggga aacgaagtcg tcgtcttcgg cacctcccaa 2820  
 agcgccacga tagccacctt cgaaatgcgc tatctgcaat ccctgccagc acacctgcgt 2880  
 cgggtctcgc acgaattgtc ttttacgttg accggcaatc ccaaccggcc cgacggtggc 2940  
 attcttacgc gttttggctt ctccataacc cagttgggtt tcacattgtc cggcgcgacg 3000  
 cccgcccagc cctacccac cgctgattac gcgttcagtc acgacggcgt caacgacttc 3060  
 cccaataacc cgctgaatgt ctctcgacgc gccaacgcga tcgcgggcat ctttttcctg 3120

cactccgggt tgattgcgtt gccgcccgat ctgacctgg gcgtgggtca accggtgtcc 3180  
 tcaccggagc tctgaccac ctacatctg ctgccagcc aagatctgcc gctgctggc 3240  
 ccgtgcgtg ctatccccct gctgggaaac ccgcttgccg acctcatcca gccggacttg 3300  
 cgggtgctcg tcgagttggg ttatgaccgc accgcccacc aggacgtgcc cagcccgttc 3360  
 ggactgtttc cggacgtcga ttggcccgag gtggccgcgg acctgcagca aggcgccgtg 3420  
 caaggcgta acgacgccct gtccggactg gggtgcccgc cgccgtggca gccggcgcta 3480  
 ccccgacttt tcagtact 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 gacgtcacg gcgccatgat ccgcgtcag 60  
 gccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcatttctg atgtgttgac cgcgagtac 120  
 ttttggggcg gcgccggttc ggccgctgc caggggttca ttaccagct ggcccgtaac 180  
 ttccaggtga tctacgagca ggccaacgcc caggggcaga aggtgcagc tgccggcaac 240  
 aacatggcac aaaccgacag cgccgtcggc tccagctggg ccggtacca tctcgccaac 300  
 ggttcgatgt cggaagtcac gatgtcgga attgccgggt tgcctatccc tccgattatc 360

cattacgggg cgattgccta tgcccccagc ggcgcgctcg gcaaagcgtg gcaccagcgc 420  
acaccggcgc gagcagagca agtcgacta gaaaagtgcg gtgacaagac ttgcaaagtg 480  
gttagtcgct tcaccaggtg cggcgcggtc gcctacaacg gctcgaaata ccaaggcggg 540  
accggactca cgcgccgcgc ggcagaagac gacgccgtga accgactcga aggcgggcgg 600  
atcgtcaact gggcgtgcaa cgagctcatg acctcgctt ttatgacgga tccgcacgcg 660  
atgcgggaca tggcgggcg ttttgaggtg cacgccaga cggtgaggga cgaggctcgc 720  
cggatgtggg cgiccgcgca aaacatctcg ggcgcgggct ggagtggcat ggccgaggcg 780

acctcgctag acaccatgac ccagatgaat caggcgcttc gcaacatcgt gaacatgctg 840  
cacggggtgc gtgacgggct ggcttcgcgc gccacaact acgaacagca agagcaggcc 900  
tcccagcaga tcctcagcag cgtcgacatn aatttcgccg ttttgccgcg ggaggtgaat 960  
tcggcgcgca tattcgccgg tgcgggctg ggcccaatgc tggcggcgcg gtcggcctgg 1020  
gacgggttgg ccgaggagtt gcatgccgcg gcgggctcgt tcgcgtcgtt gaccaccggg 1080  
ttggcgggcg acgcgtggca tggctcggcg tcgctggcga tgaccgcgc gccagccc 1140  
tatgtggggt ggttgaacac ggcgcggggt caggccgcgc aggcggccgg ccaggcgcg 1200  
ctagcggcga gcgcgttcga ggcgacgctg gcggccaccg tgtctccagc gatggctcgc 1260

gccaaaccga caggctggc gtcgtggtg gcagccaact tgctgggcca gaacgcccc 1320  
gcgatcgcg ccgcggagcg tgaatacgag cagatatggg ccagggacgt ggccgcgatg 1380  
ttcggtatc actccgcgc gtcggcggtg gccacgcgc tggcgctat tcaagagggt 1440  
ttgcagcagc agctgcaaaa cgtgctggcc cagttggcta gcgggaacct gggcagcgg 1500  
aatgtggcg tcggcaacat cggcaacgac aacattggca acgcaaacat cggcttcgga 1560  
aatcgaggcg acgccaacat cggcatcggg aataticggc acagaaacct cggcattggg 1620  
aacaccggca attggaatat cggcatcggc atcaccggca acggacaaat cggcttcggc 1680  
aagcctgcc aacccgacgt cttggtggtg ggcaacggcg gcccgggagt aaccgcgttg 1740

gtcatggcg gcaccgacg cctactgccg ctgcccaaca tccccttact cgagtacgt 1800  
gcgcggttca tcaccccggt gcatcccgga tacaccgcta cgctcctgga aacgccatcg 1860  
cagtttttcc cattcaccgg gctgaatagc ctgacctatg acgtctcgt ggcccagggc 1920  
gtaacgaatc tgacaccgc gatcatggcg caactcgcg cgggaaacga agtcgtcgtc 1980  
ttcggcacct cccaaagcgc cacgatagc accttcgaaa tgcgtatct gcaatccctg 2040  
ccagcacacc tcgctccggg tctcgacgaa ttgtccttta cgttgaccgg caatcccaac 2100  
cgcccgacg gtggcattct tacgcgtttt ggcttctcca taccgcagtt gggtttcaca 2160  
ttgtccggcg cgacgccgc cgacgcctac cccaccgtcg attacgcgtt ccagtacgac 2220

ggcgtcaacg acttcccaaa ataccgctg aatgtcttcg cgaccgcaa cgcgatcgcg 2280  
 ggcatccttt tctgcactc cgggttgatt gcgttgccgc ccatcttgc ctccggcgtg 2340  
 gttaaccgg tgtcctcacc ggacgtctg accacctaca tctgctgcc cagccaagat 2400  
 ctgccgtgc tgggtccgct gcgtgctatc cccctgctgg gaaaccgct tgccgacctc 2460  
 atccagccgg acttgccggg gctcgtcgag ttgggttatg accgcaccgc ccaccaggac 2520  
 gtgccagcc cgttcggact gtttcgggac gtcgattggg ccgaggtggc cgcggacctg 2580  
 cagcaaggcg ccgtgcaagg cgtcaacgac gccctgtccg gactggggct gccgccgccg 2640  
 tggcagccgg cgtaccgcg acttttcagt actttctccc ggccggggct gccggtcgag 2700

tacctgcagg tgccgtgcc gtcgatgggc cgcgacatca aggttcagtt ccagagcgg 2760  
 gggaacaact cacctgcgtt ttatctgctc gacggcctgc gcgccaaga cgactacaac 2820  
 ggctgggata tcaacacccc ggcttcgag tggtaactacc agtcgggact gtcgatagtc 2880  
 atgccggtcg gcgggcagtc cagcttctac agcgactggt acagcccggc ctgcggttaag 2940  
 gctggctgcc agacttaca gtgggaaacc ttctgacca gcgagctgcc gcaatggttg 3000  
 tccccaaca gggccgtgaa gccaccggc agcgtgcaa tcggtttgtc gatggccggc 3060  
 tcgtcggcaa tgatcttggc cgcctaccac cccagcagt tcatctacgc cggctcgctg 3120  
 tcggccctgc tggaccctc tcaggggatg ggcctagcc tgatcggcct cgcgatgggt 3180

gagccggcg gttacaaggc cgcagacatg tgggttcct cgagtgacc ggcatgggag 3240  
 cgcaacgacc ctacgcagca gatcccaag ctggtcgcaa acaacaccg gctatgggtt 3300  
 tattgcggga acggcacccc gaacgagttg ggcggtgcca acataccgc cgagttcttg 3360  
 gagaacttcg ttcttagcag caacctgaag ttccaggatg cgtacaacgc cgcgggcggg 3420  
 cacaacgccg tgttcaactt cccgccaac ggcacgcaca gctgggagta ctggggcgt 3480  
 cagctcaacg ccatgaaggg tgacctgcag agttcgttag gcgccggc 3528

<210> 61

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Synthetic Construct

<400> 61

caattacata tgggtaccca tctcgccaac ggttcgatg 39

<210> 62

<211> 33



<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 62  
 caattagagc tcgtgcacg cccagttgac gat 33  
 <210> 63  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 63  
 caattagagc tcatgacctc gcgttttatg acg 33  
 <210> 64  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 64  
 caattagtcg acgctgctga ggatctgctg gga 33  
 <210> 65  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 65  
 caattagtcg acatgaattt cgccgttttg ccg 33  
 <210> 66  
 <211> 42  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 66

caattaaagc ttttaagtac tgaaaagtcg ggtagcgcc 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