(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0041028
(43) 공개일자 2023년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/215 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) *C07K 14/005* (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/215 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7005288
(22) 출원일자(국제) 2021년07월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/069890
(87) 국제공개번호 WO 2022/013405
국제공개일자 2022년01월20일
(30) 우선권주장
63/052,264 2020년07월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
앵스티띠 파스퇴르
프랑스공화국 파리 세덱스 15 에프-75724 뤼 드닥터르 루 25-28
떼라벡띠스
프랑스 에프-75015 파리 세덱스 15 뤼 뒤 닥터 루 28 바티먼트 파스퇴르 비오톱
(72) 발명자
샤르노, 삐에르
프랑스, 75724 빠리 세덱스 15, 뤼 뒤 독뙤르 루, 25-28, 쎄/오 파스퇴르-테라벡티스 조인트 랩 엥스띠뛰 파스퇴르
구, 민-웬
프랑스, 75724 빠리 세덱스 15, 뤼 뒤 독뙤르 루, 25-28, 쎄/오 파스퇴르-테라벡티스 조인트 랩 엥스띠뛰 파스퇴르
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인오리진

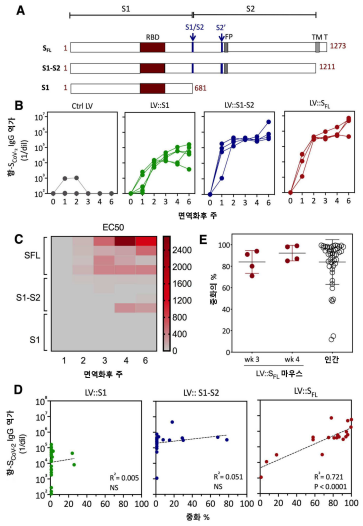
전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 **SARS-CoV-2 면역원성 조성물, 백신 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것으로, 이는 SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 작용제를 상기 대상체의 상기도에 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자를 상기도에 투여하기 위한 제형에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07K 14/005 (2013.01)
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 2039/543 (2013.01)
C12N 2770/20034 (2013.01)
C12N 2810/60 (2013.01)

(72) 발명자
오띠, 삐에르
프랑스, 75724 빠리 세덱스 15, 뤼 뒤 독뙤르 루, 25-28, 쎄/오 파스퇴르-테라벡티스 조인트 랩 엥스띠뛰 파스퇴르
에스끄리우, 니꼴라
프랑스, 75724 빠리 세덱스 15, 뤼 뒤 독뙤르 루, 25-28, 쎄/오 파스퇴르-테라벡티스 조인트 랩 엥스띠뛰 파스퇴르
부르진느, 마릴린느
프랑스, 75724 빠리 세덱스 15, 뤼 뒤 독뙤르 루, 25-28, 쎄/오 파스퇴르-테라벡티스 조인트 랩 엥스띠뛰 파스퇴르
마에레씨, 라에
프랑스, 75724 빠리 세덱스 15, 뤼 뒤 독뙤르 루, 25-28, 쎄/오 파스퇴르-테라벡티스 조인트 랩 엥스띠뛰 파스퇴르

(30) 우선권주장
63/130,202 2020년12월23일 미국(US)
PCT/IB2021/000293 2021년02월02일 국제사무국(IB)(IB)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체에서 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 대한 보호 면역 반응을 유도하고/하거나 활성화하는 방법으로서, SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 작용제 유효량을 상기 대상체의 상기도에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 작용제는 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

작용제는 에어로졸 흡입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

작용제는 비강 점적(nasal instillation)에 의해 투여되는, 방법.

청구항 5

제2항에 있어서,

작용제는 비강 흡입(nasal insufflation)에 의해 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 과정은 상기도에의 단일 투여로 구성되거나, 치료 과정은 상기도에의 1회 초과의 투여, 특히 2회 투여를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 과정은, 근육내, 피내 또는 피하 투여와 같은 기도 외부에 적어도 1회 프라이밍 투여한 후, 상기도에 적어도 1회 부스팅 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

보호 면역 반응은 대상체에서 SARS-CoV-2 중화 항체의 생성을 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

중화 항체는 IgG 항체를 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

보호 면역 반응은 대상체에서 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포의 생성을 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 $CD4^+$ T 세포, $CD8^+$ T 세포, 또는 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포 둘 다를 포함하는, 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서,

SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 폐 CD8+ T 세포를 포함하는, 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 IFN-γ 생산 T-세포를 포함하는, 방법.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

CD8+ T 세포는 이펙터 메모리(T_{em}) 및/또는 상주 메모리(T_{rm}) 표현형을 갖는 T 세포를 포함하는, 방법.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 후각 망울로 동원되는(recruited), 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

보호 면역 반응은 대상체에서 SARS-CoV-2 감염 관련 염증이 발생할 가능성을 감소시키는, 방법.

청구항 17

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1과 동일한 아미노산 서열을 가지고, SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 1과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 18

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 2와 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열로부터 발현되고, SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 2와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열로부터 발현되는, 방법.

청구항 19

제2항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S 단백질 유도체 또는 이의 단편은 펩티드 61-75 (NVTWFHAIHVSGTNG(서열번호 15)), 펩티드 536-550 (NKCVNFNFNGLTGTG(서열번호 16)) 및 펩티드 576-590 (VRDPQTLEILDITPC(서열번호 17))로부터 선택된 펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 20

제2항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S 유도체 또는 이의 단편은 서열번호 1에 대한 아미노산 변형을 포함하며, 상기 변형은:

(i) $986^{K\rightarrow P}$ 및 $987^{V\rightarrow P}$,

(ii) 681^{PRRARS}686 (서열번호 22) → 681^{PGSAGS}686 (서열번호 23), 및

(iii) $986^{K\rightarrow}$P, 987$V^{\rightarrow P}$, 및 $675^{QTQTNSPRRAR}$685(서열번호 24) 결실

로부터 선택되는, 방법.

청구항 21

제2항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 1, 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 및 120로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 방법.

청구항 22

제2항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

투여된 렌티바이러스 벡터 입자는 통합적인(integrative), 방법.

청구항 23

제2항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

투여된 렌티바이러스 벡터 입자는 비통합적인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

투여된 비통합 렌티바이러스 입자는 인테그라제 코딩 서열에서 D64V 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 25

제2항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

투여된 렌티바이러스 벡터 입자는 수포성 구내염 바이러스 외피 당단백질(VSV-G)로 슈도타이핑된, 방법.

청구항 26

제2항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

렌티바이러스 벡터 입자는 렌티바이러스 벡터 입자 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 백신 제제(vaccine formulation)로서 투여되는, 방법.

청구항 27

중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자를 대상체의 상기도에 투여하기 위한 제형(dosage form).

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 제형은 에어로졸 흡입에 의한 투여를 위한 것인, 제형.

청구항 29

제27항에 있어서,

상기 제형은 비강 점적에 의한 투여를 위한 것인, 제형.

청구항 30

제27항에 있어서,

상기 제형은 비강 흡입에 의한 투여를 위한 것인, 제형.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1과 동일한 아미노산 서열을 가지고, SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 1과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 제형.

청구항 32

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 2와 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열로부터 발현되고, SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 2와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열로부터 발현되는, 제형.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S 단백질 유도체 또는 이의 단편은 펩티드 61-75 (NVTWFHAIHVSGTNG(서열번호 15)), 펩티드 536-550 (NKCVNFNFNGLTGTG(서열번호 16)) 및 펩티드 576-590 (VRDPQTLEILDITPC(서열번호 17))로부터 선택된 펩티드를 포함하는, 제형.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

SARS-CoV-2 S 유도체 또는 이의 단편은 서열번호 1에 대한 아미노산 변형을 포함하며, 상기 변형은:

(i) $986^{K\rightarrow P}$ 및 $987^{V\rightarrow P}$,

(ii) 681^{PRRARS}686(서열번호 22) → 681^{PGSAGS}686(서열번호 23), 및

(iii) $986^{K\rightarrow}$P, 987$V^{\rightarrow P}$, 및 $675^{QTQTNSPRRAR}$685(서열번호 24) 결실

로부터 선택되는, 제형.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 1, 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 및 120로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 제형.

청구항 36

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

투여된 렌티바이러스 벡터 입자는 통합적인, 제형.

청구항 37

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

투여된 렌티바이러스 벡터 입자는 비통합적인, 제형.

청구항 38

제37항에 있어서,

비통합 렌티바이러스 입자는 인테그라제 코딩 서열에서 D64V 돌연변이를 포함하는, 제형.

청구항 39

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

렌티바이러스 벡터 입자는 수포성 구내염 바이러스 외피 당단백질(VSV-G)로 슈도타이핑된, 제형.

청구항 40

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자의 제형, 및 상기도에 투여하기 위한 어플리케이터를 포함하는 키트.

청구항 41

제40항에 있어서,

상기도에 투여하기 위한 어플리케이터는 에어로졸 흡입용 어플리케이터인, 키트.

청구항 42

제40항에 있어서,

상기도에 투여하기 위한 어플리케이터는 비강 점적을 위한 어플리케이터인, 키트.

청구항 43

제40항에 있어서,

상기도에 투여하기 위한 어플리케이터는 비강 흡입용 어플리케이터인, 키트.

청구항 44

하기로부터 선택되는 벡터:

pFlap-ieCMV-S2PdeltaF-WPREm (CNCM I-5537),

pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm (CNCM I-5538),

pFlap-ieCMV-S2P-WPREm (CNCM I-5539),

pFlap-ieCMV-SFL-WPREm (CNCM I-5540),

pFlap-ieCMV-S-B1.1.7-WPREm(CNCM I-5708),

pFlap-ieCMV-S-B351-WPREm(CNCM I-5709),

pFlap-ieCMV-S-B351-2P-WPREm(CNCM I-5710),

pFlap-ieCMV--SFL-D614G-WPREm(CNCM I-5711), 및

pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm(CNCM I-5712).

청구항 45

제38항의 벡터를 포함하는 숙주세포.

청구항 46

중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자.

청구항 47

제46항에 있어서,

암호화된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 유도체 또는 이의 단편은 청구항 31 내지 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 것인, 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서,

SARS-CoV-2 스파이크 단백질은, 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질; 서열번호 1과 적어도 95% 동일하거나 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체; 서열번호 8, 서열번호 11, 서열번호 108, 서열번호 111, 서열번호 114, 서열번호 117, 또는 서열번호 120의 아미노산 서열을 갖는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 유도체; 서열번호 8, 서열번호 11, 서열번호 108, 서열번호 111, 서열번호 114, 서열번호 117, 또는 서열번호 120과 적어도 95% 동일하거나 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체; 및 서열번호 14의 아미노산 서열을 갖는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 단편 또는 서열번호 14과 적어도 95% 동일하거나 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체;로부터 선택되는, 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자는 제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인, 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자.

청구항 50

중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자로서, 상기 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자는:

pFlap-ieCMV-S2PdeltaF-WPREm (CNCM I-5537),

pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm (CNCM I-5538),

pFlap-ieCMV-S2P-WPREm (CNCM I-5539),

pFlap-ieCMV-SFL-WPREm (CNCM I-5540),

pFlap-ieCMV-S-B1.1.7-WPREm(CNCM I-5708),

pFlap-ieCMV-S-B351-WPREm(CNCM I-5709),

pFlap-ieCMV-S-B351-2P-WPREm(CNCM I-5710),

pFlap-ieCMV--SFL-D614G-WPREm(CNCM I-5711), 및

pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm(CNCM I-5712)

로부터 선택되는 벡터로 숙주 세포를 공동-형질감염하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는, 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자.

청구항 51

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

벡터 입자의 게놈이 다음으로부터 선택된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자:

- 서열번호 13의 S2P△F(S2PdeltaF), 또는 서열번호 13과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열, 특히 RBD에서 돌연변이, 특히 결실을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

- 서열번호 10의 S2P3F, 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 10과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드로, 특히 여기서 서열번호 10과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열은 돌연변이 $986^{K\rightarrow P}$ and $987^{V\rightarrow P}$를 포함하는 코딩 서열인, 폴리뉴클레오티드,

- 서열번호 7의 S2P, 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 7과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

- 서열번호 2의 SFL, 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 2와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

- 서열번호 107의 S-B1.1.7, 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 107과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

- 서열번호 110의 S-B351, 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 110과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

- 서열번호 113의 S-B1.1.7 S-B351-2P, 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 113과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열를 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

- 서열번호 116의 SFL-D614G, 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 116과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 및

- 서열번호 119의 S-P1, 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 119와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 52

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 제형 또는 제46항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 슈도타이핑된 렌티바이러스 입자를 포함하는, 면역원성 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서,

대상체에서 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 대한 보호 면역 반응을 유도하고/하거나 활성화하기 위해 사용하기 위한 것이고, 상기 사용은 상기도 외부에의 프라임 투여, 특히 전신, 특히 근육내 투여 및 상기도에의 부스트 또는 표적 투여를 포함하는, 면역원성 조성물.

청구항 54

제52항에 있어서,

제53항에 따라 사용하기 위한 것이고, 투여량 또는 LV 입자는 프라임 및 부스트/표적 투여 단계에서 동일하거나, 또는 투여량 또는 LV 입자는 프라임 및 부스트/표적 투여 단계에서 상이하고, 특히 상기도에의 투여의 경우에 더 높을 수 있는, 면역원성 조성물.

청구항 55

제52항에 있어서,

제53항 또는 제54항에 따라 사용하기 위한 것이고, 렌티바이러스 벡터 입자는 LV::SFL, 특히 NILV::SFL이고, 투여 요법은 전신 투여, 특히 상기도에의 i.m. 프라임 및 부스트 투여, 특히 i.n. 부스트 투여로 구성되는, 면역원성 조성물.

청구항 56

제52항에 있어서,

제53항 또는 제54항에 따라 사용하기 위한 것이고, 렌티바이러스 벡터 입자는 LV::$S_{prefusion}$, 특히 NILV::$S_{prefusion}$, 예컨대 LV::S2P△F(LV::S2deltaF) 또는 NILV::S2P△F(NILV::S2deltaF), 또는 LV::S2P3F 또는 NI LV::S2P3F이고, 투여 요법은 전신 투여, 특히 상기도에의 i.m. 프라임 및 부스트 투여, 특히 i.n. 부스트 투여로 구성되는, 면역원성 조성물.

청구항 57

제52항에 있어서,

대상체의 상기도 및/또는 뇌에서 SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하기 위해 사용하기 위한 것인, 면역원성 조성물.

청구항 58

제52항에 있어서,

B 및 T 세포 반응을 유도함으로써, SARS-CoV-2 Wuhan 균주, SARS-CoV-2 D614G 균주 및 SARS-CoV-2 B1.117 균주의 군으로부터 선택된 SARS-CoV-2를 포함하는 조상 및 SARS-CoV-2 P.1 변종과 같은 새로운(emerging) SARS-CoV-2 변종에 대해 폐 및 뇌의 교차 보호 면역 반응을 유도하기 위해 사용하기 위한 것인, 면역원성 조성물.

청구항 59

제52항에 있어서,

제53항 내지 제58항에 따라 사용하기 위한 것이고, 투여 형태 또는 슈도타이핑된 렌티바이러스 입자는 제46항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 슈도타이핑된 렌티바이러스 입자를 포함하고, 여기서 슈도타이핑된 렌티바이러스 입자는 비통합적인(non-integrative) 것인, 면역원성 조성물.

청구항 60

제52항에 있어서,

SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하기 위해 제53항 또는 제58항에 따라 사용하기 위한 것이고, 여기서 반응은 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포, 특히 폐 CD8+ T 세포 및/또는 IFN-γ 생산 T 세포를 포함하는 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포를 유도하는, 면역원성 조성물.

청구항 61

제52항에 있어서,

SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하기 위해 제53항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따라 사용하기 위한 것이고, 여기서 반응은 이펙터 메모리(T_{em}) 및/또는 상주 메모리(T_{rm}) 표현형을 갖는 T 세포를 포함하는 CD8+ T 세포를 유도하는, 면역원성 조성물.

청구항 62

제52항에 있어서,

제53항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따라 사용하기 위한 것이고, SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 후각 망울로 동원되는, 면역원성 조성물.

청구항 63

제52항에 있어서,

제53항 내지 제62항 중 어느 한 항에 따라 사용하기 위한 것이고, 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 1, 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 및 120로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 면역원성 조성물.

청구항 64

제52항에 있어서,

대상체에서 SARS-CoV-2 감염 관련 염증을 예방하거나 완화하기 위해 제53항 내지 제63항 중 어느 한 항에 따라 사용하기 위한 것인, 면역원성 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 2019년 말 중국 우한에서 출현한 새로운 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)는 매우 전염성이 강하고 전 세계적으로 빠르게 확산되고 있다(Guo 등, 2020). 이전에 출현한 SARS 또는 중동 호흡기 증후군(MERS) 코로나바이러스와 비교할 때 SARS-CoV-2는 전 세계 보건에 전례 없는 위협 및 엄청난 사회 경제적 결과를 초래한다. 따라서, SARS-CoV-2에 대한 효과적인 예방 백신의 개발은 유해한 염증 및 진행성 호흡 부전과 같이, 전염병의 확산을 억제하고 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)의 발병을 약화시키기 위해 절대적으로 필요하다(Amanat 및 Krammer, 2020). 폐가 SARS-CoV-2가 선호하는 기관이지만, SARS-CoV 및 중동 호흡기 증후군(MERS)-CoV의 것(Glass 등, 2004; Li 등, 2016; Netland 등, 2008)과 같은 그의 향신경성(neurotropism)(Glass 등, 2004; Li 등, 2016; Netland 등, 2008)도 보고되어 왔다(Aghagoli 등, 2020; Fotuhi 등, 2020; Hu 등, 2020; Liu 등, 2020; Politi 등, 2020; Roman 등, 2020; von Weyhern 등, 2020; Whittaker 등, 2020). 또한, 신경세포 및 신경아교세포에서 안지오텐신 전환 효소 2(ACE2)의 발현이 기술되어 왔다(Chen 등, 2020; Xu 및 Lazartigues, 2020). 따라서 COVID-19 인간 환자는 두통, 근육통, 후각 상실, 미각 이상, 의식 장애 및 급성 뇌혈관 질환과 같은 증상을 나타낼 수 있다(Bourgonje 등, 2020; Hu 등, 2020; Mao 등, 2020). 바이러스는 신경 전파 또는 혈행 경로를 통해 뇌에 접근할 수 있다(Desforges 등, 2014). COVID-19 사망 환자의 부검 분석 결과, 비인두에 SARS-CoV-2가 존재하고 후각 점막의 신경-점막 경계면을 통해 뇌와 중추신경계(CNS)로 바이러스가 유입되는 것으로 확인되었다(Meinhardt 등, 2020). 따라서 이후에는 호흡기뿐만 아니라 뇌에서의 COVID-19 백신 후보의 보호 특성에 초점을 맞추는 것이 중요하다.

[0002] 코로나바이러스는 외피가 있는 비분절 양성 가닥 RNA 바이러스로, 외피에 고정된 스파이크(S) 당단백질이 특징이다(Walls 등, 2020). SARS-CoV-2 S(S_{CoV-2})는 숙주 세포에서 발현되는 카르복시펩티다아제 안지오텐신 전환 효소 2(ACE2)와 결합하는 $(180kDa)_3$ 동종삼량체 클래스 I 바이러스 융합 단백질이다. S_{CoV-2} 단백질의 단량체는 외부 도메인, 막관통 앵커 도메인 및 짧은 내부 꼬리를 가지고 있다. S_{CoV-2}는 2단계 순차적 단백질 분해 절단에 의해 활성화되어 숙주 세포막과의 융합을 시작한다. 형태 재구성을 유도하는 S_{CoV-2}-ACE2 상호작용에 이어, S_{CoV-2}의 세포외 도메인은, 유비퀴터스 푸린과 연결된(Wang 등, 2020) 바이러스의 병리학적 특징을 결정하는 핵심 요소인 고도로 특이적인 푸린 $682^{RRAR}685$(서열번호 99) 부위에서 먼저 절단된다(Guo 등, 2020; Walls 등, 2020). 생성된 서브유닛은 다음의 것들로 구성되어 있다: (i) ACE2 프로테아제 도메인으로 제한된 원자 접촉이 있는 ACE2 수용체 결합 도메인(RBD)을 포함하고 NAb를 표적으로 하는 주요 B 세포 에피토프를 또한 포함하는 S1(Walls 등, 2020), 및 (ii) 막 융합 요소를 포함하는 S2. S_{CoV-1}과 마찬가지로, S1의 쉐딩(shedding)은 S2에서 두 번째 단백질 분해 절단 부위인 797^{R}, 즉 S2'에 접근할 수 있게 한다(Belouzard 등, 2009). 세포 또는 조직 유형에 따라, 푸린, 트립신, 카텝신 또는 TMPRSS(TransMembrane Protease Serine Protease)-2 또는 -4를 포함한 하나 또는 여러 개의 숙주 프로테아제가 이러한 두 번째 절단 단계에 관여할 수 있다(Coutard 등, 2020). 결과적으로 S의 "융합(fusogenic)" 구조적 변화는, 숙주 세포막과의 융합 반응을 시작하고(Sternberg alc Naujokat, 2020) S2'에 인접한 융합 펩티드(FP)의 노출로 이어지는 S_{CoV-2}의 매우 안정적인 융합 후 형태를 초래한다. 숙주 세포/소낭 막에 FP를 삽입하면 융합 반응이 시작되어 바이러스 RNA가 숙주 세포질로 방출된다(Lai 등, 2017). S_{CoV-2}-ACE2 상호작용이 지금까지 SARS-CoV-2에 의한 숙주 세포 감염에 대해 확인된 유일한 메커니즘이라는 사실 및 RBD가 수많은 구조적 B 세포 에피토프를 포함하고 있다는 사실(Walls 등, 2020)은 이러한 바이러스 외피 당단백질을 중화 항체(nAbs)의 주요 표적으로 지정한다. 호흡기 세포융합 바이러스, HIV, 에볼라 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스 및 라사 바이러스(Bos 등, 2020)를 포함한 여러 다른 바이러스의 외피 당단백질과 마찬가지로, S_{CoV-2}를 조작하여, S1 B 세포 에피토프의 노출을 더 잘 유지하고 면역원 가용성을 개선할 수 있는 융합전 형태

하에서 그의 안정화 및 형태적 역학(conformational dynamics)을 피할 수 있다(McCallum 등, 2020).

[0003] 몇 가지 백신 대안물은 상당한 단점이 있다. 구체적으로: (i) 약독화 또는 불활성화 바이러스 백신 후보는 광범위한 안전성 테스트를 필요로 하고, (ii) S를 암호화하는 핵산은 장기간 보호에 대한 효능이 입증되지 않았고, (iii) 단백질 백신은 아쥬반트의 사용 및 부스팅을 필요로 하고, (iv) 아데노바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터에 대해 이미 존재하는 면역은, 강력한 항-벡터 면역 반응을 생성하여 이는 면역원성을 크게 감소시킨다(Rosenberg 등, 1998; Schirmbeck 등, 2008). 바이러스 벡터 중에서 렌티바이러스 벡터는 통합(ILV) 및 비통합(NILV) 형태로 존재하며, 이들 형태는 백신 관심 대상(vaccinal interest)의 최대 8kb 길이의 이식유전자의 삽입을 허용하고 숙주 세포의 핵으로의 우수한 유전자 전달 가능성을 가지고 있다(Di Nunzio 등, 2012; Hu 등, 2011; Ku 등, 2020; Zennou 등, 2000). 렌티벡터는 면역 세포, 특히 수지상 세포에 대해 생체 내 친화성(tropism)을 나타내고, 비복제성, 비세포 변성이고 및 거의 염증이 없으며, 오래 지속되는 B 및 T 세포 면역을 유도한다(Di Nunzio 등, 2012; Hu 등, 2011; Ku 등, 2020; Zennou 등, 2000). 인간 개체군이 거의 노출되지 않은 수포성 구내염 바이러스의 표면 당단백질로 둘러싸이는 유사 유형인 LV는 아데노바이러스 벡터와 달리 인간에서 특정 기존 면역의 표적이 아니다(Rosenberg 등, 1998; Schirmbeck 등, 2008). 또한, 인간에 대한 LV의 안전성은 I/II상 인간 면역결핍 바이러스(HIV)-1 백신 시험(2011-006260-52 EN)에서 확립되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 조성물 및 방법에 대한 필요성이 존재한다. 본 개시는 이러한 요구 및 기타 요구를 충족한다.

과제의 해결 수단

[0005] COVID-19를 예방하거나 그 중증도를 감소시킬 수 있는 백신 후보를 개발하기 위해, 하기의 것들을 암호화하는 LV를 생성하였다: (i) S의 전장의 막 고정 형태(LV::S_{FL} / LV::SFL), (ii) 막횡단 및 내부 꼬리 도메인이 없는 S1-S2 엑토-도메인(LV::S1-S2), (iii) S1 단독(LV::S1), (iv) 푸린 부위를 포함하는 서열이 결실되고 잔기 $K^{986}P$ 및 $V^{987}P$에서 치환되어 S2(2P 돌연변이)에 연속적인 프롤린 잔기를 도입하여 안정화된(2P) 및 융합전(△F) 형태의 단백질을 제공하는 돌연변이된 S(LV::$S_{\triangle F2P}$). 또한, 하기의 것들을 암호화하는 LV를 포함하는 추가의 백신 후보를 생성하였다: (i) 변이체 B1.351(소위 남아프리카 또는 β 변이체)의 스파이크 단백질, (ii) 변이체 B1.1.7(소위 UK 또는 알파 변이체)의 스파이크 단백질, (iii) 잔기 $K^{986}P$ 및 $V^{987}P$에서 치환된 변이체 B1.351의 스파이크 단백질, (iv) D614G 치환과 조합된 S의 전장 막 고정 형태(LV::S_{FL}-D614G), 및 (v) 변이체 P.1(소위 Manaus 또는 감마 변이체)의 스파이크 단백질. 특히 실시예에서 제시된 데이터는 벡터의 통합 또는 비통합 버전의 LV::SFL 및 LV::$S_{\triangle F2P}$가 (i) SARS-CoV-2 환자 코호트에서 발견되는 것과 유사한 중화 활성을 갖는 COVID-19의 병인체(etiologic agent)인 SARS-CoV-2의 스파이크 당단백질(S)에 특이적인 중화 항체를 유도하고, (ii) 스파이크-특이적 CD8+ T 세포를 유도하였다는 것을 확인시켜준다. 또한, SARS-CoV-2 복제에 매우 취약한 골든 햄스터를 사용하여, SARS-CoV-2 임상 분리주의 복제에 대한 LV::SFL 또는 LV::$S_{\triangle F2P}$ 면역의 강력한 예방 효과가 입증되었다. 아데노바이러스 벡터 혈청형 5(Ad5)에 의해 호흡기에서 인간 ACE2(hACE2)의 발현이 유도된 마우스 모델에서도 유사한 결과가 얻어졌다. 게다가, 뇌를 포함하여 SARS-CoV-2 복제에 대한 전례 없는 허용 가능성을 보여주는 전임상 모델로 생성된 형질전환(transgenic) 마우스에서, 본 발명자들은 LV::$S_{\triangle F2P}$와 같은 SARS-CoV-2 스파이크 당단백질의 융합전 형태를 암호화하는 LV는 SARS-CoV-2에 대하여 호흡기 및 CNS의 실질적인 보호를 유도한다는 것을 입증할 수 있었다. 예기치 않게, 생성된 형질전환 마우스는 하기 제공되고 실험예에 예시된 정의에 따라 스파이크 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 개발된 LV가 CNS를 보호하는 능력을 다룰 수 있게 하였다. 또한, 본 발명자들은 SARS-CoV-2의 스파이크 당단백질의 융합전 형태를 암호화하는 LV의 단일 비강내 투여가 호흡기의 실질적인 보호를 유도하고 감수성 햄스터 모델에서 폐 염증을 완전히 방지한다는 것을 입증했다. 또한 중요하게도, LV::S_{FL} 또는 LV::$S_{\triangle F2P}$를 사용한 상기도 점막 부스트/표적 면역화는 생성된 형질전환 마우스로 구성된 엄격한 전임상 모델에서 보호 효능에 중요한 역할을 했다. 제시된 바이러스학적, 면역학적 및 조직병리학적 데이터는 다음을 입증한다: (i) SARS-CoV-2에 대한 LV 기반 백신 접종 전략의 현저한 예방 효과, (ii) LV 기반 면역이 코로나바이러스에 대한 백신 후보를 개발하기 위한 유망한 전략을 나타낸다는 사실, 및 (iii) 점막 면역화는 활발한 보호 폐 면역 및 보호 CNS 면역을 가능하게 한다. 감염된 숙주의 여러 기관에

대해 향성(tropism)을 나타내는 SARS-CoV-2의 특정 맥락에서, 숙주 세포를 표적하는데 필수적인 렌티바이러스 서열을 포함하고 예를 들어 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질 또는 B 에피토프 및 T 에피토프를 포함하는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 이식유전자의 발현을 가능하게 하는 모든 형태의 렌티바이러스 벡터는 이식유전자 항원에 대한 면역 반응을 유도 및/또는 활성화하는 능력을 보여주었다. 본 발명자들은 특히 숙주의 면역계에의 에피토프, 특히 B-에피토프의 효과적인 제시를 가능하게 하는 S 항원(야생형이든 또는 본원에 개시된 바와 같은 돌연변이이든)의 형태를 유지하거나 지지하는 렌티바이러스 벡터의 능력을 입증했다. 또한, 본원에 개시된 실험 데이터는 숙주의 상기도에 투여하는 단계를 포함하는 투여 경로가 바이러스에 의해 표적화된 몇몇 조직 또는 기관에서 면역 반응을 개선할 수 있음을 보여준다. 이러한 결과는 놀랍고 예상치 못한 것이다.

[0006] 또한, 실시예의 데이터는 다음을 입증한다: (i) 전신 수준에서 NILV::$S_{CoV-2\ Wuhan}$에 의해 유도된 강력한 CD8+ T-세포 반응, (ii) 여러 S_{CoV-2} 에피토프에 특이적인 IFN-g 생성 폐 CD8+ T 세포의 주목할만한 비율, (iii) 이펙터 메모리(Tem) 및 상주 메모리(Trm) 표현형을 갖는 폐 CD8+ T 세포의 높은 비율, (iv) 백신을 접종하고 SARS-CoV-2 우한 또는 SARS-CoV-2 P.1 변종으로 공격접종한 마우스에서 감지할 수 있는, 후각 망울에의 CD8+ T 세포의 동원. 놀랍게도, $S_{CoV-2\ Wuhan}$ 서열에서 확인된 모든 뮤린 및 인간 CD8+ T 세포 에피토프는 돌연변이된$S_{CoV-2\ Manaus\ P.1}$에서 보존된다. 이러한 관찰은 현저한 B 및 T 세포 반응을 유도함으로써 조상 및 신종 SARS-CoV-2 변종에 대한 폐와 뇌의 완전한 보호를 유도하는데 있어서의 NILV의 강력한 잠재력을 나타낸다. NAb의 표적인 B 세포 에피토프와 달리, 지금까지 확인된 T 세포 에피토프는 새로운 변종의 S_{CoV-2}에 축적된 돌연변이에 의해 영향을 받지 않았다. 이러한 결과는 놀랍고 예상치 못한 것이다.

[0007] 실시예의 데이터는 다음을 추가로 입증한다: (i) LV::$S_{CoV-2\ B1.1.7}$로 면역화된 마우스의 혈청은 $S_{CoV-2\ Wuhan}$ 및 LV::S $S_{CoV-2\ B1.1.7}$를 포함하는 슈도 바이러스를 높은 EC50에서 중화하지만, $S_{CoV-2\ B1.351}$ 및 LV::S $S_{CoV-2\ P.1}$를 포함하는 슈도 바이러스를 빈약하게 중화했고,

[0008] (ii) LV::S $S_{CoV-2\ P.1}$로 면역화된 마우스의 혈청은 $S_{CoV-2\ P.1}$ 및 LV:: $S_{CoV-2\ B1.351}$를 포함하는 슈도 바이러스를 높은 EC50에서 중화하지만, $S_{CoV-2\ Wuhan}$ 및 LV:: $S_{CoV-2\ B1.1.7}$를 포함하는 슈도 바이러스를 빈약하게 중화했고,

[0009] (iii) LV:: $S_{CoV-2\ B1.351}$로 면역화된 마우스의 혈청은 $S_{CoV-2\ P.1}$ 및 LV:: $S_{CoV-2\ B1.351}$ 를 포함하는 슈도 바이러스뿐만 아니라 $S_{CoV-2\ Wuhan}$ 및 LV:: $S_{CoV-2\ B1.1.7}$를 포함하는 슈도 바이러스를 높은 EC50에서 중화했다.

[0010] 이러한 결과는 B1.351(남아프리카 또는 β) 변종의 스파이크 서열을 중화 항체 측면에서 가장 교차 반응성인 면역원으로 지정한다.

[0011] 또한, 데이터는 LV와 관련하여 K986P - V987P 치환(2P)에 의한 스파이크 안정화가 (교차) 중화 항체 활성을 상당히 향상시킨다는 것을 보여주었다.

[0012] 종합하면 데이터는 놀랍고 예상외로, 하나의 특히 효과적인 항원은 2P를 갖는 B1.351(남아프리카 또는 β) 변이체 유래의 전장 스파이크라는 것을 보여준다.

[0013] 따라서, 제1 측면에서 본 발명은 대상체에서 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 대상체의 상기도에 SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 작용제(agent)를 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서 SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 작용제는 SARS-CoV-2 스파이크(S) 당단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타입 LV 벡터 입자이다. 몇몇 구현예에서 작용제는 에어로졸 흡입에 의해 투여된다. 몇몇 구현예에서 작용제는 비강 점적에 의해 투여된다. 몇몇 구현예에서 작용제는 비강 흡입에 의해 투여된다. 몇몇 구현예에서 치료 과정은 상기도에의 단일 투여로 구성된다. 몇몇 구현예에서 치료 과정은 기도 외부에 적어도 1회 프라이밍 투여한 후 상기도에 적어도 1회 부스팅 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 구현예에서 보호 면역 반응은 대상체에서 SARS-CoV-2 중화 항체의 생성을 포함한다. 몇몇 구현예에서 중화 항체는 IgG 항체를 포함한다. 몇몇 구현예에서 중화 항체는 IgA 항체를 포함한다. 몇몇 구현예에서 보호 면역 반응은 대상체에서 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포의 생성을 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 CD4+ 및 CD8+ T 세포 모두를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 폐 CD8+ T 세포를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 IFN-γ 생산 T-세포를 포함한다. 몇몇 구현예에서 CD8+ T 세포는 이펙터 메모리(Tem) 및/또는 상주 메모리(Trm) 표현형을 갖는 T 세포를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 후각 망울로 동원된다. 몇몇 구현예에서 보호 면역 반응은 대상체에서 SARS-CoV-2 감염 관련

염증이 발생할 가능성을 감소시킨다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 1과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 2와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열로부터 발현된다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 단편은 펩티드 61-75(NVTWFHAIHVSGTNG(서열번호 15)), 펩티드 536-550(NKCVNFNFNGLTGTG(서열번호 16)) 및 펩티드 576-590(VRDPQTLEILDITPC(서열번호 17))로부터 선택된 펩티드를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 유도체 또는 이의 단편은 서열번호 1에 대한 아미노산 변형을 포함하며, 상기 변형은 (i) $986^{K\rightarrow P}$ 및 $987^{V\rightarrow P}$, (ii) 681^{PRRARS}686(서열번호 22) → 681^{PGSAGS}686(서열번호 23), 및 (iii) $986^{K\rightarrow}$P, 987V$^{\rightarrow P}$, 및 $675^{QTQTNSPRRAR}$685(서열번호 24) 결실로부터 선택된다. 몇몇 구현예에서, 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 1, 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 및 120로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0014] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 1을 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 1로 구성된다.

[0015] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 5를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 5로 구성된다.

[0016] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 8을 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 8로 구성된다.

[0017] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 11을 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 11로 구성된다.

[0018] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 14를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 14로 구성된다.

[0019] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 108을 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 108로 구성된다.

[0020] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 111을 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 111로 구성된다.

[0021] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 114를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 114로 구성된다.

[0022] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 117을 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 117로 구성된다.

[0023] 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 120을 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 120으로 구성된다.

[0024] 몇몇 구현예에서, 투여된 LV 벡터 입자는 통합적(ILV)이다. 몇몇 구현예에서, 투여된 렌티바이러스 벡터 입자는 결손 인테그라제 단백질(NILV)과 비통합적이다. 몇몇 구현예에서, 투여된 NILV는 인테그라제 코딩 서열에서 D64V 돌연변이를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 투여된 LV 벡터 입자는 수포성 구내염 바이러스 외피 당단백질(VSV-G)로 슈도타이핑된다. 몇몇 구현예에서, LV 벡터 입자는 LV 벡터 입자 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 백신 제제로서 투여된다.

[0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 LV 벡터 입자를 대상체의 상기도에 투여하기 위한 제형(dosage form)에 관한 것이다. 몇몇 구현예에서 제형은 에어로졸 흡입에 의한 투여를 위한 것이다. 몇몇 구현예에서 제형은 비강 점적에 의한 투여를 위한 것이다. 몇몇 구현예에서 제형은 비강 흡입에 의한 투여를 위한 것이다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 1과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 2와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열로부터 발현된다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 단편은 펩티드 61-75(NVTWFHAIHVSGTNG(서열번호 15)), 펩티드 536-550(NKCVNFNFNGLTGTG(서열번호 16)) 및 펩티드 576-590(VRDPQTLEILDITPC(서열번호 17))로부터 선택된 펩티드를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 유도체 또는 이의 단편은 서열번호 1에 대한 아미노산 변형을 포함하며, 상기 변형은 (i) $986^{K\rightarrow P}$

및 $987^{V\rightarrow P}$, (ii) $681^{PRRARS}686$(서열번호 22) → $681^{PGSAGS}686$(서열번호 23), 및 (iii) $986^{K\rightarrow}P$, $987V^{\rightarrow P}$, 및 $675^{QTQTNSPRRAR}685$(서열번호 24) 결실로부터 선택된다. S 단백질의 추가 유도체 및 단편은 본 발명의 다양한 측면과 함께 아래에 개시되어 있다.

[0026] 몇몇 구현예에서, 투여된 LV 벡터 입자는 통합적(ILV)이다. 몇몇 구현예에서, 투여된 LV 벡터 입자는 비통합적이다(NILV). 몇몇 구현예에서, NILV 입자는 인테그라제 암호화 서열에서 D64V 돌연변이를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 수포성 구내염 바이러스 외피 당단백질(VSV-G)로 슈도타이핑된다.

[0027] 또 다른 측면에서, 키트가 제공된다. 키트는 본원에 개시된 방법을 실행하는데 사용하기에 적합할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 키트는 본 개시에 따른 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 LV 벡터 입자를 대상체의 상기도에 투여하기 위한 제형을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 투여용 어플리케이터(applicator)는 에어로졸 흡입용 어플리케이터이다. 몇몇 구현예에서, 대상체의 상기도에 투여하기 위한 어플리케이터는 비강 점적을 위한 어플리케이터이다. 몇몇 구현예에서, 대상체의 상기도에 투여하기 위한 어플리케이터는 비강 흡입용 어플리케이터이다.

[0028] 또한 SARS-CoV-2 Spike(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 신규하고 자명하지 않은 슈도타이핑된 LV 벡터 입자가 제공된다. 몇몇 구현예에서, 슈도타이핑된 LV 벡터 입자는 대상체의 상기도에 투여된다. 몇몇 구현예에서, 슈도타이핑된 LV 벡터 입자는 대상체의 상기도에 투여 후 SARS-CoV-2 감염 관련 염증이 발생할 가능성을 감소시키는 보호 면역 반응을 유도한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 1과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 2와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열로부터 발현된다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 단편은 펩티드 61-75(NVTWFHAIHVSGTNG(서열번호 15)), 펩티드 536-550(NKCVNFNFNGLTGTG(서열번호 16)) 및 펩티드 576-590(VRDPQTLEILDITPC(서열번호 17))로부터 선택된 펩티드를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 유도체 또는 이의 단편은 서열번호 1에 대한 아미노산 변형을 포함하며, 상기 변형은 (i) $986^{K\rightarrow P}$ 및 $987^{V\rightarrow P}$, (ii) $681^{PRRARS}686$(서열번호 22) → $681^{PGSAGS}686$(서열번호 23), 및 (iii) $986^{K\rightarrow}P$, $987V^{\rightarrow P}$, 및 $675^{QTQTNSPRRAR}685$(서열번호 24) 결실로부터 선택된다. 몇몇 구현예에서 LV 벡터 입자는 통합적(ILV)이다. 몇몇 구현예에서 렌티바이러스 벡터 입자는 비통합적이다(NILV). 몇몇 구현예에서 NILV 입자는 인테그라제 암호화 서열에서 D64V 돌연변이를 포함한다. 몇몇 구현예에서 LV 벡터 입자는 수포성 구내염 바이러스 외피 당단백질(VSV-G)로 슈도타이핑된다. 몇몇 구현예에서, 슈도타이핑된 LV 벡터 입자는 하기의 것들로부터 선택된 벡터에 의해 암호화되는 스파이크 단백질, 또는 이의 단편 또는 유도체와 동일한 아미노산 서열을 갖는 스파이크 당단백질, 또는 이의 단편 또는 유도체를 암호화한다:

[0029] pFlap-ieCMV-S2P△F-WPREm(pFlap-ieCMV-S2PdeltaF-WPREm이라고도 함)(CNCM I-5537), pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm(CNCM I-5538), pFlap-ieCMV-S2P-WPREm(CNCM I-5539), pFlap-ieCMV-SFL-WPREm(CNCM I-5540), pFlap-ieCMV-S-B1.1.7-WPREm(CNCM I-5708), pFlap-ieCMV-S-B351-WPREm(CNCM I-5709), pFlap-ieCMV-S-B351-2P-WPREm(CNCM I-5710), pFlap-ieCMV-SFL-D614G-WPREm(CNCM I-5711), 및 pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm(CNCM I-5712).

[0030] 또한 하기의 것들로부터 선택된 벡터가 제공된다: pFlap-ieCMV-S2P△F-WPREm(pFlap-ieCMV-S2PdeltaF-WPREm이라고도 함)(CNCM I-5537), pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm(CNCM I-5538), pFlap-ieCMV-S2P-WPREm(CNCM I-5539), pFlap-ieCMV-SFL-WPREm(CNCM I-5540), pFlap-ieCMV-S-B1.1.7-WPREm(CNCM I-5708), pFlap-ieCMV-S-B351-WPREm(CNCM I-5709), pFlap-ieCMV-S-B351-2P-WPREm(CNCM I-5710), pFlap-ieCMV-SFL-D614G-WPREm(CNCM I-5711), 및 pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm(CNCM I-5712).

[0031] 또한 하기의 것들로부터 선택된 벡터를 포함하는 숙주세포가 제공된다: pFlap-ieCMV-S2P△F-WPREm(CNCM I-5537), pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm(CNCM I-5538), pFlap-ieCMV-S2P-WPREm(CNCM I-5539), pFlap-ieCMV-SFL-WPREm(CNCM I-5540), pFlap-ieCMV-S-B1.1.7-WPREm(CNCM I-5708), pFlap-ieCMV-S-B351-WPREm(CNCM I-5709), pFlap-ieCMV-S-B351-2P-WPREm(CNCM I-5710), pFlap-ieCMV-SFL-D614G-WPREm(CNCM I-5711), pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm(CNCM I-5712). 몇몇 구현예에서 벡터는 숙주 세포 게놈에 안정적으로 통합되는 반면, 다른 구현예에서는 그렇지 않다.

[0032] 또한 SARS-CoV-2 스파이크(S) 당단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 LV 벡터 입자가 제공되고, 여기사의 슈도타이핑된 LV 벡터 입자는 하기의 것들로부터 선택된 벡터로 숙주 세포를 공동-형질감염하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다: pFlap-ieCMV-S2P△F-WPREm(CNCM I-5537), pFlap-ieCMV-S2P3F-

WPREm(CNCM I-5538), pFlap-ieCMV-S2P-WPREm(CNCM I-5539), pFlap-ieCMV-SFL-WPREm(CNCM I-5540), pFlap-ieCMV-S-B1.1.7-WPREm(CNCM I-5708), pFlap-ieCMV-S-B351-WPREm(CNCM I-5709), pFlap-ieCMV-S-B351-2P-WPREm(CNCM I-5710), pFlap-ieCMV-SFL-D614G-WPREm(CNCM I-5711), 및 pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm(CNCM I-5712).

도면의 간단한 설명

[0033] **도면은 컬러 도면으로 제출된다.**

도 1. LV에 의한 항-S_{CoV-2} Ab 반응의 유도. (A) 마우스에 주입된 LV에 의해 암호화된 3가지 형태의 S_{CoV-2} 단백질(S_{FL}, S1-S2 및 S1)의 개략도. RBD, S1/S2 및 S2' 절단 부위, 융합 펩티드(FP), 막관통(TM) 및 짧은 내부 꼬리(T)가 표시되어 있다. **(B)** LV 면역화 후 항-S_{CoV-2} Ab 반응의 역학. C57BL/6 마우스(n = 4/그룹)에게 음성 대조군으로서 LV::GFP, LV::S1, LV::S1-S2 또는 LV::S_{FL}를 1 x 10^7 TU로 복강내 주사했다. 면역화 후 2, 3, 4 및 6주에 혈청을 수집하였다. 항-SCoV-2 IgG 반응을 ELISA로 평가하고 평균 종점 희석 역가로 표현했다. **(C)** LV::SFL 면역화에 의해 유도된 항-S_{CoV-2} Ab의 중화 능력. 50% 유효 농도(EC50) 중화 역가를 측정하기 위해 혈청 중화 분석에서 마우스 혈청을 평가하였다. **(D)** 다양한 실험 그룹에서 Ab 역가와 중화 활성 사이의 상관관계. 통계적 유의성은 양방향 Spearman 순위 상관 검정에 의해 결정되었다. NS: 유의하지 않음. **(E)** 면역화후 후 3주 또는 4주에 채취한 마우스 혈청과 프랑스, Ile de, Crepy-en-Valois에 거주하는 경미한 증상이 있는 코호트 사이의 1:40 희석에서 일대일 비교. 이 환자들은 치료를 받지 않고 COVID-19에서 회복되었다. 결과는 루시페라제 활성 억제의 평균 ± SEM 백분율로 표시된다.

도 2. LV::S_{FL}에 의한 T-세포 반응의 유도. C57BL/6 마우스(n = 3)에게 1 x 10^7 TU의 LV::S_{FL} 또는 음성 대조군 LV를 복강내 주사했다. **(A)** 면역화 2주 후에 수집된 비장 세포는 전체 S_{CoV-2}(1-1273 a.a.)에 걸쳐 있고 10 a.a. 잔기만큼 서로 겹치는 15-mer 펩티드의 16개의 개별 풀을 사용하여 IFN-γ ELISPOT에 적용되었다. SFU = 스팟 형성 세포. **(B)** 3마리의 LV::S_{FL}-또는 Ctrl LV-면역 마우스로부터 풀링된 비장 세포에 적용된 ELISPOT에 의한 16개의 양성 펩티드 풀의 디콘볼루션. **(C)** 면역우성 에피토프를 포함하는 개별 펩티드로 자극한 후 CD4+ 또는 CD8+ T 비장세포의 세포내 IFN-γ 대 IL-2 염색.

도 3. 호흡기에서 hACE2를 발현하는 뮤린 모델 설정. (A) 형질도입 2일 후, Ad5::hACE2로 형질도입된 HEK293 T 세포에서 RT-PCR에 의한 hACE2 발현의 검출. NT: 형질도입되지 않음. **(B)** C57BL/6 마우스(n = 2/그룹)에게 Ad5::hACE2 또는 빈 Ad5의 비강내 점적 후 4일에 회수된 폐 세포 추출물에서 웨스턴 블롯에 의한 hACE2 단백질 검출. **(C)** CD45+ 조혈 세포 또는 EpCam+ 상피 세포에서 유세포 분석법으로 평가한 것으로, C57BL/6 마우스에게 Ad5::GFP 또는 PBS의 비강내 점적 후 4일째에 제조한 폐 세포에서의 GFP 발현. **(D)** Ad5::hACE2의 2.5 x10^9 IGU, 대조군 빈 Ad5 또는 PBS로 전처리한 후 4일 후 1 x10^5 $TCID_{50}$의 SARS-CoV-2로 비강내 접종한 마우스의 폐 바이러스 부하. 한 그룹에서, Ad5::hACE2-전처리된 마우스는 바이러스 복제가 없는 상태에서 입력 바이러스 RNA를 측정하기 위해 동량의 열 사멸(HK) 바이러스로 접종하였다. 2, 4 또는 7 dpi에서 폐 균질물에서 qRT-PCR에 의한 바이러스 부하 정량화. 빨간색 선은 검출 한계를 나타낸다. **(E)** 다양한 투여량의 Ad5::hACE2로 전처리한 후 4일째에 측정한 폐 내 CD45+ 세포의 백분율. **(F)** 다양한 용량의 Ad5::hACE2로 전처리한 후 4일 후 SARS-CoV-2의 1 x10^5 $TCID_{50}$으로 접종한 마우스에서 폐 바이러스 부하. 바이러스 부하은 3dpi에서 측정하였다.

도 4. 마우스에서 SARS-CoV-2에 대한 LV::S_{FL}을 사용한 전신 면역화의 보호 가능성. (A) LV의 단일 복강내 주사 후 Ad5::hACE2 전처리 및 비강내 SARS-CoV-2 공격접종에 의한 백신 접종 일정. **(B)** 백신 접종되지 않은 마우스(PBS), LV::S_{FL}- 또는 샴(sham)-백신 접종 마우스의 폐 바이러스 부하, 3dpi. 바이러스 부하의 차이의 통계적 유의성은 양측 독립표본 t 검정(two tailed unpaired)로 평가되었다. * = p<0.0139.

도 5. LV::S_{FL}을 사용한 비강 내 부스트는 마우스에서 SARS-CoV-2에 대한 강력한 보호를 제공한다. (A) LV 기반 프라임 부스트 전략 후 Ad5::hACE2 전처리 및 SARS-CoV-2 공격접종의 일정. **(B)** 0주째에 복강내 프라이밍되고 3주째에 복강내 또는 비강내 부스트된 C57BL/6 마우스의 혈청에서 ELISA에 의해 정량화된 항-S_{CoV-2} IgG의 역가(왼쪽). 역가는 부스트(3주째) 및 공격접종(4주째) 전에 평균 종료점 희석으로 결정되었다. *** p <0.001, **** p <0.0001; 양방향 ANOVA에 이어 Sidak의 다중 비교 검정. NS, 유의적이지 않음. EC50으로 표시된 이들 혈청의 중

화 능력(오른쪽). **(C)**. LV::S_{FL}로 프라이밍(복강내) 및 부스트(복강내 또는 비강내)된 마우스에서 3dpi에서의 폐 바이러스 부하. 샴 백신 접종은 빈(empty) LV를 받았다. 빨간색 선은 검출 한계를 나타낸다. 바이러스 부하의 차이의 통계적 유의성은 양측 독립표본 t 검정으로 평가되었다. * = p<0.0139, *** = p<0.0088. **(D)** 코팅을 위해 Foldon-trimerized S_{CoV-2}를 사용하여 ELISA에 의해 정화된 폐 균질액에서 측정된 항-S_{CoV-2} IgG 및 IgA Ab의 역가. **(E)** 1/5 희석의 경우에 측정된 정화된 폐 균질물의 중화 활성. 차이의 통계적 유의성은 Mann-Whitney U 검정에 의해 평가되었다(*= p<0.0159).

도 6. LV::S_{FL} 백신접종은 마우스에서 SARS-Co-2 매개 폐 염증을 감소시킨다. (A) 뚜렷한 폐 선천성 면역 세포 하위 집합을 식별하고 정량화하기 위한 유세포 분석 전략. 폐 조혈 CD45+ 세포는 표면 마커 또는 표면 마커의 조합에 특이적인 항체를 사용하여 분석하여 선천성 면역 세포 집단을 3가지 고유한 경로와 순차적 게이팅을 통해 특성 규명할 수 있었다. 세포 집단은 회색으로 강조 표시되어 있다. **(B)** PBS만 받은 비감염(NI) 대조군과 비교하여 다양한 프라임-부스트 요법에 따라 샴 백신 접종 또는 LV::S_{FL}로 백신 접종된 마우스에서 3dpi에서 각 선천성 면역 하위 집합 대 총 폐 CD45+ 세포의 백분율. 모든 마우스는 SARS-CoV-2 접종 4일 전에 Ad5::hACE-2로 전처리되었다. **(C)** 3 dpi에서 다양한 프라임-부스트 요법에 따라 샴 백신접종 또는 LV::S_{FL}로 백신접종된 마우스에서 사이토카인 및 케모카인 mRNA 발현의 상대적 $\log_2$ 배수 변화. 데이터는 PBS-처리된 공격접종되지 않은 대조군에 대해 정규화되었다. 통계적 유의성은 양측 독립표본 t 검정에 의해 평가되었다. * = p<0.05, ** = p<0.01, *** = p<0.001 및 **** = p<0.0001.

도 7. LV::S_{FL}을 사용한 비강내 백신 접종은 골든 햄스터에서 SARS-CoV-2에 대한 강력한 보호를 제공한다. (A) 햄스터의 LV::S_{FL} 프라임-부스트/표적 면역 요법 및 SARS-CoV-2 공격접종의 일정. 샴 백신 접종은 빈 LV를 받았다. **(B)** LV 면역화 후 항-S_{CoV-2} Ab 반응의 역학. 혈청은 프라임 주사 후 3주, 5주(전-부스트) 및 6주(후-부스트)에 샴 또는 LV 백신접종 햄스터로부터 수집되었다. 항-S_{CoV-2} IgG 반응은 ELISA로 평가하고 평균 종점 희석 역가로 표시했다. **(C)** 무증상(AS), 소수 증상(PS), 증상이 있는 COVID-19 사례(S) 또는 입원(H) 인간의 코호트의 혈청과 비교하여, 부스트 후 햄스터의 혈청에서 확인된 후 부스트/표적 EC50 중화 역가. **(D)** 다양한 요법으로 샴 또는 LV::S_{FL} 백신접종한 햄스터의 체중 추적. 명확성을 더하기 위해, 4dpi에 도달하는 개체만이 도시되어 있다. 2dpi에서 희생된 것들은 0에서 2dpi 사이의 동일한 그룹의 상대(counterpart)와 동일한 평균 체중을 가졌다. **(E)** LV::S_{FL} 백신 접종 햄스터에서 SARS-CoV-2로서 2dpi 또는 4dpi에서 폐 바이러스 부하. 바이러스 부하의 차이의 통계적 유의성은 양측 독립표본 t 검정에 의해 평가되었다. * = p<0.0402, **** = p<0.0001. 도 S4C도 참조한다. **(F)** 전체 폐 균질액에서 qRT-PCR에 의해 4 dpi에서 측정하고 무처리 대조군에 정규화한 바와 같이, LV::S_{FL}-백신접종 개체 및 보호된 햄스터 대 보호되지 않은 샴-백신접종 개체에서의 사이토카인 및 케모카인 발현의 상대적 $\log_2$ 배수 변화. 사이토카인 및 케모카인 수준의 차이의 통계적 유의성은 일원 ANOVA에 의해 평가되었다. * = p<0.05, ** = p<0.01.

도 8. LV::S_{FL} 백신접종은 골든 햄스터에서 SARS-Co-2-매개 조직병리를 감소시킨다. 동물은 도 6에 도시된 것들이다. **(A)** 다양한 프라임-부스트 요법에 따라 샴 백신접종 또는 LV::S_{FL}로 백신접종된 마우스에서 사이토카인 및 케모카인 mRNA 발현의 $\log_2$ 배수 변화의 측정. 각 작제물(construct) 및 요법에 대해 동일한 출현 순서가 각 측정에 적용된다. **(B)** 2dpi 및 4dpi에 대하여 확인된 조직학적 분석 HE&S 폐. 최초 배율: x10, 눈금 막대: 100㎛. Br: 기관지 또는 세기관지. Bv: 혈관. 화살표: 단핵 염증 세포 침윤. 별표: 호흡기 상피의 퇴행성 변화. **(C)** 각각의 정의된 매개변수에 대해 조직학적 점수의 평균을 요약하고 2 또는 4dpi에서 동일한 그룹의 개체에 대해 측정된 히트맵.

도 9. 골든 햄스터에 대한 전신 프라임 및 비강내 부스트 요법에서 NILV::S_{FL}의 보호 효능. (A) 햄스터에서 NILV::S_{FL} 프라임-부스트/표적 면역 요법 및 SARS-CoV-2 공격접종의 일정. **(B)** 단일(근육내) 주사 또는 NILV::S_{FL}로 프라임(근육내) - 부스트(비강내) 면역화 후 혈청 항-S_{CoV-2} IgG 반응의 프로파일. 항-SCoV-2 IgG 반응은 평균 종점 희석 역가로 표시되었다. **(C)** 대조군 또는 NILV::S_{FL} 백신접종 햄스터에서 SARS-CoV-2로서 4dpi에서 폐 바이러스 부하. 바이러스 부하의 차이의 통계적 유의성은 양측 독립표본 t 검정에 의해 평가되었다. ** = p <0.01. **(D)** 햄스터의 혈청에서 측정된, 부스트 후/표적 EC50 중화 역가. **(E)** 폐 조직학적 분석은 H&E에 의

해 수행되었다. 각 매개변수에 대해 조직학적 점수를 요약하고 4dpi에서 다양한 그룹의 개체에 대해 측정된 히트맵. **(F, G)** 4 dpi에서 NILV::S_{FL} 근육내 - NILV::S_{FL} 비강내**(F)** 또는 샴 근육내 - 샴 비강내 **(G)** 햄스터의 대표적인 전체 폐 단면.

도 10. SFL, S1-S2 또는 S1 항원을 암호화하는 LV의 생성에 사용되는 플라스미드의 맵.

도 11. LV에 의해 암호화된 S_{FL} 및 S△F2P의 개략도. RBD, S1/S2 및 S2' 절단 부위, 융합 펩티드(FP), 막횡단 도메인(TM) 및 짧은 내부 꼬리(T), RRAR(서열번호 99) 푸린 절단 부위를 포함하는 $675^{QTQTNSPRRAR}685$(서열번호 24) 서열, 및 $K^{986}P$ 및 $V^{987}P$ 연속 치환이 표시되어 있다.

도 12. 단일 비강내 LV::S△F2P 주사는 SARS-CoV-2로부터 골든 햄스터를 완전히 보호한다. (A) 햄스터에서 LV::S△F2P 프라임-부스트 백신접종 요법 및 SARS-CoV-2 공격접종의 일정. **(B)** ELISA에 의해 측정된, 평균 종점 희석 역가로 표현된 혈청 항-S_{CoV-2} IgG 반응. **(C)** LV::S△F2P-면역화 햄스터의 혈청 및 폐 균질물에서 측정된 EC50 중화 역가로 표시되는 항-S_{CoV-2} Ab의 중화 능력. **(D)** 4dpi에서 LV::S△F2P- 또는 샴-백신접종 햄스터에서 체중 감소의 백분율. **(E)** 4 dpi에서 총 E 또는 Esg qRT-PCR로 정량화된 폐 바이러스 부하. 차이의 통계적 유의성은 양측 독립표본 t 검정에 의해 평가되었다. * = p<0.0402, **** = p<0.0001. 빨간색 선은 각 분석의 검출 한계를 나타낸다.

도 13. LV::S△F2P 백신접종 햄스터에서 감염 유발 폐 염증이 크게 감소했다. (A) 총 폐 균질액에서 추출한 RNA를 사용하여 4dpi에서 분석하고 무처리 대조군의 샘플에 정규화된 것으로, S△F2P- 또는 샴-백신접종 개체에서 염증 관련 매개체의 발현의 상대적인 $\log_2$ 배수 변화를 요약한 히트맵. 그룹당 6마리의 개별 햄스터가 히트맵에 표시되어 있다. **(B)** 4dpi에서 연구된 폐 조직학적 H&E 분석,

도 14. SARS-CoV-2 복제에 대한 K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 마우스의 폐와 뇌의 큰 허용성. (A) 게놈당 hACE2 유전자 카피 수를 측정하기 위해 qPCR에 의해 수행된, 15마리의 N1 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 대표적인 유전형 분석 결과. **(B)** 5-7주령에서 0.3 x10^5 $TCID_{50}$으로 비강내 접종된 동일한 마우스의 표현형, 및 통상적인 E-특이적 qRT-PCR에 의해 3dpi에서 다양한 기관의 바이러스 부하 측정. **(C)** K18-hACE2^{IP-THV} 및 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 형질전환 마우스의 다양한 장기의 SARS-CoV-2 복제에 대한 비교 허용성(통상적인 E-특이적 또는 하위 게놈 Esg-특이적 qRT-PCR에 의해 3dpi에서 측정됨). 빨간색 선은 qRT-PCR 검출 한계를 나타낸다. 차이의 통계적 유의성은 Mann-Whitney 검정에 의해 평가되었다(*= p < 0.01, **= p < 0.00). **(D)** B6.K18-hACE2^{IP-THV} 및 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 형질전환 마우스의 폐 및 뇌에서 hACE-2 mRNA의 비교 정량. **(E)** 3dpi에서 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 및 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 형질전환 마우스의 폐 또는 뇌에서 사이토카인 및 케모카인 mRNA 발현의 $\log_2$ 배수 변화를 요약한 히트맵. 데이터는 무처리 대조군에 대해 정규화되었다.

도 15. LV::S△F2P를 사용한 백신접종은 K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 마우스에서 SARS-CoV-2 감염으로부터 폐와 중추신경계를 모두 보호한다. **(A)** K18-hACE2^{IP-THV} 마우스에서 프라임-부스트 LV::$S_{\triangle F2P}$ 백신접종 및 SARS-CoV-2 공격접종의 일정. **(B)** LV::$S_{\triangle F2P}$ 백신접종 마우스에서 항-SCoV-2 항체의 혈청 중화 능력. **(C)** 통상의 E-특이적 또는 하위-게놈 Esg-특이적 qRT-PCR을 사용하여 3dpi에서 다양한 장기에서 측정된 바이러스 부하. 빨간색 선은 qRT-PCR 검출 한계를 나타낸다. 차이의 통계적 유의성은 Mann-Whitney 검정에 의해 평가되었다(*= p < 0.01, **= p < 0.001). **(D)** 3dpi에서 LV::$S_{\triangle F2P}$- 또는 샴-백신접종 및 SARS-CoV-2 공격접종 K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 마우스의 폐에서 폐 NK 세포 및 호중구를 식별하고 정량화하기 위해 결정된 세포분석(cytometric) 게이팅 전략. NK 및 호중구 하위 집합의 백분율을 전체 폐 CD45+ 세포에 대해 계산했다. **(E)** 3dpi에서 LV::$S_{\triangle F2P}$- 또는 샴-면역화 및 SARS-CoV-2-공격접종 K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 마우스의 뇌에서 사이토카인 및 케모카인 mRNA 발현의 상대적 $\log_2$ 배수 변화. 데이터는 무처리 대조군에 대해 정규화되었다. 통계적 유의성은 양측 독립표본 t 검정에 의해 평가되었다.(* = p<0.05, ** = p<0.01).

도 16. 비강내 경로를 통한 LV::$S_{\triangle F2P}$ 백신접종은 SARS-CoV-2 감염으로부터 CNS의 완전한 보호를 유도한다. (A)

B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스에서 다양한 LV::$S_{\triangle F2P}$ 백신접종 요법 및 SARS-CoV-2 공격접종의 일정. **(B)** 통상적인 E-특이적 또는 하위-게놈 Esg-특이적 qRT-PCR에 의해 측정된 3dpi에서 뇌의 바이러스 부하. 빨간색 선은 qRT-PCR 검출 한계를 나타낸다. 차이의 통계적 유의성은 Mann-Whitney 검정에 이해 평가되었다(*= $p < 0.01$). **(C-D)** 샴-백신접종 및 미보호 마우스와 비교한, LV::$S_{\triangle F2P}$ 근육내-비강내 백신접종 및 보호된 마우스의 풀링된 후각 망울 또는 뇌로부터 추출한 세포에 대하여 수행된 3 dpi에서의 세포분석. 후각 망울에서 **(C)** 적응 및 **(D)** 선천 면역 세포. **(E)** 뇌의 선천 면역 세포.

도 17: S_{FL} ,S1-S2, S1, S_{2P}, S_{2P3F} $S_{\triangle F2P}$를 암호화하는 렌티바이러스 플라스미드의 맵.

도 18: Ad5::hACE2로 전처리하고 SARS-CoV-2로 공격접종한 C57BL/6 마우스에서 ILV::S_{FL} 또는 ILV::$S_{\triangle F2P}$의 보호 가능성에 대한 일대일 비교. C57BL/6 마우스는 실시예 1에서 기재된 바와 같이 근육내 프라이밍 및 비강내 부스트되었다. 동물들은 SARS-CoV-2로 비강내 공격접종되었고 바이러스 부하는 3dpi에서 측정되었다. 결과는, 유의하지 않은 것으로 간주되고 복제 바이러스를 측정하는 하위 게놈 qRT-PCR에 의해 평가될 때 사라져야 하는 2개의 비교된 LV 함유 작제물 사이에 약간의 차이를 보여준다.

도 19: pFLAP K18-hACE2 WPRE에 대한 플라스미드 지도.

도 20 내지 도 24: pFlap-CMV-S-2019-nCoV-WPREm, pFlap-ieCMV-S2P-WPREm, pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm, pFlap-ieCMV-S2P-DF-WPREm, pFLAP K18-hACE2 WPRE의 서열 및 이식유전자 서열.

도 25. Manaus P.1 SARS-CoV-2 변종에 대한 NILV::S_{CoV-2}의 완전한 보호 능력. **A)** B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스(n = 5/그룹)에서 NILV::S_{CoV-2} 근육내-비강내 면역화 및 Manaus P.1 SARS-CoV-2 공격접종의 일정. **(B)** 3dpi에서 통상적인 E-특이적 또는 하위-게놈 Esg-특이적 qRT-PCR에 의해 측정된 뇌 또는 폐 바이러스 RNA 함량. 5마리의 샴-백신접종한 마우스 중 2마리는 동일 그룹의 다른 마우스와 비슷한 수준의 hACE2 mRNA 발현 수준과 뇌에서의 높은 바이러스 수치에도 불구하고 폐에서 검출가능한 바이러스 부하가 없었다. **(C)** 조상 우한(Wuhan) 균주 또는 D614G, B1.117, B1.351 또는 P.1 변이체의 S_{CoV-2}를 포함하는 슈도-바이러스에 대한 개별 NILV::S_{CoV-2} 백신접종 마우스의 혈청의 중화 활성(EC50). 통계적 유의성은 Mann-Whitney 검정에 의해 평가하였다 (*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$). 빨간색 별표(아래)는 조상 우한의 유의성을 나타내고, 파란색 별표(가운데)는 D614G 변이체의 유의성을 나타내며, 주황색 별표(위)는 B1.117 변이체의 유의성을 나타낸다. 각각의 부스팅 시점에서 통계적 비교가 이루어졌다.

도 26. T 세포 반응은 SARS-CoV-2에 대한 NILV::S_{CoV-2} 매개 보호에서 중요한 역할을 한다. **(A)** 야생형 또는 μMT KO 마우스(n= 5-9/그룹)을 도 1A에 도시된 일정에 따라 LV::S_{CoV-2} 또는 샴으로 주사한 다음, Ad5::hACE2으로 전처리하고 4일 후 SARS-CoV-2 Wuhan 변종으로 공격접종했다. 폐 바이러스 RNA 함량은 3dpi에서 측정되었다. 차이의 통계적 유의성은 Mann-Whitney 검정으로 평가되었다(**= $p < 0.01$, ****= $p < 0.0001$). **(B)** S_{CoV-2} MHC-I-제한 에피토프를 포함하는 15-mer 펩티드를 사용하여 IFN-γ ELISPOT에 의해 평가된 NILV::S_{CoV-2}-프라이밍 및 부스트된 C57BL/6 WT 마우스 또는 샴 대조군에서의 T-비장세포 반응. **(B)** S_{CoV-2} MHC-I 제한 에피토프를 포함하는 15-mer 펩티드를 사용하여 IFN-γ ELISPOT에 의해 평가된, NILV::S_{CoV-2}-프라이밍 및 부스트된 C57BL/6 WT 마우스 또는 샴 대조군에서의 T-비장세포 반응. **(C)** 표시된 S_{CoV-2} 유래 펩티드로 시험관 내 자극 후 폐 CD8+ T 세포에 의한 IFN-γ 반응의 대표적인 도트 플롯. **(D)** 폐 CD8+ T 중앙 기억(Tcm, CD44+CD62L+CD69-), T 이펙터 기억(Tem, CD44+CD62L-CD69-) 및 T 상주 기억(Trm, CD44+CD62L-CD69+CD103+)을 검출하기 위한 세포측정 전략(상단) 및 LV::S 근육내-비강내-백신 접종 또는 샴 마우스에서 이러한 하위 집합의 대표적인 백분율.

도 27. 보호된 NILV::S_{CoV-2}- 또는 보호되지 않은 샴-백신접종 K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 후각 망울의 특징. 마우스는 도 2에 도시된 것들이다. **(A-B)** NILV::S_{CoV-2} i근육내-비강내 백신접종 및 보호된 마우스 또는 보호되지 않은 샴-백신접종 마우스의 후각 망울의 CD3 면역조직화학 분석 및 SARS-CoV-2 우한을 이용한 3dpi에서 이들 그룹의 대표적인 결과. **(C)** 동일한 그룹의 풀링된 후각 망울에서 추출한 세포의 세포 측정 분석. **(D-E)** NILV::S_{CoV-2} 근육내-비강내 백신접종 및 보호된 마우스 또는 보호되지 않은 샴-백신접종 마우스의 후각 망울의 면역조직화학에 의해 측정된 CD3 T 세포의 밀도, 및 SARS-CoV-2 Manaus P.1을 이용한 3dpi에서 이들 그룹의 대표적인 결과.

(E) 동일한 그룹의 풀링된 후각 망울에서 추출한 세포의 세포 측정 분석.

도 28. 우려되는 각 스파이크를 암호화하는 LV로 프라이밍 및 부스트된 마우스에서의 교차 혈청 중화 가능성. (A) C57BL/6 마우스(n = 5/그룹)에서 복강내-복강내 면역화의 일정. (B) 사용된 혈청 중화 테스트를 보여주는 개략도. (C) 조상 우한 변종 또는 D614G, B1.1.7, B1.351 또는 P.1 변이체의 S_{CoV-2}를 포함하는 슈도 바이러스에 대한 개별 백신접종된 마우스의 혈청 중화 활성(EC50).

도 29. (교차) 중화 항체 활성에 미치는 $K^{986}P$ - $V^{987}P$ 치환(2P)에 의한 스파이크 안정화의 영향. (A) C57BL/6 마우스(n = 5/그룹)에서 복강내-복강내 면역화의 일정. (B) 조상 우한 변종 또는 D614G, B1.1.7, B1.351 또는 P.1 변이체의 SCoV-2를 포함하는 슈도 바이러스에 대한 개별 백신접종된 마우스의 혈청의 중화 활성(EC50).

도 30 내지 도 34: pFlap-ieCMV-S-B1.1.7-WPREm, pFlap-ieCMV-S-B351-WPREm, pFlap-ieCMV-S-B351-2P-WPREm, pFlap-ieCMV--SFL-D614G-WPREm, pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm의 서열 및 이식유전자 서열.

이식유전자 작제물과 관련된 본원에 개시된 서열은 다음과 같이 그들의 서열번호에 의해 지정된다:

서열번호	기원	개시된 서열
1	Genbank: YP_009724390.1	**텍스트**
2	Genbank: YP_009724390.1	**텍스트**
3	pFlap-CMV-S-2019-nCoV-WPREm	**도 20**
4	SARS-CoV-2 S (nt)	**도 20**
5	SARS-CoV-2 S (aa)	**도 20**
6	pFlap-ieCMV-S2P-WPREm	**도 21**
7	S2P (nt)	**도 21**
8	S2P (aa)	**도 21**
9	pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm	**도 22**
10	S2P3F (nt)	**도 22**
11	S2P3F (aa)	**도 22**
12	pFlap-ieCMV-S2P-ΔF-WPREm	**도 23**
13	S2PΔF (nt)	**도 23**
14	S2PΔF(aa)	**도 23**
15	SARS-CoV-2 S - **펩티드** 61-75	NVTWFHAIHVSGTNG
16	SARS-CoV-2 S - **펩티드** 536-550	NKCVNFNFNGLTGTG
17	SARS-CoV-2 S - **펩티드** 576-590	VRDPQTLEILDITPC
18	SARS-CoV-2 S – **펩티드** 441-455	LDSKVGGNYNYLYRL
19	SARS-CoV-2 S – **펩티드** 671-685	CASYQTQTNSPRRAR
20	SARS-CoV-2 S – **펩티드** 991-1005	VQIDRLITGRLQSLQ
21	SARS-CoV-2 S – **펩티드** 256 - 275	SGWTAGAAAYYVGYLQPRTF
22	SARS-CoV-2 S – **펩티드** 681-686	PRRARS
23	SARS-CoV-2 S – **돌연변이 펩티드** 681-686	PGSAGS
24	SARS-CoV-2 S – **펩티드** 675-685	QTQTNSPRRAR
25	pFLAP K18-hACE2 WPRE	**도 24A**
26	K18 **프로모터**	**도 24A**
27	**변형된 스플라이싱 공여체 부위**	AAGTGGTAG
28	**수용체 부위**	CTTTTTCCTTCCAGGT
29	hACE2 **코딩 서열(nt)**	**도 24C**
30	hACE2 **단백질**	**도 24D**
31	WPRE **야생형(nt)**	**도 24E**
98	WPRE **돌연변이(nt)**	**도 24G**
33	**Kan/neoR 유전자의 폴리펩티드**	**도 24F**

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본원에 기재된 발명은 실시예에서 입증된 강력한 백신접종 전략에 부분적으로 기초한다. 실시예는 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)의 병인체인 SARS-CoV-2의 스파이크 당단백질(S)에 특이적인 중화 항체를 유도할 수 있는 렌티바이러스 벡터(LV)에 대한 특정 실시예를 기반으로 하는 백신 전략의 유용성을 입증한다. S의 여러 변이

체를 암호화하는 여러 LV 중, 전체 길이의 막 고정 S를 암호화하는 것(LV::S_{FL}) 및 LV::$S_{\triangle F2P}$(LV::S2P△F 또는 LV::S2PDF or LV::S2PdeltaF로도 지정됨)과 같은 돌연변이된 prefusion(선택적으로 안정화된) 형태를 암호화하는 것은 SARS-CoV-2 유입 수용체인 인간 안지오텐신 전환 효소 2(hACE2)를 발현하는 숙주 세포의 시험관 내 및 생체 내 바이러스 침입을 억제하는 상당한 능력과 함께 마우스와 햄스터에서 높은 항체 역가를 유발했다. S-특이적 T 세포는 LV::S_{FL}- 또는 LV::$S_{\triangle F2P}$ 백신접종 개체에서도 풍부하게 유도되었다. 아데노바이러스 5형(Ad5) 벡터에 의한 기도 세포의 형질도입 또는 LV 벡터(B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스)에 의해 벡터화된 hACE2로 형질전환에 의해 hACE2의 발현이 유도된 마우스에서 뿐만 아니라 햄스터에서, 폐 SARS-CoV-2 복제에 대한 실질적 또는 완전한 보호 효과는 LV::S_{FL} 또는 LV::$S_{\triangle F2P}$가 전신 프라임 면역화(systemic prime immunization)에 사용된 후 비강 점막내 부스트/표적에 사용되었을 때 제공되었다. 부여된 보호는 폐 염증을 피하고 조직 손상을 예방했다. 게다가, SARS-CoV-2 복제에 대한 상당한 뇌 허용성이 있는 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스에서, 보호가 뇌와 CNS로 확장되는 것으로 확인되었다. 제시된 결과는 전임상 동물 모델에서 SARS-CoV-2에 대한 LV 기반 백신접종 전략의 현저한 예방 효과를 입증하고, 특히 비강 내 LV::S_{FL} 기반 면역화를 COVID-19에 대한 강력하고 유망한 백신 접근 방식으로 지정한다. SARS-CoV-2 복제에 대한 뇌의 특히 높은 허용성을 가진 SARS-CoV-2 감염의 엄격한 모델인 개발된 형질전환 모델에서 CNS의 완전한 보호에 도달하려면 LV 기반 백신으로 전신 프라임 후 비강내 부스트가 필요하다.

[0035] **A. 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2 스파이크 단백질**

[0036] 본 개시의 다양한 측면은 SARS-CoV-2 S 단백질을 포함한다. 바람직한 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 다음 아미노산 서열(Genbank: YP_009724390.1; 서열번호 1)을 포함한다:

[0037] 1 mfvflvllpl vssqcvnltt rtqlppaytn sftrgvyypd kvfrssvlhs tqdlflpffs

[0038] 61 nvtwfhaihv sgtngtkrfd npvlpfndgv yfasteksni irgwifgttl dsktqslliv

[0039] 121 nnatnvvikv cefqfcndpf lgvyyhknnk swmesefrvy ssannctfey vsqpflmdle

[0040] 181 gkqgnfknlr efvfknidgy fkiyskhtpi nlvrdlpqgf saleplvdlp iginitrfqt

[0041] 241 llalhrsylt pgdsssgwta gaaayyvgyl qprtfllkyn engtitdavd caldplsetk

[0042] 301 ctlksftvek giyqtsnfrv qptesivrfp nitnlcpfge vfnatrfasv yawnrkrisn

[0043] 361 cvadysvlyn sasfstfkcy gvsptklndl cftnvyadsf virgdevrqi apgqtgkiad

[0044] 421 ynyklpddft gcviawnsnn ldskvggnyn ylyrlfrksn lkpferdist eiyqagstpc

[0045] 481 ngvegfncyf plqsygfqpt ngvgyqpyrv vvlsfellha patvcgpkks tnlvknkcvn

[0046] 541 fnfngltgtg vltesnkkfl pfqqfgrdia dttdavrdpq tleilditpc sfggvsvitp

[0047] 601 gtntsnqvav lyqdvnctev pvaihadqlt ptwrvystgs nvfqtragcl igaehvnnsy

[0048] 661 ecdipigagi casyqtqtns prrarsvasq siiaytmslg aensvaysnn siaiptnfti

[0049] 721 svtteilpvs mtktsvdctm yicgdstecs nlllqygsfc tqlnraltgi aveqdkntqe

[0050] 781 vfaqvkqiyk tppikdfggf nfsqilpdps kpskrsfied llfnkvtlad agfikqygdc

[0051] 841 lgdiaardli caqkfngltv lpplltdemi aqytsallag titsgwtfga gaalqipfam

[0052] 901 qmayrfngig vtqnvlyenq klianqfnsa igkiqdslss tasalgklqd vvnqnaqaln

[0053] 961 tlvkqlssnf gaissvlndi lsrldkveae vqidrlitgr lqslqtyvtq qliraaeira

[0054] 1021 sanlaatkms ecvlgqskrv dfcgkgyhlm sfpqsaphgv vflhvtyvpa qeknfttapa

[0055] 1081 ichdgkahfp regvfvsngt hwfvtqrnfy epqiittdnt fvsgncdvvi givnntvydp

[0056] 1141 lqpeldsfke eldkyfknht spdvdlgdis ginasvvniq keidrlneva knlneslidl

[0057] 1201 qelgkyeqyi kwpwyiwlgf iagliaivmv timlccmtsc csclkgccsc gscckfdedd

[0058] 1261 sepvlkgvkl hyt

[0059] 다른 바람직한 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 아미노산 서열(Genbank: YP_009724390.1; 서열번호 1)을 포함한다.

[0060] 기술적으로 당업자에게 적용할 수 없는 것으로 보이지 않는 한, SARS-CoV-2 S 단백질 또는 SARS-CoV-2 S 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 대해 본원에 제공된 정의는 각각 서열번호 또는 서열번호 2의 서열과 관련하여 정의된 SARS-CoV-2 S 단백질의 유도체 또는 단편에 유사하게 적용된다는 점을 유의하여야 한다.

[0061] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 SARS-CoV-2 S 단백질은 얻어진 서열이 서열번호 1보다 짧은 경우 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체 및/또는 SARS-CoV-2 S 단백질 단편의 자격이 있을 수 있다. 또한, 최초에 확인된 분리주인 Wuhan-Hu-1(기탁 번호 MN908947)과는 다른 바이러스 균주에 의해 발현된 SARS-CoV-2 S 단백질의 서열일 수도 있다.

[0062] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된다. 이러한 SARS-CoV-2 S 단백질은 얻어진 서열이 서열번호 1보다 짧은 경우 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체 및/또는 SARS-CoV-2 S 단백질 단편의 자격이 있을 수 있다. 또한, 이는 최초로 확인된 분리주인 Wuhan-Hu-1(기탁번호 MN908947)과는 다른 바이러스 변종에 의해 발현된 SARS-CoV-2 S 단백질의 서열일 수도 있다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 1과 적어도 95% 동일하거나 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일 구현예에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 유도체 또는 단편은 서열번호 8, 서열번호 11, 서열번호 108, 서열번호 111, 서열번호 114, 서열번호 117 또는 서열번호 120의 아미노산 서열을 갖거나, 또는 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 8, 서열번호 11, 서열번호 108, 서열번호 111, 서열번호 114, 서열번호 117 또는 서열번호 120과 적어도 95% 동일하거나 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖거나, 또는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 단편은 서열번호 14의 아미노산 서열을 갖거나, 또는 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 14와 적어도 95% 동일하거나 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0063] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1에 비해 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하, 6개 이하, 7개 이하, 8개 이하, 9개 이하, 또는 10개 이하의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 이러한 SARS-CoV-2 S 단백질은 얻어진 서열이 서열번호 1보다 짧은 경우 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체 및/또는 SARS-CoV-2 S 단백질 단편의 자격이 있을 수 있다. 또한, 이는 최초 분리주인 Wuhan-Hu-1(기탁번호 MN908947)과 다른 바이러스 변이체에 의해 발현된 SARS-CoV-2 S 단백질의 서열일 수도 있다.

[0064] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1에 비해 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하, 6개 이하, 7개 이하, 8개 이하, 9개 이하, 또는 10개 이하, 특히 단백질의 단일 위치에서 10개 이하의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 S2P△F 또는 S2P3F를 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 돌연변이와 같은 돌연변이(들)를 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 단백질의 수용체 결합 도메인에서 돌연변이(들)를 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 D614G와 같은 잔기 614에서 치환을 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 소위 변이체 SARS-CoV-2 VUI 2020 12/01 S 단백질에서 확인된 돌연변이(들), 즉 스파이크 단백질의 아미노산 잔기의 치환 또는 결실에 의한 돌연변이, 예를 들어, 결실 69-70, 결실 144, N501Y, 치환 A570D, D614G, P681H, T716I, S982A 및 D1118H을 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 서열번호 108, 서열번호 111, 서열번호 114, 서열번호 117 또는 서열번호 120에 존재하는 돌연변이(들)를 포함한다.

[0065] 바람직한 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 Genbank: NC_045512.2의 뉴클레오티드 21563 내지 25384를 포함하는 뉴클레오티드 서열(서열번호 2)에 의해 암호화된다:

[0066] 21541 atgtttgt ttttcttgtt ttattgccac tagtctctag

[0067] 21601 tcagtgtgtt aatcttacaa ccagaactca attacccccct gcatacacta attctttcac

[0068] 21661 acgtggtgtt tattaccctg acaaagtttt cagatcctca gttttacatt caactcagga

[0069] 21721 cttgttctta cctttctttt ccaatgttac ttggttccat gctatacatg tctctgggac

[0070] 21781 caatggtact aagaggtttg ataaccctgt cctaccattt aatgatggtg tttatttttgc

[0071] 21841 ttccactgag aagtctaaca taataagagg ctggattttt ggtactactt tagattcgaa

[0072] 21901 gacccagtcc ctacttattg ttaataacgc tactaatgtt gttattaaag tctgtgaatt

[0073] 21961 tcaattttgt aatgatccat ttttgggtgt ttattaccac aaaaacaaca aaagttggat

[0074] 22021 ggaaagtgag ttcagagttt attctagtgc gaataattgc acttttgaat atgtctctca

[0075] 22081 gccttttctt atggaccttg aaggaaaaca gggtaatttc aaaaatctta gggaatttgt

[0076] 22141 gtttaagaat attgatggtt attttaaaat atattctaag cacacgccta ttaatttagt

[0077] 22201 gcgtgatctc cctcagggtt tttcggcttt agaaccattg gtagatttgc caataggtat

[0078] 22261 taacatcact aggtttcaaa ctttacttgc tttacataga agttatttga ctcctggtga

[0079] 22321 ttcttcttca ggttggacag ctggtgctgc agcttattat gtgggttatc ttcaacctag

[0080] 22381 gacttttcta ttaaaatata atgaaaatgg aaccattaca gatgctgtag actgtgcact

[0081] 22441 tgaccctctc tcagaaacaa agtgtacgtt gaaatccttc actgtagaaa aaggaatcta

[0082] 22501 tcaaacttct aactttagag tccaaccaac agaatctatt gttagatttc ctaatattac

[0083] 22561 aaacttgtgc ccttttggtg aagtttttaa cgccaccaga tttgcatctg tttatgcttg

[0084] 22621 gaacaggaag agaatcagca actgtgttgc tgattattct gtcctatata attccgcatc

[0085] 22681 attttccact tttaagtgtt atggagtgtc tcctactaaa ttaaatgatc tctgctttac

[0086] 22741 taatgtctat gcagattcat ttgtaattag aggtgatgaa gtcagacaaa tcgctccagg

[0087] 22801 gcaaactgga aagattgctg attataatta taaattacca gatgatttta caggctgcgt

[0088] 22861 tatagcttgg aattctaaca atcttgattc taaggttggt ggtaattata attacctgta

[0089] 22921 tagattgttt aggaagtcta atctcaaacc ttttgagaga gatatttcaa ctgaaatcta

[0090] 22981 tcaggccggt agcacacctt gtaatggtgt tgaaggtttt aattgttact ttcctttaca

[0091] 23041 atcatatggt ttccaaccca ctaatggtgt tggttaccaa ccatacagag tagtagtact

[0092] 23101 ttcttttgaa cttctacatg caccagcaac tgtttgtgga cctaaaaagt ctactaattt

[0093] 23161 ggttaaaaac aaatgtgtca atttcaactt caatggttta acaggcacag gtgttcttac

[0094] 23221 tgagtctaac aaaaagtttc tgcctttcca acaatttggc agagacattg ctgacactac

[0095] 23281 tgatgctgtc cgtgatccac agacacttga gattcttgac attacaccat gttcttttgg

[0096] 23341 tggtgtcagt gttataacac caggaacaaa tacttctaac caggttgctg ttctttatca

[0097] 23401 ggatgttaac tgcacagaag tccctgttgc tattcatgca gatcaactta ctcctacttg

[0098] 23461 gcgtgtttat tctacaggtt ctaatgtttt tcaaacacgt gcaggctgtt taataggggc

[0099] 23521 tgaacatgtc aacaactcat atgagtgtga catacccatt ggtgcaggta tatgcgctag

[0100] 23581 ttatcagact cagactaatt ctcctcggcg ggcacgtagt gtagctagtc aatccatcat

[0101] 23641 tgcctacact atgtcacttg gtgcagaaaa ttcagttgct tactctaata actctattgc

[0102] 23701 catacccaca aattttacta ttagtgttac cacagaaatt ctaccagtgt ctatgaccaa

[0103] 23761 gacatcagta gattgtacaa tgtacatttg tggtgattca actgaatgca gcaatctttt

[0104] 23821 gttgcaatat ggcagttttt gtacacaatt aaaccgtgct ttaactggaa tagctgttga

[0105] 23881 acaagacaaa aacacccaag aagtttttgc acaagtcaaa caaatttaca aaacaccacc

[0106] 23941 aattaaagat tttggtggtt ttaatttttc acaaatatta ccagatccat caaaaccaag

[0107] 24001 caagaggtca tttattgaag atctactttt caacaaagtg acacttgcag atgctggctt

[0108] 24061 catcaaacaa tatggtgatt gccttggtga tattgctgct agagacctca tttgtgcaca

[0109] 24121 aaagtttaac ggccttactg ttttgccacc tttgctcaca gatgaaatga ttgctcaata

[0110] 24181 cacttctgca ctgttagcgg gtacaatcac ttctggttgg acctttggtg caggtgctgc

[0111] 24241 attacaaata ccatttgcta tgcaaatggc ttataggttt aatggtattg gagttacaca

[0112] 24301 gaatgttctc tatgagaacc aaaaattgat tgccaaccaa tttaatagtg ctattggcaa

[0113] 24361 aattcaagac tcactttctt ccacagcaag tgcacttgga aaacttcaag atgtggtcaa

[0114] 24421 ccaaaatgca caagctttaa acacgcttgt taaacaactt agctccaatt ttggtgcaat

[0115] 24481 ttcaagtgtt ttaaatgata tcctttcacg tcttgacaaa gttgaggctg aagtgcaaat

[0116] 24541 tgataggttg atcacaggca gacttcaaag tttgcagaca tatgtgactc aacaattaat

[0117] 24601 tagagctgca gaaatcagag cttctgctaa tcttgctgct actaaaatgt cagagtgtgt

[0118] 24661 acttggacaa tcaaaaagag ttgatttttg tggaaagggc tatcatctta tgtccttccc

[0119] 24721 tcagtcagca cctcatggtg tagtcttctt gcatgtgact tatgtccctg cacaagaaaa

[0120] 24781 gaacttcaca actgctcctg ccatttgtca tgatggaaaa gcacactttc ctcgtgaagg

[0121] 24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca

[0122] 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt

[0123] 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga

[0124] 25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa

[0125] 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt

[0126] 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc

[0127] 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat

[0128] 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg

[0129] 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac

[0130] 25381 ataa

[0131] 바람직한 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 Genbank: NC_045512.2의 뉴클레오티드 21563 내지 25384를 포함하는 뉴클레오티드 서열(서열번호 2)에 의해 암호화된다:

[0132] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 2와 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된다. 이러한 SARS-CoV-2 S 단백질은, 이와 같이 정의된 동일성%를 갖는 뉴클레오티드 서열이 서열번호 2보다 짧은 경우 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체 및/또는 SARS-CoV-2 S 단백질 단편의 자격이 있을 수 있다. 또한, 이는 최초 확인된 분리주인 Wuhan-Hu-1(기탁번호 MN908947)과는 다른 바이러스 변종에서 유래한 SARS-CoV-2 S 단백질을 암호화하는 서열일 수도 있다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 적어도 하나의 비동의(non-synonymous) 돌연변이를 포함하는 돌연변이(들)를 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 S2P△F 또는 S2P3F를 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 것과 같은 돌연변이(들)를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 2의 서열에서 위치 23403에서 돌연변이를 포함하고, 여기서의 코돈 GGT는 돌연변이되어 있고, 특히 코돈 GAT(위치 614에서의 돌연변이, 특히 암호화된 단백질에서의 D614G 치환에 해당)로 치환되어 있다. 몇몇 구현예에서, 뉴클레

오티드 서열은 소위 변이체 SARS-CoV-2 *VUI 2020 12/01*의 스파이크 단백질을 암호화하는 서열이고, 여기서의 스파이크 단백질은 뉴클레오티드의 치환 또는 결실에 의한 다중 돌연변이를 포함하고, 여기서의 돌연변이는 암호화된 스파이크 단백질의 아미노산 잔기에서 다음과 같은 변화로 이어진다: 결실 69-70, 결실 144, 치환 N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A 및 D1118H.

[0133] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 2의 코돈-최적화된 변이체와 같은 코돈-최적화된 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된다.

[0134] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 K986P 및 V987P 아미노산 치환을 포함한다.

[0135] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 아미노산 681-686이 PRRARS(서열번호 22)에서 PGSAGS(서열번호 23)로 변경된 변형을 포함한다.

[0136] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 아미노산 675-685(QTQTNSPRRAR(서열번호 24))가 결실된 변형을 포함한다.

[0137] **B. 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질을 암호화하는 렌티바이러스 벡터 및 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입**

[0138] 본 발명의 맥락에서, "렌티바이러스 벡터"는 cis-작용 렌티바이러스 RNA 또는 DNA 서열을 포함하고 트랜스로 제공되는 렌티바이러스 단백질(예를 들어, Gag, Pol 및/또는 Env)을 필요로 하는 이식유전자를 숙주세포에 형질도입하기 위한 비복제 벡터를 의미한다. 렌티바이러스 벡터는 기능적 Gag, Pol 및 Env 단백질의 발현이 부족하다. 렌티바이러스 벡터는 상기 레트로바이러스 벡터의 생성 또는 발생 단계에 따라 RNA 또는 DNA 분자의 형태로 존재할 수 있다.

[0139] 렌티바이러스 벡터는 플라스미드와 같은 재조합 DNA 분자의 형태일 수 있다. 렌티바이러스 벡터는 렌티바이러스의 다른 단백질의 복합체 내의 RNA 분자(들)와 같은 렌티바이러스 벡터 입자의 형태일 수 있다. 일반적으로, 변형된 또는 재조합 렌티바이러스 입자에 상응하는 렌티바이러스 입자 벡터는 단일 가닥 RNA의 2개 카피로 구성된 게놈을 포함한다. 이들 RNA 서열은 숙주 세포 게놈(프로바이러스 벡터 DNA)에 삽입된 이중 가닥 DNA 서열로부터 전사에 의해 얻을 수 있거나 형질전환된 숙주 세포에서 플라스미드 DNA(플라스미드 벡터 DNA)의 일시적인 발현으로부터 얻을 수 있다.

[0140] 렌티바이러스 벡터 입자는 통합 능력을 가질 수 있다. 따라서, 이들은 기능적 인테그라제 단백질을 함유하고 있다. 대안적으로, 렌티바이러스 벡터 입자는 통합 능력이 손상되었거나 없을 수 있다. 비통합 벡터 입자는 렌티바이러스 벡터 입자의 통합 능력의 대부분 또는 전부를 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 가지고 있다. 예를 들어, 통합되지 않는 벡터 입자는 통합 능력을 감소시키는 렌티바이러스 pol 유전자에 의해 암호화된 인테그라제에서 돌연변이(들)를 포함할 수 있다. 대조적으로, 통합 벡터 입자는 렌티바이러스 벡터 입자의 통합 능력의 대부분 또는 전부를 제거하는 돌연변이를 포함하지 않는 기능적 인테그라제 단백질을 포함한다.

[0141] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 통합적(ILV)이다.

[0142] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 비통합적(NILV)이다.

[0143] 렌티바이러스 벡터는 렌티바이러스, 특히 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1 또는 HIV-2), 유인원 면역결핍 바이러스(SIV), 말 전염성 뇌염 바이러스(EIAV), 염소 관절염 뇌염 바이러스(CAEV), 소 면역결핍 바이러스(BIV) 및 고양이 면역결핍 바이러스(FIV)에서 유래하고, 이들은 병원성과 관련된 유전적 결정인자를 제거하고 치료 효과를 얻는데 유용한 새로운 결정인자를 도입하도록 변형된다. 바람직하게는 렌티바이러스 벡터는 HIV-1에서 유래한다.

[0144] 이러한 벡터는 시스- 및 트랜스-작용 서열의 분리를 기반으로 한다. 복제-결함 벡터를 생성하기 위해, 트랜스-작용 서열(예를 들어, gag, pol, tat, rev 및 env 유전자)을 결실시키고 이식유전자를 암호화하는 발현 카세트로 대체할 수 있다.

[0145] 비분열 세포에서의 효율적인 통합 및 복제는 일반적으로 렌티바이러스 게놈의 중심에서 두 개의 cis-작용 서열, 중심 폴리퓨린 트랙(cPPT) 및 중심 종결 서열(CTS)의 존재를 필요로 한다. 이들은 핵공(nuclear pore)에서 사전통합 복합체의 코팅 해제(uncoating) 및 수지상 세포와 같은 비분열 세포의 핵으로의 발현 카세트의 효율적인 도입을 위한 신호로서 작용하는 중앙 DNA "플랩"이라고 하는 삼중 가닥 DNA 구조의 형성으로 이어진다.

[0146] 한 구현예에서, 본 발명은 특히 유럽 특허 출원 EP 2 169 073호에 기재된 바와 같이 cPPT/CTS 서열로 지칭되는

중심 폴리퓨린 트랙 및 중심 종결 서열을 포함하는 렌티바이러스 벡터를 포함한다.

[0147] 벡터 프로바이러스 DNA 서열을 숙주 세포 게놈으로 통합하는데 관여하는 긴 말단 반복(LTR)과 같은 추가 서열은 일반적으로 시스로 존재한다. 예를 들어, 상기 LTR의 도메인 U3(△U3)에서 LTR 서열을 돌연변이시킴으로써 벡터가 얻어질 수 있다(Miyoshi H 등, 1998, *J Virol.* 72(10):8150-7; Zufferey 등, 1998, *J Virol* 72(12):9873-80).

[0148] 몇몇 구현예에서, 벡터는 인핸서를 함유하지 않는다. 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터는 바람직하게는 3' LTR에서 프로모터 및 인핸서 서열을 제거하는 돌연변이된 U3 영역(△U3)을 갖는 LTR 서열을 포함한다.

[0149] 또한, 패키징 서열 ψ(psi)는 벡터 입자로의 폴리뉴클레오티드 서열의 캡슐화를 돕기 위해 통합될 수도 있다(Kessler 등, 2007, *Leukemia*, 21(9):1859-74; Paschen 등, 2004, *Cancer Immunol Immunother* 12(6):196-203).

[0150] 몇몇 구현예에서, 본 발명은 렌티바이러스 패키징 서열 ψ(psi)를 포함하는 렌티바이러스 벡터를 포함한다.

[0151] 또한, 수송 RNA 결합 부위 또는 프라이머 결합 부위(PBS) 또는 Woodchuck PostTranscriptional Regulatory Element(WPRE) 야생형 또는 돌연변이형(WPREm)(X 단백질 펩티드의 발현을 피하기 위해 WPRE에서 단백질 X의 시작 코돈에 돌연변이가 도입되어 있는)도 렌티바이러스 벡터 폴리뉴클레오티드 서열에 포함될 수 있으며, 이는 몇몇 구현예에서 생체 내에서 이식유전자의 보다 안정한 발현을 가능하게 한다.

[0152] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터는 PBS를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명은 WPRE 및/또는 IRES를 포함하는 렌티바이러스 벡터를 포함한다.

[0153] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터는 적어도 하나의 cPPT/CTS 서열, 하나의 ψ 서열, 하나(바람직하게는 2개)의 LTR 서열, 및 사이토메갈로바이러스(CMV) 즉시-초기 프로모터, β2m 프로모터 또는 클래스 I MHC 프로모터의 전사 제어 하에 이식유전자를 포함하는 발현 카세트를 포함한다.

[0154] 또한, 렌티바이러스 벡터 입자를 제조하는 방법 및 렌티바이러스 벡터 입자가 제공된다. 렌티바이러스 벡터 입자(또는 렌티바이러스 입자 벡터)는 바이러스 단백질과 관련된 렌티바이러스 벡터를 포함한다. 벡터는 통합 벡터(IL)(특히 하기에 예시된 바와 같은 형질전환 마우스 제조용)이거나 특히 인간 대상체에 투여하기 위한 비통합 벡터(NIL)일 수 있다.

[0155] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 본원에 개시된 임의의 구현예에 따라 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0156] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 1, 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 및 120로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0157] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0158] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0159] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0160] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0161] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0162] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0163] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 111의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0164] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0165] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 117의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0166] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 120의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0167] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 아미노산 서열 Genbank: YP_009724390.1(서열번호 1)로 구성된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0168] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 1과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다. 이러한 단백질 S 유도체 또는 단편의 특정 구현예 또한 렌티바이러스 벡터 입자의 이러한 구현예 내에 포함된다.

[0169] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 또는 120과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다. 이러한 단백질 S 유도체 또는 단편의 특정 구현예 또한 렌티바이러스 벡터 입자의 이러한 구현예 내에 포함된다.

[0170] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 1과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다. 여기에 개시된 이러한 단백질 S 유도체 또는 단편의 특정 구현예 또한 렌티바이러스 벡터 입자의 이러한 구현예 내에 포함된다.

[0171] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 또는 120과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다. 이러한 단백질 S 유도체 또는 단편의 특정 구현예 또한 렌티바이러스 벡터 입자의 이러한 구현예 내에 포함된다.

[0172] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 1과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1에 비해 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하, 6개 이하, 7개 이하, 8개 이하, 9개 이하 또는 10개 이하의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0173] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 또는 120과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1에 비해 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하, 6개 이하, 7개 이하, 8개 이하, 9개 이하 또는 10개 이하의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0174] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 1과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열로 이루어지는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1에 비해 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하, 6개 이하, 7개 이하, 8개 이하, 9개 이하 또는 10개 이하의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다.

[0175] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 또는 120과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열로 이루어지는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질은 서열번호 1에 비해 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하, 6개 이하, 7개 이하, 8개 이하, 9개 이하 또는 10개 이하의 아미노산 변화를 갖는 아미노산 서열로 이루어진다.

[0176] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 S2P△F(S2PdeltaF) 또는 S2P3F 단백질 유도체에 포함된 것과 같은

돌연변이(들)를 갖는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 암호화한다.

[0177] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 D614G와 같은 잔기 614에서 치환을 갖거나 이러한 치환을 포함하는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 암호화한다. 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 소위 변이체 SARS-CoV-2 VUI 2020 12/01 S 단백질에서 확인된 돌연변이(들), 즉 결실 69-70, 결실 144, N501Y, 치환 A570D, D614G, P681H, T716I, S982A 및 D1118H와 같은 스파이크 단백질의 아미노산 잔기의 치환 또는 결실에 의한 돌연변이를 갖는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 암호화한다.

[0178] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 2를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 SARS-CoV-2 S 단백질을 암호화한다.

[0179] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 Genbank: NC_045512.2의 뉴클레오티드 21563 내지 25384로 구성된 뉴클레오티드 서열(서열번호 2)에 의해 암호화되는 SARS-CoV-2 S 단백질을 암호화한다.

[0180] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 2와 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0181] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 2의 서열과 관련하여 돌연변이(들)를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 SARS-CoV-2 S 단백질을 암호화하며, 여기서의 돌연변이(들)는 적어도 하나의 비동의 돌연변이를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 그의 뉴클레오티드 서열이 서열번호 2의 서열에서 위치 23403에서 돌연변이를 갖는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 암호화하고, 여기서의 코돈 GGT는 돌연변이되어 있고, 특히 코돈 GAT(위치 614에서의 돌연변이, 특히 서열번호 1의 암호화된 S 단백질에서의 D614G 치환에 해당)로 치환되어 있다. 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 소위 변이체 SARS-CoV-2 VUI 2020 12/01의 스파이크 단백질을 암호화하며, 여기서의 스파이크 단백질은 서열번호 2의 서열을 기준으로 뉴클레오티드의 치환 또는 결실에 의한 다중 돌연변이를 갖고, 뉴클레오티드 돌연변이는 암호화된 스파이크 단백질의 아미노산 잔기에서 다음과 같은 변화로 이어진다: 결실 69-70, 결실 144, 치환 N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A 및 D1118H.

[0182] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서열번호 2의 코돈 최적화 변이체 또는 S2P△F(S2PdeltaF) 또는 S2P3F 유도체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 코돈 최적화 변이체와 같은 코돈 최적화된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0183] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 K986P 및 V987P 아미노산 치환을 포함하는 SARS-CoV-2 S 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0184] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 아미노산 681-686 PRRARS(서열번호 22)가 LV::S2P3F에서와 같은 PGSAGS(서열번호 23)로 변경된 변형을 포함하는 SARS-CoV-2 S 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0185] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 아미노산 675-685(QTQTNSPRRAR)(서열번호 24)가 LV::S2P△F(LV::S2PdeltaF)에서와 같이 결실되는 변형을 포함하는 SARS-CoV-2 S 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0186] 몇몇 구현예에서, 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자는 하기의 것들로부터 선택된 폴리뉴클레오티드를 포함한다:

[0187] - 서열번호 13의 S2P△F(S2PdeltaF) 또는 서열번호 13과 적어도 90% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열, 특히 RBD에서 돌연변이, 특히 결실을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 ,

[0188] - 서열번호 10의 S2P3F 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 10과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드로, 특히 여기서 서열번호 10과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열은 돌연변이 $986^{K\rightarrow P}$ and $987^{V\rightarrow P}$를 포함하는, 폴리뉴클레오티드.

[0189] - 서열번호 7의 S2P 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 7과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0190] - 서열번호 2의 SFL 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 2와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0191] - 서열번호 107의 S-B1.1.7 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 107과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0192] - 서열번호 110의 S-B351 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 110과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0193] - 서열번호 113의 S-B1.1.7 S-B351-2P 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 113과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0194] - 서열번호 116의 SFL-D614G 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 116과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 및

[0195] - 서열번호 119의 S-P1 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 119와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

[0196] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 HIV-1 Gag 및 Pol 단백질을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 서브타입 D, 특히 $HIV\text{-}1_{NDK}$, Gag 및 Pol 단백질을 포함한다.

[0197] 몇몇 구현예에 따르면, 렌티벡터 입자는 DNA 플라스미드로 형질전환된 숙주 세포에서 얻어진다.

[0198] 이러한 DNA 플라스미드는 다음을 포함할 수 있다:

[0199] - 박테리아 복제 기점(예: pUC ori);

[0200] - 선택을 위한 항생제 내성 유전자(예: KanR); 및 더욱 특히:

[0201] - CMV 프로모터에 전사적으로 연결된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 적어도 하나의 핵산을 포함하는 렌티바이러스 벡터.

[0202] 이러한 방법은 하기 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 재조합 벡터 입자의 생산을 가능하게 한다:

[0203] i) 적절한 숙주 세포를 렌티바이러스 벡터로 형질감염시키는 단계;

[0204] ii) 레트로바이러스(바람직하게는 렌티바이러스)의 적어도 구조적 및 중합효소(+ 인테그라제) 활성을 암호화하는 바이러스 DNA 서열을 함유하는 패키징 플라스미드 벡터로 상기 숙주 세포를 형질감염시키는 단계; 이러한 패키징 플라스미드는 문헌[Dull 등, 1998, *J Virol*, 72(11):8463-71; Zufferey 등, 1998, *J Virol* 72(12):9873-80)]에 기재되어 있다.

[0205] iii) 상기 렌티바이러스 벡터의 발현 및 렌티바이러스 벡터 입자로의 패키징을 달성하기 위해 상기 형질감염된 숙주 세포를 배양하는 단계; 및

[0206] iv) 상기 배양된 숙주 세포에서 단계 iii)의 발현 및 패키징으로부터 얻어지는 렌티바이러스 벡터 입자를 수확하는 단계.

[0207] 다른 이유로, 특히 인간 대상체에게 투여를 위해, 얻어진 레트로바이러스 입자를 슈도타이핑하는 것, 즉, 특정 입자 외피 단백질을 추가하거나 교체하는 것이 도움이 될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 슈도타이핑은 인간 집단에서 이미 존재하는 면역의 표적이 되는 것을 피하면서 형질도입될 수 있는 세포 유형의 범위를 확장한다.

[0208] 본 발명의 레트로바이러스 입자를 슈도타이핑하기 위해, 숙주 세포는 바이러스 외피 단백질(들), 바람직하게는 VSV-G 외피 단백질을 암호화하는 하나 또는 여러 외피 DNA 플라스미드(들)로 추가로 형질감염될 수 있다.

[0209] 적절한 숙주 세포는 바람직하게는 인간 배양 세포주, 예를 들어 HEK293T 세포주와 같은 HEK 세포주이다.

[0210] 대안적으로, 벡터 입자를 생산하는 방법은 게놈이 하기의 성분 중 하나 이상으로 안정적으로 형질전환된 숙주 세포에서 수행된다: 렌티바이러스 벡터 DNA 서열, 패키징 유전자, 및 외피 유전자. 이러한 DNA 서열은 벡터 서열의 전사를 허용하고 입자 생산 속도를 향상시키기 위한 추가 프로모터를 포함하는, 본 발명에 따른 프로바이러스 벡터와 유사한 것으로 간주될 수 있다.

[0211] 바람직한 구현예에서, 숙주 세포는 전체 세포가 부풀어 오르거나 죽지 않고 연속적인 방식으로 배양 배지에서 바이러스 입자를 생산할 수 있도록 추가로 변형된다. 바이러스 입자 생산을 위한 기법에 관하여는 문헌[Strang 등, 2005, *J Virol* 79(3):1165-71; Relander 등, 2005, *Mol Ther* 11(3):452-9; Stewart 등, 2009, *Gene Ther*, 16(6):805-14; 및 Stuart 등, 2011, *Hum gene Ther*]을 참조할 수 있다.

[0212] 본 발명의 목적은 렌티바이러스 입자 벡터로 형질전환된 숙주세포로 구성된다.

[0213] 렌티바이러스 입자 벡터는 이전에 정의된 바와 같이 하기 성분을 포함할 수 있다:

[0214] - cPPT/CTS 폴리뉴클레오티드 서열; 및

[0215] - β2m 또는 MHCI 프로모터의 제어 하에 CAR을 암호화하는 핵산, 및 선택적으로 상기 기재된 추가 성분 중 하나.

[0216] 바람직하게는, 렌티벡터 입자는 10^6, 2 x 10^6, 5x 10^6, 10^7, 2 x 10^7, 5 x 10^7, 10^8, 2 x 10^8, 5 x 10^8, 또는 10^9 TU의 용량으로 존재한다.

[0217] 본 개시는 본 개시에 따른 SARS-CoV-2 S 단백질을 포함하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자를 제공한다. 렌티벡터는 통합적이거나 비통합적일 수 있다. 렌티바이러스 벡터는 SARS-CoV-2 S 단백질을 포함하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터(즉, "렌티바이러스 벡터 입자")이다.

[0218] 본 개시는 또한 본 개시에 따른 SARS-CoV-2 S 단백질을 포함하는 렌티바이러스 벡터 입자를 포함하는 면역원성 조성물을 제공한다. 렌티바이러스 입자와 관련하여 본원에 개시된 모든 구현예는 면역원성 조성물의 정의에 적용된다.

[0219] 몇몇 구현예에서, 면역원성 조성물은 SARS-CoV-2에 의한 인간 대상체의 감염을 예방하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 몇몇 구현예에서, 면역원성 조성물은 SARS-CoV-2에 노출되거나 SARS-CoV-2에 의해 감염될 위험이 있는 인간 대상체에서 SARS-CoV-2 복제로부터 보호하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 몇몇 구현예에서, 면역원성 조성물은 SARS-CoV-2에 노출되거나 SARS-CoV-2에 감염될 위험이 있는 인간 대상체에서 COVID-19와 같은, SARS-CoV-2에 의한 감염과 관련된 질병의 발병 또는 증상의 발병을 예방하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 몇몇 구현예에서, 면역원성 조성물은 SARS-CoV-2에 노출되거나 SARS-CoV-2에 감염될 위험이 있는 인간 대상체에서 SARS-CoV-2에 의한 감염과 관련된 신경학적 예후의 개시(onset)를 예방하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 몇몇 구현예에서, 면역원성 조성물은 SARS-CoV-2에 노출되거나 SARS-CoV-2에 의해 감염될 위험이 있는 인간 대상체의 중추신경계(CNS)를 보호하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 몇몇 구현예에서, 개시된 방법에 사용하기 위한 이들 적용 중 임의의 적용에서, 면역원성 조성물은 SARS-CoV-2에 대한 면역 반응을 유도하기 위한 유효량으로 예방제로서 대상체에게 투여될 수 있다.

[0220] 몇몇 구현예에서, 면역원성 조성물은 SARS-CoV-2 감염에 대해 또는 SARS-CoV-2 감염과 관련된 증상 또는 질병(COVID-19)의 발병으로부터 인간 대상체를 보호하는 방법에 사용하기 위한 것이고, 여기서 대상체는 폐 및/또는 CNS 병리가 발생할 위험이 있는 대상체이다. 특히 인간 대상체는 동반이환 상태, 특히 CNS에 영향을 미치는 동반이환 상태에 영향을 받기 때문에 SARS-CoV-2 복제로부터 CNS의 면역 보호가 필요한 대상체이다.

[0221] 본 개시는 또한 본 개시에 따른 SARS-CoV-2 S 단백질을 포함하는 렌티바이러스 벡터 입자 및 담체를 포함하는 백신 조성물을 제공한다. 몇몇 구현예에서, 백신은 백신 접종 대상체, 특히 인간 대상체가 COVID-19에 걸릴 가능성을 감소시킨다. 몇몇 구현예에서, 감소는 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%이다. 몇몇 구현예에서, 백신은 대상체의 COVID-19 질병 중증도를 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상 감소시킨다. 몇몇 구현예에서, 감소는 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%이다.

[0222] 몇몇 구현예에서, 백신은 SARS-Cov-2에 의한 감염에 대한 보호, 특히 멸균 보호를 제공한다. 몇몇 구현예에서, 백신은 면역원성 조성물과 관련하여 본원에 개시된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0223] 본원에 개시된 면역원성 조성물 및 백신은 본원에 개시된 투여 경로 및 투여 요법에 따라, 특히 하기 C.에 개시된 특정 실시양태에 따라, 특히 예시된 구현예에 따라 투여될 수 있다.

[0224] **C. 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 대한 보호 면역 반응을 유도 및/또는 활성화하는 방법**

[0225] 또한 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 대한 보호 면역 반응을 유도하거나 활성화하는 방법으로서, SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 작용제를 대상체의 상기도에 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하는 작용제는 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자이다. 본원의 방법의 개시내용은 본 개시에 개시된 방법에 사용하기 위한 면역원성 조성물 또는 본 개시에 개시된 방법에 사용하기 위한 백신에 유사하게

적용가능하다.

[0226] 몇몇 구현예에서, 작용제는 비강 흡입에 의해 투여된다.

[0227] 본원에서 사용되는 "상기도에 투여되는"은 상기도의 점막 내층으로 전달되는 임의의 유형의 투여를 포함하고 특히 비강 투여를 포함한다. 상기도에의 투여는 에어로졸 흡입, 비강 점적, 비강 흡입 및 이들의 모든 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 몇몇 구현예에서, 투여는 에어로졸 흡입에 의한 것이다. 몇몇 구현예에서, 투여는 비강 점적에 의한 것이다. 몇몇 구현예에서, 투여는 비강 흡입에 의한 것이다.

[0228] 몇몇 구현예에서, 치료 과정은 상기도에의 단일 투여로 구성된다. 몇몇 구현예에서, 치료 과정은 상기도에의 복수의 투여를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 치료 과정은 상기도에의 적어도 하나의 투여 및 기도 외부에의 적어도 하나의 투여를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 치료 과정은 기도 외부의 경로를 통한 적어도 1회의 프라이밍 투여 후 상기도에의 적어도 1회의 부스팅 투여를 포함한다. 기도 외부에의 투여는 근육내, 피내 또는 피하 투여일 수 있다. 몇몇 실시예에서, 치료 과정은 적어도 프라임/부스트 또는 프라임/표적 투여를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 투여 요법은 전신(특히 근육내) 투여와 같은 상기도 외부에의 프라임 투여 및 상기도에의 부스트 또는 표적 투여를 포함하거나 이로 구성된다. 작용제의 투여량은 프라임 및 부스트/표적 투여 단계에서 동일할 수 있거나 상이할 수 있고, 특히 상기도에의 투여의 경우에 더 높을 수 있다. 상기도에의 투여에 대한 세부사항은 하기에 제공된다.

[0229] 특정 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 LV::SFL, 특히 NILV::SFL이고 투여 요법은 전신 투여, 특히 상기도에의 근육내(i.m.) 프라임 및 부스트 투여, 특히 비강내 부스트 투여로 구성된다.

[0230] 특정 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 LV::$S_{prefusion}$, 특히 NILV::$S_{prefusion}$, 예컨대 LV::S2P△F 또는 NILV::S2P△F, 또는 LV::S2P3F 또는 NI LV::S2P3F이고, 투여 요법은 전신 투여, 특히 상기도에의 근육내(i.m.) 프라임 및 부스트 투여, 특히 비강내 부스트 투여로 구성된다.

[0231] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 하기의 것들로부터 선택된 폴리뉴클레오티드를 포함한다:

[0232] - 서열번호 13의 S2P△F(S2PdeltaF) 또는 서열번호 13과 적어도 90% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열, 특히 RBD에서 돌연변이, 특히 결실을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0233] - 서열번호 10의 S2P3F 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 10과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드로, 특히 여기서 서열번호 10과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열은 돌연변이 $986^{K\rightarrow P}$ and $987^{V\rightarrow P}$를 포함하는, 폴리뉴클레오티드.

[0234] - 서열번호 7의 S2P 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 7과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0235] - 서열번호 2의 SFL 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 2와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0236] - 서열번호 107의 S-B1.1.7 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 107과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0237] - 서열번호 110의 S-B351 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 110과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0238] - 서열번호 113의 S-B1.1.7 S-B351-2P 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 113과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드,

[0239] - 서열번호 116의 SFL-D614G 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 116과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 및

[0240] - 서열번호 119의 S-P1 또는 RBD에서 돌연변이를 갖는 서열번호 119와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

[0241] 몇몇 구현예에서, 보호 면역 반응은 대상체에서 SARS-CoV-2 중화 항체의 생성을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 중화 항체는 IgG 항체를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 보호 면역 반응은 대상체에서 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포의 생성을 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 CD4+ T 세포를 포함한다. 몇몇 구현예에서,

SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 CD8+ T 세포를 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포를 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 폐 CD8+ T 세포를 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 IFN-α 생성 T-세포를 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 이펙터 메모리(Tem) 및/또는 상주 메모리(Trm) 표현형을 갖는 T 세포를 포함한다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 후각 망울로 동원된다. 몇몇 구현예에서, 보호 면역 반응은 SARS-CoV-2 감염의 적어도 하나의 증상의 발생을 감소시킨다. 몇몇 구현예에서, 보호 면역 반응은 감염된 대상체가 SARS-CoV-2 감염의 적어도 하나의 증상을 겪는 기간을 감소시킨다. 몇몇 구현예에서, 보호 면역 반응은 대상체에서 SARS-CoV-2 감염 관련 염증이 발생할 가능성을 감소시킨다.

[0242] 다양한 구현예에서, 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자는 렌티바이러스 벡터 입자의 설명에 관한 구현예에서 개시되어 있는 임의의 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화할 수 있다.

[0243] 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 1과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 단백질 유도체는 서열번호 2와 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 서열로부터 발현된다. 몇몇 구현예에서, SARS-CoV-2 S 단백질 단편은 펩티드 61-75(NVTWFHAIHVSGTNG(서열번호 15)), 펩티드 536-550(NKCVNFNFNGLTGTG(서열번호 16)) 및 펩티드 576-576-590(VRDPQTLEILDITPC(서열번호 17))로부터 선택된 펩티드를 포함한다. 몇몇 구현예에서 SARS-CoV-2 S 유도체 또는 이의 단편은 서열번호 1에 대한 아미노산 변형을 포함하며, 상기 변형은 (i) $986^{K\rightarrow P}$ 및 $987^{V\rightarrow P}$, (ii) 681^{PRRARS}686(서열번호 22) → 681^{PGSAGS}686(서열번호 23), 및 (iii) $986^{K\rightarrow P}$, $987^{V\rightarrow P}$, 및 $675^{QTQTNSPRRAR}$685(서열번호 24) 결실로부터 선택된다. 몇몇 구현예에서, 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편은 서열번호 1, 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 및 120로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0244] 몇몇 구현예에서, 투여된 렌티바이러스 벡터 입자는 통합적이다. 몇몇 구현예에서, 투여된 렌티바이러스 벡터 입자는 비통합적이다. 몇몇 구현예에서, 투여된 비통합 렌티바이러스 입자는 인테그라제 코딩 서열에서 D64V 돌연변이를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 투여된 렌티바이러스 벡터 입자는 수포성 구내염 바이러스 외피 당단백질(VSV-G)로 슈도타이핑된다. 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터 입자는 렌티바이러스 벡터 입자 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 백신 제제로서 투여된다.

[0245] 몇몇 구현예에서, 렌티벡터는 중증급성호흡기증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편의 고발현을 유도하고 유도된 면역 반응에 의한 제거에 충분한 양으로 발현을 유도하는 프로모터를 함유한다. 몇몇 구현예에서, 프로모터는 삽입 효과를 피하기 위해 인핸서 요소가 결여되어 있다.

[0246] 몇몇 구현예에서, 투여 후 4일째에 마우스 또는 햄스터 동물 모델의 세포에 통합된 렌티바이러스 DNA의 적어도 95%, 99%, 99.9% 또는 99.99%가 투여 후 21일까지 제거된다.

[0247] 몇몇 구현예에서, 렌티벡터 입자는 10^6, 2 x 10^6, 5x 10^6, 10^7, 2 x 10^7, 5 x 10^7, 10^8, 2 x 10^8, 5 x 10^8, 또는 10^9 TU의 용량으로 존재한다.

[0248] 렌티바이러스 벡터에 의해 유도된 면역 반응은 B 세포 반응, CD4+ T 세포 반응 및/또는 CD8+ T 세포 반응일 수 있다.

[0249] 따라서 본 발명은 특히 상기도에 투여하기 위한 약제 또는 백신으로서 유용한 벡터를 제공한다.

[0250] 개시된 렌티바이러스 벡터는 기억 CTL 반응을 포함하는 B 세포 반응, CD4+ T 세포 반응, 및/또는 CD8+ T 세포 반응의 발생을 유도, 개선 또는 일반적으로 연관시키는 능력을 갖는다.

[0251] 몇몇 구현예에서, 렌티바이러스 벡터는 아쥬반트, 다른 면역원성 조성물 및/또는 임의의 다른 치료적 치료와 함께 사용된다.

[0252] 몇몇 구현예에 따르면, 본원에서 정의되거나 예시된 면역원성 조성물은 대상체의 상기도 및/또는 뇌에서 SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하기 위해 사용하기 위한 것이다.

[0253] 몇몇 구현예에 따르면, 면역원성 조성물은 B 및 T 세포 반응을 유도함으로써 SARS-CoV-2 Wuhan 균주, SARS-CoV-2 D614G 균주 및 SARS-CoV-2 B1.117 균주의 군으로부터 선택된 SARS-CoV-2를 포함하는 조상 및 SARS-CoV-2 P.1

변종과 같은 새로운 SARS-CoV-2 변종에 대해 폐 및 뇌의 교차 보호 면역 반응을 유도하기 위해 사용하기 위한 것이다.

[0254] 몇몇 구현예에 따르면, 면역원성 조성물은 본원에 정의된 바와 같이 사용하기 위한 것이며, 투여 형태 또는 슈도타이핑된 렌티바이러스 입자가 본원에 정의된 바와 같은 슈도타이핑된 렌티바이러스 입자를 포함하고 여기서 슈도타이핑된 렌티바이러스 입자는 비통합적임을 특징으로 한다.

[0255] 몇몇 구현예에서, 이들 면역원성 조성물은 SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하기 위해 사용하기 위한 것이며, 여기서의 반응은 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포, 특히 폐 CD8+ T 세포 및/또는 IFN-γ 생산 T 세포를 포함하는 SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포를 유도한다.

[0256] 몇몇 구현예에 따르면, 면역원성 조성물은 SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하기 위해 사용되며, 여기서의 반응은 이펙터 메모리(Tem) 및/또는 상주 메모리(Trm) 표현형을 갖는 T 세포를 포함하는 CD8+ T 세포를 유도한다.

[0257] 몇몇 구현예에 따르면, 면역원성 조성물은 본원에 정의된 바와 같이 사용하기 위한 것이며, SARS-CoV-2 S-특이적 T 세포는 후각 망울로 동원된다.

[0258] 몇몇 구현예에 따르면, 본 발명에 따라 사용하기 위한 면역원성 조성물은 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편이 서열번호 1, 5, 8, 11, 14, 108, 111, 114, 117 및 120으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0259] 몇몇 구현예에 따르면, 면역원성 조성물은 대상체에서 SARS-CoV-2 감염 관련 염증을 예방하거나 완화하기 위해 사용하기 위한 것이다.

[0260] **D. 상기도에의 투여를 위한 제형**

[0261] 본 개시의 면역원성 조성물은 대상체의 상기도에 투여하기에 적합한 제형(dosage form)으로 제공될 수 있다. 적절한 제형은 당업계에 공지되어 있다. 몇몇 구현예에서, 제형은 에어로졸 흡입에 적합하다. 몇몇 구현예에서, 제형은 비강 점적에 적합하다. 몇몇 구현예에서, 비강 투여 형태는 비강 흡입에 적합하다. 몇몇 구현예에서, 제형은 단일 투여량으로 분주된다. 몇몇 구현예에서, 제형은 단일 용량으로 포장된다.

[0262] **E. 키트**

[0263] 또한 본원에 개시된 방법을 실시하는데 사용하기에 적합한 키트가 제공된다. 몇몇 구현예에서 키트는 본 개시에 따른 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화하는 슈도타이핑된 렌티바이러스 벡터 입자를 대상체의 상기도에 투여하기 위한 제형 및 어플리케이터를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 어플리케이터는 에어로졸 흡입용 어플리케이터이다. 몇몇 구현예에서, 어플리케이터는 비강 점적을 위한 어플리케이터이다. 몇몇 구현예에서, 어플리케이터는 비강 흡입용 어플리케이터이다. 각각의 적합한 예는 당업계에 공지되어 있고 사용될 수 있다.

[0264] **F. 렌티바이러스 벡터**

[0265] 또한 이를 생성하기 위한 신규하고 자명하지 않은 렌티바이러스 벡터 및 플라스미드가 제공된다. LV 및 플라스미드는 중증 급성 호흡기 증후군 베타-코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질 또는 이의 유도체 또는 단편을 암호화한다.

[0266] 본 발명의 여러 구현예를 설명하였지만, 본원의 개시 내용은 단지 예시일 뿐이며 다양한 다른 대안, 적용 및 수정이 본 발명의 범위 내에서 이루어질 수 있다는 것이 당업자에 의해 주목되어야 한다. 따라서, 본 발명은 본원에 예시된 특정 구현예에 제한되지 않는다.

[0267] **G. 실시예**

[0268] **실시예 1: 인간 ACE2를 발현하도록 처리된 골든 햄스터 및 마우스의 전임상 동물 모델에서 SARS-Cov-2에 대한 LV를 이용한 비강 백신접종**

[0269] 실시예 1.1: 물질 및 방법

[0270] 1. 1.1 SCoV-2에서 유래된 SFL, S1-S2 또는 S1을 암호화하는 전달 pFLAP 플라스미드의 제작.

[0271] 코돈-최적화 전장 S(1-1273) 서열을 pMK-RQ_S-2019-nCoV로부터 증폭하고 pFlap-ieCMV-WPREm의 BamHI 및 XhoI

부위 사이에 삽입하였다. S1-S2(1-1211) 또는 S1(1-681)을 암호화하는 서열을 pFlap-ieCMV-SFL-WPREm 플라스미드로부터 PCR로 증폭하고 BamHI 및 XhoI 제한 부위 사이의 pFlap-ieCMV-WPREm으로 서브클로닝했다. 각각의 PCR 산물은 천연 인간 ieCMV 프로모터와 돌연변이된 WPRE(Woodchuck Posttranscriptional Regulatory Element) 서열 사이에 삽입하였으며, 여기서 X 단백질 펩티드의 발현을 피하기 위해 WPRE의 단백질 X의 시작 코돈에 돌연변이를 도입하였다. 플라스미드를 50㎍/ml의 카나마이신이 보충된 Lysogeny Broth(LB)에서 대장균 DH5a에서 증폭하고, NucleoBond Xtra Maxi EF 키트(Macherey Nagel)를 사용하여 정제하고 Tris-EDTA 내독소가 없는(TE-EF) 완충액에 밤새 재현탁했다. 플라스미드를 NanoDrop 2000c 분광광도계(Thermo Scientific)로 정량하고, TE-EF 버퍼에서 1 ㎍/㎕로 조정하고, 분취하고 -20℃에서 보관하였다. 플라스미드 DNA는 (i) 제한 절단을 이용한 진단 검사 및 (ii) 이식유전자 삽입 부위에 근접한 영역의 시퀀싱에 의해 검증하였다.

[0272] 1. 1.2 LV 벡터의 생성 및 적정

[0273] 비복제적 통합 LV 벡터는 이전에 설명한 바와 같이 HEK(Human Embryonic Kidney)-293T 세포에서 생성하였다(Zennou 등, 2000). 페트리 접시당 6 x 10^6 세포를 DMEM에서 배양하고 하기의 것들의 혼합물 1 ml로 삼자(tripartite) 방식으로 동시 형질감염했다: (i) 코돈 최적화된 *gag-pol-tat-rre-rev*를 암호화하는 2.5 ㎍/ml의 pSD-GP-NDK 패키징 플라스미드, (ii) 10 ㎍/ml의 VSV-G 인디애나 외피 플라스미드, 및 (iii) 125mM $Ca(ClO_3)_2$를 포함하는 Hepes 1X에서 10 ㎍/ml의 전달 pFLAP 플라스미드. 형질감염 48시간 후 상층액을 수확하고, 4℃에서 2500rpm으로 6분 원심분리하여 정화한 다음, 잔류 DNA를 제거하기 위해 최종적으로 $MgCl_2$(2mM)를 함유하는 Hepes-완충 용액에서 37℃에서 벤조나제 10U/ml 최종 농도로 30분 동안 처리하였다. LV 벡터를 분주하고 -80℃에서 보존하였다. LV 제제의 역가를 측정하기 위해, HEK-293T를 세포 증식을 차단하는 8 ㎛M 아피디콜린(Sigma)의 존재 하에 완전한 DMEM에서 편평 바닥 6-웰 플레이트에서 4 x 10^5세포/웰로 분포시켰다. 그런 다음 세포에 LV 제제의 연속 희석액을 형질도입했다. 핵 유전자 전달의 효능에 비례하는 역가는 다른 곳에서 기재된 바와 같이(Iglesias 등, 2006), pFLAP 플라스미드에 특이적인 정방향 5'-TGG AGG AGG AGA TAT GAG GG-3'(서열번호 100) 및 역방향 5'-CTG CTG CAC TAT ACC AGA CA-3'(서열번호 101) 프라이머 및 숙주 하우스키핑 유전자 *gadph*에 특이적인 정방향 5'-TCT CCT CTG ACT TCA ACA GC-3'(서열번호 102) 및 역방향 5'-CCC TGC ACT TTT TAA GAG CC-3'(서열번호 103) 프라이머를 이용하여 형질도입 후 3일째에 총 용해물에 대한 qPCR에 의해 형질도입 단위(TU)/ml로 측정한다.

[0274] 1. 1.3 마우스 연구

[0275] 암컷 C57BL/6J 마우스(Janvier, Le Genest Saint Isle, France)는 생후 6주에서 10주 사이에 사용하였다. 수컷 Mesocricetus auratus 골든 햄스터(Janvier, Le Genest Saint Isle, France)는 성숙한 상태, 즉 80-90 그램 무게로 구입했다. 면역화 요법의 시작 시 체중은 100 내지 120g이었다. 동물에 대한 실험은 지역 윤리 위원회(CETEA #DAP20007)와 고등 교육 연구부 APAFIS#24627-2020031117362508 v1에서 전달한 프로토콜 동의에 따라, 파스퇴르 연구소 안전성(Institut Pasteur Safety)의 동물 관리 및 사용 위원회(Animal Care and Use Committee)의 승인 후 유럽 및 프랑스 지침(Directive 86/609/CEE 및 1987년 10월 19일 법령 87-848)에 따라 수행되었다. 복강내(i.p.) 주사를 통해 지시된 TU의 LV로 마우스를 백신접종하였다. 결합 및 중화 활성을 모니터링하기 위해 면역화 후 다양한 시점에서 혈청을 수집하였다.

[0276] 1. 1.4 SARS-CoV-2 접종

[0277] Ad5::hACE2-전처리된 마우스 또는 햄스터는 케타민 및 자일라진 혼합물의 복막 주사로 마취하였고, PSM-III로 옮겨 VeroE6 세포(프랑스 국립 바이러스 참조 센터(Centre National de Reference des Virus Respiratoires)에 의해 제공됨)에서 증폭된 SARS-CoV-2 임상 분리주 1 x 10^5 $TCID_{50}$으로 접종하였다. 바이러스 접종물은 마우스의 경우 20 ㎕, 햄스터의 경우 50 ㎕로 함유되었다. 그런 다음 동물을 파스퇴르 연구소의 BSL3 동물 시설에 있는 격리 장치에 보관했다. 살아있는 SARS-CoV-2와 함께 감염된 마우스에서 회수한 장기 및 체액은 BioSafety Level BSL3 시설의 승인된 표준 운영 절차에 따라 조작하였다.

[0278] 1. 1.5 재조합 S_{CoV-2} 단백질 변이체

[0279] SARS-CoV-2 S 엑토도메인(a.a. 1 내지 1208), S1 모노머(a.a. 16 내지 681) 및 RBD 하위 도메인(아미노산 331 내지 519)(둘 모두 뮤린 IgK 리더 펩타이드가 앞에 있고 8xHis Tag(서열번호 104)가 뒤따름)의 안정화된 삼량체 버전을 암호화하는 코돈 최적화된 뉴클레오티드 단편을 합성하고 pcDNA™3.1/Zeo(+) 발현 벡터(Thermo Fisher

Scientific사)에 클로닝했다. 단백질은 이전에 기술된 폴리에틸렌이민(PEI)-침전 방법(Lorin 및 Mouquet, 2015)을 사용하여 기하급수적으로 성장하는 Freestyle™ 293-F 현탁 세포(Thermo Fisher Scientific사, Waltham, MA)의 일시적 동시 형질감염에 의해 생성하였다. 재조합 S_{CoV-2} 단백질은 제조사의 지침(Thermo Fisher Scientific사)에 따라 Ni Sepharose® Excel Resin을 사용하여 친화성 크로마토그래피로 정제했다. 단백질 순도는 NuPAGE™ 3-8% Tris-Acetate 겔(Life Technologies사)을 사용하여 환원 및 비환원 조건에서 SDS-PAGE 후 Pierce Silver Stain 키트(Thermo Fisher Scientific사)를 사용하여 인겔(in-gel) 단백질 은염색으로 평가했다. 정제된 단백질을 Slide-A-Lyzer® 투석 카세트(10kDa MW 컷오프, Thermo Fisher Scientific사)를 사용하여 PBS에 대해 밤새 투석했다. 단백질 농도는 NanoDrop™ One 장비(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 측정하였다.

[0280] 1. 1.6 ELISA

[0281] 96-웰 Nunc Polysorp 플레이트(Nunc, Thermo Scientific)를 4℃에서 밤새 탄산염 완충액 (pH 9.6)에서 100ng/웰의 정제된 tri-S 단백질로 코팅했다. 0.1% Tween 20(PBST)이 포함된 PBS로 세척한 후, 플레이트 웰을 1% Tween20 및 10% FBS가 포함된 PBS로 실온에서 2시간 동안 블로킹했다. PBST 세척 후, 10% FBS를 함유하는 PBST에서 1:100 희석된 혈청 및 4개의 연속적 1:10 희석액을 첨가하고 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. PBST 세척 후, 플레이트를 1,000배 희석된 퍼옥시다제-접합 염소 항-마우스 IgG/IgM(Jackson ImmunoResearch Europe Ltd사, Cambridgeshire, United Kingdom)과 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트는 PBST 세척 후 100 μl의 TMB 발색 기질(TMB, Eurobio Scientific사)을 첨가하여 노출(reveal)시켰다. 광학 밀도는 30분 인큐베이션 후 PR3100 판독기에서 450nm/620nm에서 측정하였다.

[0282] 1. 1.7 nAb 검출

[0283] 안정적으로 인간 ACE2를 발현하도록 형질도입된 HEK(Human Embryonic Kidney) 293-T 세포와 리포터 루시퍼라제 반딧불이 유전자를 포함하는 안전한 비복제 S_{CoV-2} 슈도타이핑된 LV 입자를 사용하는 억제 분석을 통해 혈장의 연속 희석액을 nAb에 대해 평가하여, 천연 SARS-CoV-2 바이러스의 융합 단계를 모방함으로써 숙주 세포 침입의 정량화를 가능하게 했다(Sterlin 등). 먼저, S_{CoV-2} 슈도타이핑된 LV의 1.5 x 10^2 TU를 실온에서 30분 동안 U-바닥 플레이트에서 DMEM(10% 열 불활성화된 FCS 및 100 U/ml 페니실린 및 100 μg/ml 스트렙토마이신 함유)에서 최종 부피 50 μl로 각 혈청을 연속적 희석액과 함께 전배양했다. 그런 다음 샘플을 투명하고 평평한-바닥 96-웰 블랙 플레이트로 옮기고 각 웰에 50 μl에 포함된 2 x 10^4 hACE2+ HEK293-T 세포를 수용했다. 37℃, 5% CO_2에서 2일 배양 후, 리포터 용해 완충액(Promega)이 있는 루시퍼라제 분석 시스템 키트를 사용하여 루시퍼라제 활성을 측정함으로써 슈도타이핑된 LV 입자에 의한 hACE2+ HEK293-T 세포의 형질도입 효율을 측정하였다. 이를 위해, 배양 웰의 상등액을 완전히 제거하고, 각 배양 웰에 40 μℓ의 리포터 용해 완충액 1X와 50 μℓ의 루시퍼라제 분석 시약(Luciferase FireFly)를 순차적으로 첨가하였다. 생물발광 신호는 LB 960 플레이트 판독기(Berthold사)를 사용하여 정량하였다.

[0284] 1. 1.8 S_{FL} T-세포 에피토프 매핑

[0285] 면역우성 에피토프를 매핑하기 위해, 전체 스파이크 단백질에 걸쳐 있는 펩티드를 10개의 풀에 모았으며, 각각은 10개의 아미노산이 겹치는 15개의 아미노산 잔기를 포함했다. 합성 펩티드는 Mimotopes(호주)에서 구입했다. IFN-g ELISpot 분석은 이전에 설명한 대로 수행하였다(Dion 등, 2013). 풀링된 펩티드의 이러한 상이한 세트는 매트릭스 분석에서 사용되어 각 작제물에 의해 유도된 에피토프 반응을 ICS에 의해 매핑했다. 펩티드는 2mg/ml의 농도로 DMSO에 용해하였고 ELISpot 및 ICS 분석에서 각각 사용하기 전에 배양 배지로 1μg/ml 및 2-5μg/mL로 사용 전에 희석하였다. ELISpot에서의 반응은 3중 웰에서 반점-형성 세포의 중간 수가 대조군 웰에서 관찰된 것의 2배 이상이고 배경을 뺀 후 백만 개의 비장 세포당 적어도 50개의 반점-형성 세포가 검출된 경우 양성으로 간주하였다.

[0286] 1. 1.9 Ad5 유전자 전달 벡터의 생성 및 마우스의 비강내 전처리

[0287] ViraPower Adenoviral Promoterless Gateway Expression Kit(Thermo Fisher Scientific사, 프랑스)를 사용하여 Ad5 유전자 전달 벡터를 생성하였다. pCMV-BamH1-Xho1-WPRE 서열은 하기의 것들을 사용하여 pTRIP-3CMV 플라스미드로부터 PCR 증폭하였다: (i) 5' 말단에서 attB1을 암호화하는 정방향 프라이머, 및 (ii) 5' 말단에서 attB2 및 SV40 polyA 신호 서열 모두를 암호화하는 역방향 프라이머. pDORN207-CMV-BamH1-Xho1-WPRE-SV40

polyA를 형성하기 위해 attb-PCR 산물을 BP 클로나제 반응을 통해 게이트웨이 pDORN207 공여 벡터에 클로닝했다. *hACE2*는 hACE2를 발현하는 pcDNA3.1[1](Nicolas Escriou로부터 얻음)의 플라스미드 유도체로부터 증폭하였으며, *egfp*는 pTRIP-ieCMV-eGFP-WPRE[2]로부터 증폭하였다. 증폭된 PCR 산물을 BamH1 및 Xho1 제한 부위를 통해 pDORN207-CMV-BamH1-Xho1-WPRE-SV40 polyA 플라스미드에 클로닝했다. 최종 Ad5 플라스미드를 얻기 위해, *hACE2* 또는 *gfp* 유전자를 포함하는 pDORN207 벡터를 LR Clonase 반응을 통해 pAd/PL-DEST™ 벡터에 추가로 삽입했다.

[0288] Ad5 비리온은 제조사의 프로토콜(ViraPower Adenoviral Promoterless Gateway Expression Kit, Thermo Fisher Scientific사)에 따라. E3-형질전환(transcomplementing) HEK-293A 세포주를 pAd CMV-GFP-WPRE-SV40 polyA 또는 pAd CMV-hACE2-WPRE-SV40 polyA 플라스미드로 형질감염시킨 후 후속 벡터 증폭에 의해 생성하였다. Ad5 입자는 Adeno-X Rapid Maxi 정제 키트를 사용하여 정제하고 Amicon Ultra-4 10k 원심 필터 장치로 농축했다. 벡터를 재현탁하고 2.5% 글루코스가 보충된 PIPES 완충액(pH 7.5)에서 -80℃로 보관하였다. Ad5는 HEK-293T 세포에 적합한, Gallaher 등[3]에 의해 설명된 qRT-PCR 프로토콜을 사용하여 적정하였다.

[0289] 공격접종(challenge) 4일 전에, 마우스에게 케타민(Imalgene, 100 mg/kg)과 실라진(Rompun, 10 mg/kg)의 혼합물의 복강내 주사하여 얻은 전신 마취하에서, 15 $\mu\ell$의 PBS에 재현탁된 2.4 x 10^9 IGU의 Ad5::hACE2, Ad5::GFP 또는 대조군 빈 벡터를 비강내 주입하였다.

[0290] 1. 1.10 웨스턴 블롯

[0291] Ad5::hACE2-형질도입 마우스의 폐에서 hACE2의 발현을 웨스턴 블롯팅으로 평가하였다. 폐 균질액의 1 x 10^6 세포를 4 내지 12% NuPAGE Bis-Tris 단백질 겔(Thermo Fisher Scientific사, 프랑스) 상에서 분리한 다음 니트로셀룰로스 막(Biorad사, 프랑스)으로 옮겼다. 니트로셀룰로오스 막을 실온에서 2시간 동안 0.5% Tween PBS(PBS-T) 중 5% 무지방 우유에서 블로킹하고 1mg/mL(AF933, R&D systems사)에서 염소 항-hACE2 1차 Ab와 밤새 반응시켰다. PBS-T로 10분씩 3회 세척한 후, 막을 HRP-접합 항-염소 2차 Ab 및 HRP-접합 항-β-액틴(ab197277, Abcam사)과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 막을 PBS-T로 세 번 세척한 후 ChemiDoc XRS+(Biorad사, 프랑스)에서 슈퍼 시그널 웨스트 펨토 최대 감도 기질(ThermoFisher사, 프랑스)를 통해 강화된 화학발광으로 시각화하였다. PageRuler Plus 전염색(prestained) 단백질 래더(ladder)를 크기 기준으로 사용하였다.

[0292] 1. 1.11 폐의 SARS-CoV-2 바이러스 부하의 측정

[0293] 각 폐엽의 절반을 무균적으로 제거하고 -80℃에서 동결시켰다. 장기를 해동하고 500μl의 얼음 냉각 PBS에서 용해 매트릭스 D(MP Biomedical사)를 사용하여 4.0m/s에서 20초 동안 두 번 균질화했다. 균질화는 MP Biomedical Fastprep 24 Tissue Homogenizer에서 수행하였다. 미립자 바이러스 RNA는 제조사의 절차에 따라 QIAamp Viral RNA Mini Kit(Qiagen사)을 사용하여 폐 균질액 70μl로부터 추출했다. 바이러스 부하는 SuperScript™ III Platinum One-Step Quantitative RT-PCR 시스템(Invitrogen사) 및 하기 표 1에 나열된 SARS-CoV-2 외피(E) 유전자를 표적하는 프라이머 및 프로브(Eurofins사)를 사용하여, 본질적으로 Corman 등(Corman 등, 2020)에 기재된 역전사 및 실시간 TaqMan™ PCR에 따라 측정하였다. 플라스미드 pCI/SARS-CoV E 유래의 시험관내 전사된 RNA는 T7 RiboMAX Express Large Scale RNA 생성 시스템(Promega사)을 사용하여 합성한 다음 페놀/클로로포름 추출 및 에탄올을 사용한 2회 연속 침전으로 정제했다. 광학 밀도 측정으로 RNA 농도를 측정한 다음, RNA를 100μg/mL tRNA 담체를 함유하는 RNAse가 없는 물에 10^9 게놈 당량/μL로 희석하고 -80℃에서 일회용 분취량으로 보관했다. 시험관 내에서 전사된 이러한 RNA의 일련의 희석액은 10μg/ml tRNA 담체를 포함하는 RNAse가 없는 물에서 준비하였고 각 분석에서 표준 곡선을 설정하는데 사용하였다. 열 사이클링 조건은 다음과 같았다: (i) 55℃에서 10분 동안 역전사, (ii) 95℃에서 3분 동안 효소 불활성화, 및 (iii) 95℃에서 15초 동안, 58℃에서 30초 동안 변성/증폭의 45 사이클. 산물은 ABI 7500 Fast 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems사)에서 분석하였다.

[0294] 1. 1.12 폐 선천성 면역 세포의 세포 계측 분석

[0295] 개별 마우스의 폐를 콜라게나아제-DNAse-I로 처리하고 370℃에서 30분간 인큐베이션하고 GentleMacs를 사용하여 균질화했다. 세포를 100 μm 기공 필터를 통해 여과하고 8분 동안 1200 rpm에서 원심분리했다. 그런 다음 세포를 적혈구 용해 완충액(Sigma사)으로 처리하고 PBS로 2회 세척했다. 그런 다음 세포를 다음과 같이 염색했다.

(i) DC, 단핵구, 폐포 및 간질 대식세포를 검출하기 위해: Near IR Live/Dead(Invitrogen사), FcγII/III 수용체 차단 항-CD16/CD32(BD Biosciences사), BV605-항-CD45(BD Biosciences사), PE-항-CD11b(eBioscience사), PE-Cy7-항-CD11c(eBioscience사), BV450-항-CD64(BD Biosciences사), FITC-항-CD24(BD Biosciences사), BV711-항-CD103(BioLegend사), AF700-항-MHC-II(BioLegend사), PerCP-Cy5.5-항-Ly6C(eBioscience사) 및 APC 항-Ly-6G(Miltenyi사) mAbs, (ii) 호중구 또는 호산구를 검출하기 위해: Near IR DL(Invitrogen사), FcγII/III 수용체 차단 항-CD16/CD32(BD Biosciences사), PerCP-Vio700-항-CD45(Miltenyi사), APC-anti-CD11b(BD Biosciences사), PE-Cy7-항-CD11c(eBioscience사), FITC-항-CD24(BD Biosciences사), AF700-항-MHC-II(BioLegend사), PE-항-Ly6G(BioLegend사), BV421-항-Siglec-F(BD Biosciences사), (iii) 비만 세포, 호염기구, NK를 검출하기 위해: Near IR DL(Invitrogen사), BV605-항-CD45(BD Biosciences사), PE-항-CD11b(eBioscience사), eF450-항-CD11c(eBioscience사), PE-Cy7-항-CD117(BD Biosciences사), APC-항-FcER1(BioLegend사), AF700-항-NKp46(BD Biosciences사), FITC-항-CCR3(BioLegend사), FcγII/III 수용체 차단 항-CD16/CD32는 없음. 세포를 4℃에서 25분 동안 적절한 혼합물과 함께 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 3% FCS를 함유하는 PBS로 2회 세척한 다음 PFA 4%에서 고정하고 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. Attune NxT cytometer 시스템(Invitrogen사)에서 세포를 획득하고 데이터를 FlowJo 소프트웨어(Treestar사, 미국 OR)로 분석했다.

[0296] 1.1.13 qRT-PCR 폐에서 염증성 사이토카인 및 케모카인의 검출

[0297] 폐 샘플을 TRIzol 시약 1mL를 함유하는 용해 기질 D(MP Biomedical사)에 첨가하고 MP Biomedical Fastprep 24 Tissue Homogenizer를 사용하여 6.0m/s에서 30초 동안 2회 균질화했다. 제조사의 절차에 따라 TRIzol 시약(ThermoFisher Scientifc사, 프랑스)을 사용하여 총 RNA를 추출했다. cDNA는 20μl 반응에서 2.5mM의 올리고(dT) 18 프라이머(서열번호 105), 0.5mM의 데옥시리보뉴클레오티드, 2.0U의 RNase 억제제 및 SuperScript IV 역전사 효소(ThermoFisher Scientific사, 프랑스)의 존재하에 4mg의 RNA로부터 합성하였다. 실시간 PCR은 QuantStudio® 7 Flex Real-Time PCR System(ThermoFisher Scientifc사, 프랑스)에서 수행하였다. iQ™ SYBR® Green Supermix(Biorad사, 프랑스) 5ml, DEPC-물에 1:15로 희석된 cDNA 4ml, 0.5mM의 최종 농도에서 각 정방향 및 역방향 프라이머 0.5ml를 포함하는 10ml의 최종 반응 부피에서 3회 반응을 수행했다(표 2). 하기 열적 프로파일이 사용되었다: 95℃에서 3분 동안 폴리머라제 활성화의 단일 사이클, 이어서 95℃에서 15초 및 60℃에서 30초의 40회 증폭 사이클(어닐링-연장 단계). 평균 CT 값은 표적 사이토카인/케모카인의 상대적 정량화를 위해 기술적 복제물로부터 계산하였다. 사이토카인/케모카인 앰플리콘의 CT와 기준 β-글로빈의 CT의 차이(△CT)를 계산하고 핵산의 양의 차이에 대해 정규화하였다. 비교 △△CT 방법을 사용하여 실험 조건의 △CT를 PBS 처리된 마우스와 상대적으로 비교하였다. 유전자 발현의 배수 변화는 2-△△CT를 사용하여 추가로 계산하였다.

[0298] 실시예 1.2: SARS-CoV-2 스파이크 단백질 변이체를 암호화하는 LV에 의한 항체 반응의 유도

[0299] S_{CoV-2}에 특이적인 nAbs를 유도할 수 있는 백신 후보를 개발하기 위해, 본 발명자들은 사이토메갈로바이러스(CMV) 즉시-초기 프로모터의 전사 제어하에 하기의 코돈 최적화된 서열을 암호화하는 LV를 생성했다: (i) S의 전장 막 고정 형태(LV::S_{FL}), (ii) 막관통 및 C-말단 짧은 내부 꼬리가 없는 S1-S2 엑토-도메인(LV::S1-S2), 또는 (iii) S1 단독(LV::S1), 모두 RBD(**도 1A**)를 갖고 있으며, 전향적 구조적 이질성(prospective conformational heterogeneity)이 있다. 이들 벡터에 의해 유도된 체액성 반응을 평가하기 위해, C57BL/6 마우스(n = 4/그룹)를 마우스당 1 x 10^7 TU의 LV, 또는 음성 대조군으로서 GFP를 암호화하는 LV의 단일 복강내 주사에 의해 면역화시켰다. S_{CoV-2} 특이적 Ab 반응은 면역화 후 1, 2, 3, 4 및 6주에 혈청에서 조사하였니다. LV::S_{FL} 또는 LV::S1-S2-면역화 마우스에서, S_{CoV-2}-특이성 면역글로불린 G(IgG)는 면역화 후 1주부터 검출할 수 있었고 그의 양은 면역화 후 6주까지 점진적인 증가를 보였다. 평균 역가 ± SEM = (4.5 ± 2.9) x 10^6 또는 (1.5 ± 1) x 10^6. 비교로서, S_{CoV-2}-특이적 IgG 역가는 그의 LV::S1-면역화 대응물에서 100x 이하, 즉, (7.1 ± 6.1) x 10^4이었다 **(도 1B)**.

[0300] 그런 다음 혈청은 S_{CoV-2}로 슈도타이핑된 비복제 LV 입자 대용물(surrogate)에 의한 hACE2+ 세포 침입의 nAb-매개 억제를 기반으로 하는 신뢰할 수 있는 중화 분석을 사용하여 SARS-CoV-2를 중화하는 능력에 대해 평가하였다(Sterlin 등). 이러한 S_{CoV-2} 슈도타이핑된 LV 입자는 생물학적 유체에 함유될 수 있는 nAb의 중화 효율에 반비례하는 hACE2+ 숙주 세포 침입의 정량화를 가능하게 하는 리포터 루시퍼라제 유전자를 갖고 있다. LV::S_{FL}-,

LV::S1-S2- 또는 LV::S1-면역화 마우스에서 얻은 혈청의 50% 유효 농도(EC50)의 분석 결과, LV::S_{FL}이 S_{CoV}-특이적 nAbs 를 유도하는데 가장 강력한 벡터라는 것이 명확하게 확립되었다(도 1C). 더욱이, nAb 역가는 LV::S_{FL}-면역화 마우스의 혈청에서만 S_{CoV-2}-특이적 IgG 역가와 상관관계가 있었다($p < 0.0001$, $R^2 = 0.645$, 양방향 Spearman 순위 상관 검정)**(도 1E)**. 이러한 결과는 S1-S2 또는 S1 폴리펩티드에서, 관련 B 세포 에피토프의 형태가 천연 S_{FL}의 형태와 구별되며, 후자는 S_{CoV-2}-hACE2 상호 작용 및 숙주 세포 침입을 억제할 수 있는 nAb를 유도하는 유일한 변이체를 나타냄을 강력하게 시사한다. LV::S_{FL}로 면역화된 마우스와 프랑스 최초의 전염병 지역 중 하나인 Crepy en Valois에 거주하는 경미한 증상을 보이는 감염자 코호트의 혈청 중화능을 비교한 결과 동등한 중화 활성 평균을 보였다**(도 1D)**. 이러한 데이터는 LV::S_{FL}에 의해 유도된 체액 반응의 보호 가능성을 예측했다.

[0301] 중화 Ab를 유도할 때 LV::S 벡터의 면역원성을 잠재적으로 증가시키기 위해, 본 발명자들은 다음과 같이 조작된 안정화된 전융합(pre-fusion) SCoV-2를 암호화하는 LV 벡터를 생성했다:

[0302] (i) 두 개의 986K->P 및 987V->P 연속적 a.a 치환을 포함하는 안정성이 향상된 SCoV-2. 견고한 프롤린 잔기로의 a.a 치환은 구조적 엔트로피를 감소시켜 단백질 안정성을 증가시킨다는 것이 실제로 입증되었다.

[0303] (ii) 푸린 절단 부위에서 681PRRARS686(서열번호 22)->681PGSAGS686(서열번호 23) a.a. 치환을 갖는 SCoV-2. 이로써 이러한 단백질 분해 효소에 의해 인식되지 않는다.

[0304] (iii) 986K->P 및 987V->P 연속적 a.a. 치환을 갖고 퓨린 절단 부위를 포함하는 675 ^{QTQTNSPRRAR} 685(서열번호 24)가 결실된 SCoV-2.

[0305] 도 17A는 pFlap-ieCMV-S_{FL}-WPREm의 플라스미드 맵을 도시한다.

[0306] pFlap-ieCMV-S_{FL}-WPREm의 뉴클레오티드 서열은 서열번호 3으로 확인되는 도 20A에 도시되어 있다. 이러한 벡터에 존재하는 S 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 4로 확인되는 도 20B에 도시되어 있다. 이러한 벡터에 존재하는 S 단백질을 암호화하는 아미노산 서열은 서열번호 5로 확인되는 도 20C에 도시되어 있다.

[0307] 도 17B는 pFlap-ieCMV-S2P-WPREm의 플라스미드 맵을 도시한다.

[0308] pFlap-ieCMV-S2P-WPREm의 뉴클레오티드 서열은 서열번호 6으로 확인되는 도 21A에 도시되어 있다. 이러한 벡터에 존재하는 S 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 7로 확인되는 도 21B에 도시되어 있다. 이러한 벡터에 존재하는 S 단백질을 암호화하는 아미노산 서열은 서열번호 8로 확인되는 도 21C에 도시되어 있다.

[0309] 도 17C는 pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm의 플라스미드 맵을 도시한다.

[0310] pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm의 뉴클레오티드 서열은 서열번호 9으로 확인되는 도 22A에 도시되어 있다. 이러한 벡터에 존재하는 S 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 7로 확인되는 도 22B에 도시되어 있다. 이러한 벡터에 존재하는 S 단백질을 암호화하는 아미노산 서열은 서열번호 11로 확인되는 도 22C에 도시되어 있다.

[0311] 도 17D는 pFlap-ieCMV-S2PdeltaF-WPREm의 플라스미드 맵을 도시한다.

[0312] pFlap-ieCMV-S2PdeltaF-WPREm의 뉴클레오티드 서열은 서열번호 12으로 확인되는 도 23A에 도시되어 있다. 이러한 벡터에 존재하는 S 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 7로 확인되는 도 23B에 도시되어 있다. 이러한 벡터에 존재하는 S 단백질을 암호화하는 아미노산 서열은 서열번호 14로 확인되는 도 23C에 도시되어 있다.

[0313] COLLECTION NATIONALE DE CULTURES DE MICROORGANISMES(CNCM)는 특허 절차를 위한 미생물 기탁의 국제적 승인에 관한 부다페스트 조약에 따라 국제 기탁 기관의 지위를 갖는다. CNCM은 프랑스, 75724 파리 세덱스 15, 닥터 루 거리 25-28, 파스테르 연구소에 위치하여 있다.

[0314] 하기의 물질들을 2020년 7월 15일 기탁하였다: pFlap-ieCMV-S2PdeltaF-WPREm (CNCM I-5537), pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm (CNCM I-5538), pFlap-ieCMV-S2P-WPREm (CNCM I-5539), and pFlap-ieCMV-SFL-WPREm (CNCM I-5540). 기탁 접수증이 함께 제출된다.

[0315] 하기의 물질들을 2021년 7월 6일 CNCM에 기탁하였다: pFlap-ieCMV-S-B1.1.7 -WPREm(CNCM I-5708), pFlap-

ieCMV-S-B351-WPREm(CNCM I-5709), pFlap-ieCMV-S-B351-2P-WPREm(CNCM I-5710), pFlap-ieCMV--SFL-D614G-WPREm(CNCM I-5711), pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm(CNCM I-5712). 기탁 접수증이 함께 제출된다.

[0316] LV::SFL로 면역화된 C57BL/6 마우스(n = 3)는 면역화 후 2주차에 IFNγ ELISPOT 기반 에피토프 매핑에 의해 검출된 바와 같이 강한 항-SCoV-2 T 세포 반응을 나타냈으며, 이는 전장 S_{CoV-2}에 걸친 15-mer 펩타이드의 뚜렷한 풀로 자극된 비장 세포에 적용되었다(**도 2A**). 상당한 양의 반응 T 세포가 16개 펩타이드 풀 중 6개에서 검출되었다. 이들 양성 풀의 디콘볼루션은 S:256-275(SGWTAGAAAYYVGYLQPRTF - 서열번호 32), S:536-550(NKCVNFNFNGLTGTG - 서열번호 16) 및 S:576:590(VRDPQTLEILDITPC - 서열번호 17) 면역우성 에피토프의 확인을 가능하게 하였고, 이들 에피토프는 > 2000 SFU(Spot Forming Unit) / 1 x 10^6 비장 세포를 생성했다(**도 2B**). 이들 에피토프는 세포내 사이토카인 염색으로 평가한 바와 같이 CD4+가 아닌 CD8+ T 세포를 유도했다(**도 2C**). 이들 T 세포의 우세한 CD8+ 표현형은 MHC-I 제시 경로에의 LV-암호화 항원의 선호되는 방향에 따른 것이다(Hu 등, 2011). 본 발명자들은 또한 S:441-455(LDSKVGGNYNYLYRL - 서열번호 18), S:671-685(CASYQTQTNSPRRAR 서열번호 19) 및 S:991-1005(VQIDRLITGRLQSLQ - 서열번호 20) 하위 우성 에피토프를 확인했고, 이들 에피토프는 ELISPOT 분석에서 < 2000 SFU / 1 x 10^6 비장 세포를 생성했다(**도 2B**).

[0317] 실시예 1.3: Ad5 유전자 전달 벡터를 사용하여, 기도에서 인간 ACE2를 발현하는 뮤린 모델의 설정.

[0318] S_{CoV-2}는 뮤린 ACE2와 효율적으로 상호 작용하지 않기 때문에, 야생형 실험실 마우스는 SARS-CoV-2 임상 분리주의 복제를 허용하지 않는다. 본 연구가 진행되는 동안 유럽에서 hACE2 형질전환 마우스를 사용할 수 없기 때문에, LV::S_{FL} 백신 효능을 평가하기 위해 본 발명자들은 hACE2 발현이 호흡기 및 폐 점막에서 유도되는 뮤린 모델을 정교하게 만들려고 했다. 이를 위해, 본 발명자들은 CMV 프로모터의 전사 제어하에서 hACE2를 암호화하는 유전자를 비통합 에피좀에서 전달할 수 있는 Ad5 유전자 전달 벡터를 생성했다(Ad5::hACE2). 먼저 본 발명자들은 Ad5::hACE2 벡터가 RT-PCR에 의해 HEK293T 세포에 형질도입될 수 있는 가능성을 시험관 내에서 확인했다(**도 3A**). 호흡기 세포의 생체내 형질 도입을 달성하기 위해, 마우스당 2.5 x 10^9 IGU의 Ad5::hACE2를 C57BL/6 마우스에 비강내 주입했다. 4일 후, 웨스턴 블롯에 의해 폐 세포 균질액에서 hACE2 단백질 발현이 검출할 수 있었다(**도 3B**). 이러한 조건에서 투여된 이식유전자의 생체내 발현 프로파일에 대한 더 많은 통찰력을 얻기 위해, 본 발명자들은 동일한 용량의 Ad5::GFP 리포터 벡터를 C57BL/6 마우스에 비강내로 주입했다. 점적 4일 후 세포 계측법으로 평가한 바와 같이, GFP 리포터는 폐 상피 EpCam+ 세포에서 발현될 뿐만 아니라, CD45 범조혈 마커에 의해 추적된 바와 같이 폐 면역 세포에서도 발현되었으며(**도 3C**), 이는 이러한 접근법이 상피세포의 효율적인 형질도입을 가능하게 한다는 것을 나타내지만, 이들 세포에 제한되지 않는다.

[0319] 이러한 hACE2-형질도입 마우스의 SARS-CoV-2 감염에 대한 허용성을 평가하기 위해, Ad5::hACE2 또는 빈 대조군 Ad5 벡터로 비강내 전처리한 지 4일 후, C57BL/6 마우스에 2020년 2월에 국립 호흡기 바이러스 기준 센터(프랑스 파스퇴르 연구소)에서 COVID-19 환자로부터 분리한 SARS-CoV-2 임상 분리주를 1 x 10^5 $TCID_{50}$로 접종하였다. 접종후(dpi) 2일에 측정된 폐 바이러스 부하는 Ad5::hACE2-전처리된 마우스에서는 마우스당 SARS-CoV-2 RNA의 (4.4 ± 1.8) x 10^9 카피만큼 높았으며, 빈 Ad5-전처리된 마우스에서는 마우스당 단지 (6.2 ± 0.5) x 10^5개 카피였고, 또는 무처리 마우스에서는 마우스당 (4.0 ± 2.9) x 10^5 카피였다(도 3D). 4 dpi에서, Ad5::hACE2-전처리된 마우스(2.8 ± 1.3 x 10^9 카피/mouse)에서 폐 바이러스 부하는 유지되었지만, 마우스당 (1.7 ± 2.3) x 10^4 카피 또는 (3.9 ± 5.1) x 10^3 카피로의 저하가 빈 Ad5-전처리된 마우스 또는 무처리된 마우스에서 각각 관찰되었다. 7 dpi에서, Ad5::hACE2-전처리된 마우스에서 바이러스 부하는 상당히 감소했지만 여전히 대부분 검출 가능했다((1.33 ± 0.9) x 10^6 카피/마우스).

[0320] Ad5::hACE-2 비강내 주입은 폐로의 CD45+ 세포 동원을 유도했지만, 이러한 효과는 주입 후 4일째에 측정된 바와 같이 벡터 용량이 감소함에 따라 감소했다. 마우스당 4 x 10^8 IGU의 용량은 PBS-처리 대조군과 비교하여 CD45+ 세포 동원을 일으키지 않았지만(**도 3E**), 여전히 SARS-CoV-2 복제에 대한 완전한 허용성을 부여했다(**도 3F**). SARS-CoV-2 복제에 대한 Ad5-hACE2 전처리 마우스의 허용성과 이러한 모델의 설정은 마우스에서 SARS-CoV-2에 대한 백신 또는 약물 효능의 생체 내 평가를 위한 길을 열어주었다.

[0321] 실시예 1.4: 마우스에서 SARS-CoV-2에 대한 LV::S_{FL}의 보호 가능성의 평가

[0322] SARS-CoV-2에 대한 LV::S_{FL}의 예방 가능성을 조사하기 위해, C57BL/6 마우스(n = 4/그룹)에 LV::SFL 또는 음성 대조군 LV(샴)을 1 x 10^7 TU/마우스의 단일 용량으로 복강내 주사하였다. 면역화 후 6주째에, 마우스를 Ad5::hACE2로 전처리하고, 4일 후에 1 x 10^5 $TCID_{50}$의 SARS-CoV-2를 비강내 접종했다(**도 4A**). 3dpi에서, LV::S_{FL} 백신접종 마우스의 폐 바이러스 부하는 ~1 log_{10}까지 감소했다. 즉, 평균 ± SEM은 (3.2 ± 2.2) x 10^8 SARS-CoV-2 RNA 카피/아무스인 반면, 백신접종되지 않거나 샴-백신접종된 마우스에서는 (1.7 ± 0.9) x 10^9 또는 (2.4 ± 1.6) x 10^9 카피/마우스였다**(도 4B)**. 따라서, 단일 LV::S_{FL} 주입은 폐에서 바이러스 복제를 ~90% 억제하는데 효과적이었다. 예방 효과를 더욱 향상시키기 위해, 본 발명자들은 프라임 부스트 또는 프라임 표적 접근법을 평가했다. C57BL/6 마우스(n = 4-5/그룹)를 0주차에 1 x 10^7 TU의 LV::S_{FL} 또는 대조군 LV로 복강내 프라임 접종한 다음, 3주차에 하기의 것으로 부스트 접종하였다: (i) 복강내 경로를 통한 1 x 10^7 TU의 동일 LV("LV::S_{FL} 복강내-복강내" 프라임-부스트), 또는 (ii) 폐 점막으로 전신 면역 매개체를 끌어들이기 위해 비강내 경로를 통한 3 x 10^7 TU("LV::S_{FL} 복강내-비강내" 프라임-표적)(**도 5A**). 복강내 경로를 통한 LV::SFL의 전신 부스트 접종은 항-S_{CoV-2} IgG 역가의 상당한 증가를 가져왔다(**도 5B, 왼쪽**). 대조적으로, 비강내 경로를 통해 LV::S_{FL}을 사용한 점막 표적화는 전신 수준에서 항-S_{CoV-2} IgG 역가의 통계적으로 유의미한 개선으로 이어지지 않았다(**도 5B 왼쪽**). 혈청 중화능의 경우, 복강내 또는 비강내 부스트 후에 증가하는 경향이 관찰되었으나, 그 차이는 통계적 유의성에 도달하지 않았다(**도 5B 우측**). 그런 다음 모든 마우스를 Ad5::hACE2로 전처리하고 프라임 후 4주차에 0.3 x 10^5 $TCID_{50}$의 SARS-CoV-2을 비강내로 공격접종했다. 3dpi에서, 폐 바이러스 부하는 샴-백신접종된 마우스(SARS-CoV-2 RNA의 (13.7 ± 7.5) x 10^8 카피)에서보다 LV::S_{FL} 복강내-복강내 면역화된 마우스에서 상당히 낮았다(즉, 평균 ± SD(2.3 ± 3.2) x 10^8)(**도 5C**). 이러한 바이러스 부하 감소는 단일 LV::S_{FL} 투여로 얻은 것과 유사했다(**도 5C**). 가장 중요하게는, 비강내 LV::SFL 표적 면역화 후, qRT-PCR 분석에 의해 확인된 바와 같이 바이러스 부하의 > 3 log10 감소가 관찰되었고 5마리의 마우스 중 2마리가 검출할 수 없는 폐 바이러스 부하를 가졌다. 항-S_{CoV-2} IgG는 실제로 부분적으로(LV::S_{FL} 복강내-복강내) 또는 완전히(LV::S_{FL} 복강내-비강내) 보호된 마우스의 정화된 폐 균질액에서 검출되었다. 대조적으로 항-S_{CoV-2} IgA는 완전히 보호된 LV::SFL 복강내-비강내 마우스에서만 검출 가능했다(**도 5D**). LV::S_{FL} 복강내-복강내 대응물보다 LV::S_{FL} 복강내-비강내의 정화된 폐 균질물에서 더 높은 중화 활성이 검출되었다(**도 5E**). 따라서, 전신 수준에서 IgG 이소형의 NAb 역가를 증가시켜도 SARS-CoV-2에 대한 보호가 개선되지 않았다. 그러나, 점막 비강내 표적 면역화는 바이러스의 숙주 유기체에 대한 진입점으로 면역 이펙터를 유인할 수 있는 잠재력을 갖고, SARS-CoV-2 복제 억제와 상관관계가 있는 국소 IgA Abs를 유도할 수 있었다.

[0323] COVID-19의 급성 폐 손상에서 선천성 면역 과잉 활성의 강력한 증거를 기반으로(Vabret 등, 2020), 본 발명자들은 감염되지 않은 대조군에서, 샴-백신접종 또는 LV::S_{FL} 백신접종 마우스(SARS-CoV-2로 접종됨)에서 폐 선천성 면역 세포 하위 집합의 가능한 변형을 조사했다(**도 6A**). 3 dpi에서, 본 발명자들은 다양한 실험 그룹 중에서 호염구 또는 NK 세포 대 총 폐 CD45+ 세포의 비율에 차이가 없음을 확인했다(**도 6B**). 대조적으로, 본 발명자들은 폐 바이러스 부하가 가장 높은 샴-백신접종 마우스에서 전체 폐 CD45+ 세포에 대한 폐포 대식세포, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구, Ly6C+ 또는 Ly6C- 단핵구/대식세포 또는 호중구의 증가된 비율을 확인했다. 이러한 관찰 결과는 이러한 마우스 모델에서 증가된 폐 SARS-CoV-2 부하가 여러 염증-관련 선천 면역 세포의 동원과 상관관계가 있으며 백신-매개 항바이러스 보호가 그러한 염증을 약화시키거나 방지한다는 것을 보여준다. 이는 총 폐 균질물로부터 추출된 RNA에 적용된 qRT-PCR에 의해 평가된 바와 같이 LV::S_{FL}을 사용한 프라임-부스트/표적에 의해 백신접종된 마우스의 폐에서 감소된 사이토카인 및 케모카인 함량으로 확증되었다(**도 6C**). 따라서 부여된 보호는 SARS-CoV-2 감염과 관련된 폐 염증도 방지했다.

[0324] 실시예 1.5: 골든 햄스터에서 SARS-CoV-2에 대한 LV::S_{FL}의 보호 가능성의 평가

[0325] 소위 골든 햄스터라고 불리는 근교종 메소크리세투스 아우라투스(*Mesocricetus auratus*)는 COVID-19 병리학 연

구에 적합한 전임상 모델을 제공한다. 이러한 종의 ACE2 오르토로그는 S_{CoV-2}와 효율적으로 상호 작용하여 숙주 세포 침습 및 바이러스 복제를 나타낸다(Sia 등, 2020). 따라서, 본 발명자들은 이러한 관련 모델에서 SARS-CoV-2 감염에 대한 LV::S_{FL} 백신접종의 예방 효과를 조사했다. 통합적인 LV::S_{FL} 외에도, 통합적인 LV 벡터는 대체로 안전하고 1상 임상 시험(2011-006260-52 EN)을 성공적으로 통과했지만, 본 발명자들은 또한 향후 임상 시험에 적용할 가능성이 있는 LV::S_{FL}의 인테그라제 결핍 비통합 버전을 평가했다.

[0326] 프라임-부스트/표적 요법에 따른 백신접종의 예방 효과를 평가하기 위해, 메소크리세투스 아우라투스 햄스터(n = 6/그룹)를 (i) 저용량(1 x 10^6 TU)의 통합적 LV::S_{FL}로 복강내 프라임 접종하고 4주차에 3 x 10^7 TU의 통합적 LV::S_{FL}로 비강내 부스트 접종하거나("int LV::S_{FL} i.p. - i.n. Low"), (ii) 고용량(1 x 10^7 TU)의 통합적 LV::S_{FL}로 복강내 프라임 접종하고 4주차에 3 x 10^7 TU의 통합적 LV::S_{FL}로 비강내 부스트 접종하거나("int LV::S_{FL} i.p. - i.n. High"), 또는 (iii) 1 x 10^8 TU의 비통합적 LV::S_{FL}로 근육내 프라임 접종하고 4주차에 3 x 10^7 TU의 비통합적 LV::S_{FL}로 비강내 부스트 접종하였다("non int LV::S_{FL} i.m. - i.n.")(**도 7A**). 샴-백신접종 대조군은 복강내 및 비강내 경로를 통해 동일한 양의 빈 통합적 LV를 받았다. 유사한 S_{CoV-2}-특이적 IgG 항체가 비강내 부스트 접종 전후에 다양한 백신접종 그룹의 햄스터 혈청에서 ELISA에 의해 검출되었다(**도 7B**). 사후 부스트/표적 혈청학은 모든 그룹에서 중화 활성을 검출했으며, 가장 높은 EC50 평균이 "int LV::SFL i.p. - i.n. High" 그룹에서 관찰되었다. 이러한 수준은 인간의 무증상, 소수 증상, 유증상 또는 건강한 COVID-19 접촉자에서 검출된 수준과 비슷했다(**도 7C**). 모든 햄스터는 5주차에 0.3 x 10^5 $TCID_{50}$의 SARS-CoV-2로 비강내 공격접종하였다. 모든 LV::S_{FL} 백신접종 그룹에서의 유의하지 않은 손실과 비교하여, 샴-백신접종 개체의 경우 4dpi에서 최대 16%의 체중 감소에 점진적으로 도달했다(**도 7D**). 2 dpi에서, 샴-백신접종 햄스터와 비교하여, 폐 바이러스 부하의 ~1.5-to-3 log_{10}의 감소가 "int LV::S_{FL} i.p. - i.n. Low", "int LV::S_{FL} i.p. - i.n. High" 및 "non int LV::S_{FL} i.m. - i.n." 그룹에서 관찰되었다(**도 7E, 7F**). 4dpi에서, 백신접종 그룹의 바이러스 부하 감소의 정도는 샴-백신접종 개체에 비해 여전히 더 높았고 >4 log^{10}에 도달했다. 추가의 면역학적 및 조직병리학적 연구는 햄스터 모델에서 LV 백신접종에 의한 상당한 폐 보호를 확인시켜 주었다(**도 8**).

[0327] 추가의 실험에서(**도 9A**), 본 발명자들은 하기의 사실을 확인했다: (i) NILV::S_{FL}의 단일 근육내 주사는 높은 역가의 혈청 항-S Ab를 유도했고(**도 9B**), 폐에서 유의하지만 부분적인 수준의 보호를 시작했고(**도 9C**), (ii) 혈청 NAb 활성을 개선하지 않은(**도 9D**)의 NILV::S_{FL}의 비강내 부스트 접종은 qRT-PCR을 기반으로 폐 바이러스 부하에 의해 확인된 바와 같이, SARS-CoV-2에 대한 상당히 개선된 보호를 유도했다(**도 9C**), 4 dpi에서, 샴-백신접종 및 공격접종된 햄스터에서, 실질적인 폐 병변, 심각한 실질 염증, 폐 실질의 통합, 세기관지 상피의 현저한 변경 및 세기관지 상피의 중등도 소실이 검출되었다(**도 9E**). 이들의 NILV::S_{FL}-백신접종 대응물에서, 부스팅 여부에 관계없이, 폐 병변은 분명히 더 낮은 중증도였다(**도 9E, 9F, 9G**).

[0328] 단일 비강내 NILV::$S_{\triangle F2P}$ 투여에 의한 햄스터 모델의 멸균 보호

[0329] 본 발명자들은 사이토메갈로바이러스 프로모터의 전사 조절하에 S_{CoV-2}의 융합전(prefusion) 형태를 암호화하는 LV를 생성했다. 이러한 융합전 S_{CoV-2} 변이체($S_{\triangle F2P}$)는 S1/S2 서브유닛의 경계면에서, 다염기성 RRAR(서열번호 99) 푸린 절단 부위를 포함하는 $675^{QTQTNSPRRAR}685$(서열번호 24) 서열의 결실을 갖고, heptad repeat 1과 중앙 나선 사이의 힌지 루프 내에서, S2에서 $K^{986}P$ 및 $V^{987}P$ 연속적 프롤린 치환을 포함한다(**도 11**).

[0330] 또한, 본 발명자들은 햄스터 모델에서 NILV::$S_{\triangle F2P}$의 단일 비강내 투여에 의한 백신접종의 예방 효과를 평가했다.

[0331] 햄스터(*n* = 6/그룹)에게 (i) 양성 보호 대조군으로서, 0주차에 1 x 10^8 TU의 NILV::$S_{\triangle F2P}$으로 근육내 프라임 접종하고 5주차에 동일 량의 벡터로 비강내 부스트 접종하거나, (ii) 0주차에 1 x 10^8 TU의 NILV::$S_{\triangle F2P}$의 단일 주

사로 비강내 면역화하거나, 또는 (iii) 5주차에 면역화하였다(**도 12A**). 샴-백신접종 대조군은 0주 및 5주에 비강내 경로를 통해 동일한 양의 빈 NILV를 받았다. 항-S_{CoV-2} IgG Ab의 유사하고 높은 역가가 5주에 처음 두 그룹의 혈청에서 검출되었다(**도 12B**). 7주째에, 혈청 Ab 역가는 NILV::$S_{\triangle F2P}$ i.m.-i.n 그룹에서 높게 유지되었는데, "NILV::$S_{\triangle F2P}$ i.n. wk 0" 그룹의 몇몇 개체에서는 약간 감소했다. 이 시점에서, "NILV::S△F2P i.n. wk 5" 그룹에서 더 낮은 혈청 Ab 역가가 검출되었다(**도 12B**). 바이러스 중화 활성은 다른 2개의 백신접종된 그룹과 비교하여 "NILV::S△F2P i.n. wk 5" 햄스터의 혈청에서 상당히 낮았지만, 이들 개체는 이들의 폐 균질물에서 동등한 중화 능력을 가졌다(**도 12C**).

[0332] 7주차에, 모든 동물에게 0.3 x 10^5 $TCID_{50}$의 SARS-CoV-2를 비강내로 공격접종했다. 접종후(dpi) 4일에, NILV::$S_{\triangle F2P}$-백신접종 그룹에서는 단지 2-3%의 체중 감소가 검출된 반면, 샴-백신접종 햄스터에서는 12%의체중 감소가 검출되었다(**도 12D**). 이 시점에서, SARS-CoV-2 외피(E_{CoV-2}) RNA를 검출하는 qRT-PCR에 의해 확인된 바와 같이, 샴-백신접종 그룹과 비교하여 근육내-비강내 또는 단일 비강내 그룹의 NILV::$S_{\triangle F2P}$ 백신접종 개체에서 ~2 내지 -3 log10 감소가 관찰되었다(**도 12E**).

[0333] 활성 바이러스 복제의 지표인 서브게놈 E_{CoV-2} RNA(Esg)를 검출하는 qRT-PCR에 의한 폐 바이러스 부하 평가 결과(Chandrashekar 등, 2020; Tostanoski 등, 2020; Wolfel 등, 2020), 샴-백신접종 그룹에서 SARS-CoV-2/폐의 Esg RNA의 (1.24 ± 0.99) x 10^9 카피의 평균 ± SD에 비해 3개의 백신접종 그룹에서 복제 바이러스의 부재가 확인되었다(**도 12E**).

[0334] 4dpi에서, 전체 폐 균질액에서 qRT-PCR로 평가한 바와 같이, 면역화 용법에 상관없이, 즉, 0주 또는 5주에 제공되는 근육내-비강내 프라임-부스트 또는 단일 비강내 주사에 상관없이, 샴-백신접종 대응물에 비해 NILV::$S_{\triangle F2P}$ 백신접종 햄스터에서 실질적으로 감소된 염증이 관찰되었다(**도 13A**). 조직병리학적 폐 분석 결과, NILV::$S_{\triangle F2P}$-면역화 햄스터에서는 폐 병변이 드물거나 검출할 수 없었던 반면, 샴-백신접종 대조군에서는 상당한 실질 침윤 및 경화, 세기관지 상피의 현저한 변화 및 소실이 검출된 것으로 확인되었다(**도 13B, 13C**).

[0335] 이러한 데이터로부터, NILV::$S_{\triangle F2P}$의 단일 비강내 투여는 전신 프라임 및 비강내 부스트 요법 만큼이나 보호적이었고, SARS-CoV-2에 대한 멸균 폐 면역을 부여했고, 민감한 햄스터 모델에서 폐 염증 및 병원성 조직 손상을 쉽게 예방한 것으로 확인되었다.

[0336] 종합하면, 바이러스학적, 면역학적 및 예상되는 조직병리학적 데이터(후자는 진행 중)의 완전한 세트를 기반으로, LV::S_{FL} 벡터는 2개의 관련 동물 모델에서 특히 점막 비강내 투여시 SARS-CoV-2 감염에 대한 실질적인 보호 수준과 상관관계가 있는 S_{CoV-2}-특이적 nAbs 및 T 세포 반응을 유도한다.

[0337] 실시예 1.6: 고찰

[0338] SARS-CoV-2 감염을 통제하기 위해서는 예방 전략이 필요하다. SARS-CoV-2 감염은 대유행이 발생한 지 6개월이 지났지만 여전히 둔화될 기미 없이 기하급수적으로 계속 확산되고 있다. 이제 붉은털원숭이의 SARS-CoV-2 1차 감염이 재노출에 대한 보호 면역으로 이어진다는 것이 입증되었다(Chandrashekar 등, 2020). 네이키드 DNA(Yu 등, 2020) 또는 mRNA, 재조합 단백질, 아데노바이러스 Ad5 벡터(Zhu 등, 2020)를 포함한 복제 또는 비복제 바이러스 벡터, 또는 명반 아주반트 비활성화 바이러스(Gao 등, 2020)에 기반한 다수의 백신 후보물이 코로나19 예방을 위해 활발한 개발 중에 있다. S_{CoV-2} 항원을 암호화하는 유전자를 전달하기 위해 LV 벡터를 선택하는 본 발명의 면역학적 근거는 이러한 면역화 플랫폼에 의해 유도된 체액 및 세포 매개 면역의 장수(longevity) 및 복합 특성뿐만 아니라 인 시튜에서(*in situ*) 이종 유전자 발현의 효능에 대해 얻은 통찰력을 기반으로 한다. LV의 고유한 기능은 증식 및 휴지기 세포를 형질도입하는 능력(Esslinger 등, 2002; He 등, 2005)이며, 이에 따라 LV는 강력한 백신접종 전략으로 이용되어(Beignon 등, 2009; Buffa 등, 2006); Coutant 등, 2012; Gallinaro 등, 2018; Iglesias 등, 2006) 강력하고 오래 지속되는 적응 반응을 유발한다. 특히, 많은 다른 바이러스 벡터와 대조적으로, LV 벡터는 인간이 거의 노출되지 않는 수포성 구내염 바이러스의 당단백질 외피와의 슈도타이핑과 관련이 있는, 집단에서의 기존 면역을 겪지 않는다. 본 발명자들은 최근에 Zika 외피를 발현하는 LV의 단일 주사가 Zika 감염으로부터 신속하고 지속적인 보호를 제공한다는 것을 입증했다(Ku 등, 2020). 또한, 본 발명자들에 의한 LV와 금 본위 Ad5 면역화 벡터의 최근의 포괄적인 체계적 비교 결과, 마우스 모델에서 다기능 및 중앙 기

억 T 세포를 유도하는 LV의 우수한 능력 및 외계 교배 쥐에서 더 강한 면역원성을 확인했고(Ku 등, 2021(PMID: 33357418), 이는 백신 적용을 위한 LV의 크게 적합한 특성을 강조한다.

[0339] 본 발명자들은 S의 변이체들, 즉 전장의 막 고정(LV::S_{FL}), 막관통 및 C-말단 짧은 내부 꼬리가 없는 S1-S2 엑토-도메인(LV ::S1-S2), 또는 S1 단독(LV::S1) 중 하나를 암호화하는 LV의 효능을 평가했다. 이러한 각각의 LV의 단일 투여가 높은 항-S^{CoV-2} Ab 역가를 유도할 수 있었지만, LV::S_{FL}만이 고기능성 nAbs를 유도할 수 있었다. LV 기반 백신의 이러한 단일 주사는 중화 활성을 유도했으며, 이러한 활성은 평균적으로 가벼운 증상을 나타내는 SARS-CoV-2 환자 코호트에서 발견된 것과 비슷했다. 이러한 확인은 LV::S_{FL} 벡터에 의해 유도된 체액 반응의 보호 가능성을 예측했다. 동시에, S-특이적 CD4+ 및 CD8+ T-세포 반응은 단일 LV::S_{FL} 주입 후 빠르면 2주 만에 마우스의 비장에서 관찰되었으며, C57BL/6(H-2^b) 마우스에서 확인한 수많은 MHC-I- 또는 -II-제한 면역원성 영역에 대하여 검출될 수 있었다.

[0340] 실험용 마우스가 SARS-CoV-2 복제를 허용하지 않는 것 및 현재 유럽에서 hACE2 형질전환 마우스를 사용할 수 없는 것과 관련하여, 본 발명자들은 SARS-CoV-2 접종 전 비강내 Ad5::hACE2 전처리에 의해 호흡기에서 hACE2 발현이 유도되는 생체내 감염 뮤린 모델을 설정했다. 이러한 접근법은 마우스가 폐에서 SARS-CoV-2 복제를 대체로 허용하도록 하고 이러한 바이러스에 대한 백신 또는 약물 효능의 평가를 가능하게 한다. 또한, 이러한 방법은 MERS-CoV에 의한 마우스 감염의 연구를 위한 인간 DPP4의 발현을 확립하는데 성공적으로 사용되었다(Zhao 등, 2014). Ad5::hACE2 모델이 생리학적 ACE2 발현 프로파일을 완전히 모방하지 못하여 SARS-CoV-2 감염의 병태생리학의 모든 측면을 반영하지 않을 수 있지만, SARS-CoV-2 복제에 대한 항바이러스 약물, 백신 후보, 다양한 돌연변이 또는 유전적 배경의 효과를 생체내에서 평가하기 위한 적절한 모델을 제공한다. 저용량의 Ad5::hACE2/마우스를 사용하면, 점적 후 4일째에 특정 CD45+ 세포 동원이 검출되지 않으므로, SARS-CoV-2 접종 전에 Ad5 관련 염증이 없음을 알 수 있다.

[0341] SARS-CoV-2 복제율이 높은 형질도입 마우스 모델에서, 바이러스 접종 6주 전에 1 x 10^7 TU의 LV::S_{FL}의 단일 복강내 투여에 의한 백신접종은 ~1 log_{10}까지 바이러스 복제를 억제하기에 충분했다. 전신 경로를 통한 추가 부스트 접종은 단일 투여와 비교할 때 개선된 보호율을 제공하지 못했다. 그러나, 전신 경로에 의한 프라이밍 접종과 점막 경로를 통한 부스트 접종은 바이러스 복제를 효율적으로 억제하고 폐 염증을 회피했다. 이러한 보호는 항-S_{CoV-2} IgG의 높은 역가 및 혈청에서의 강력한 중화 활성과 상관관계가 있었다. 또한, ELISPOT에 의해 평가된 후 겹치는 15-mer 펩티드의 풀로 비장 세포를 자극한 바와 같이, S-특이적 T-세포 반응이 LV::S_{FL}-면역화 마우스의 비장에서 검출되었다. SARS-CoV-2에 대한 질병 중증도 또는 보호에 기여하는 면역학적 경로를 확인하기 위해서는 적절한 KO 마우스에 대한 훨씬 더 장기적인 실험 또는 입양(adoptive) 면역 세포 전달 접근법에 필요하다. LV 기반 백신 후보에 의해 매우 효과적으로 유도된 nAb 및 세포 매개 면역은 감염 및 바이러스 복제를 억제하기 위해 시너지 효과를 낸다.

[0342] 점막 염증 및 폐 조직 손상의 급격한 감소와 함께 SARS-CoV-2 감염에 대한 상당한 수준의 보호가 통합 또는 비통합 LV::S_{FL}을 사용한 프라임-부스트/표적 요법에 따라 면역화된 *Mesocricetus auratus* 골든 햄스터에서 관찰되었다. 이러한 매우 민감한 종에서 보호 결과의 확인은 향후 임상 시험에 도입하기 위해 특히 비통합 변이체 상태에서 LV::S_{FL} 백신 후보를 더욱 선호한다.

[0343] 숙주 세포로의 코로나바이러스 진입의 Ab-의존적 강화(ADE)는 코로나바이러스에 대한 백신 접종에 장애물이 될 수 있는 메커니즘으로 유발되었다. 짧은꼬리원숭이에 DNA(Yu 등, 2020) 또는 비활성화 SARS-CoV-2 바이러스(Gao 등, 2020) 백신을 접종하면, 면역병리학적 악화가 관찰되지 않았지만 배제될 수는 없었다. 이러한 가설을 배제하기 위해서는 Ab 역가가 감소한 후에도 장기간 관찰이 필요할 수 있다. MERS-CoV의 경우, 바이러스 수용체 인간 DPP4를 모방하고 S_{MERS}의 구조적 재배열을 유도함으로써 하나의 특정 RBD-특이적 중화 단일클론 Ab(Mersmab 1)가 숙주 세포내로 MERS-CoV의 시험관내 ADE를 매개할 수 있다는 것이 보고되었다(Wan 등, 2020). 본 발명자들은 백신에 의해 유도된 다클론 반응을 대표할 수 없는 단클론 Ab의 단일 특성과 파라토프 레퍼토리 복잡성을 가진 다클론 Ab 반응을 비교하는 것은 어렵다고 생각한다. 또한, 동일한 팀의 매우 모순적인 결과는 Mersmab1의 인간화 버전을 사용한 단일 용량 치료가 치명적인 MERS 공격접종으로부터 인간 형질전환 마우스 모델을 완전히 보호할 수 있다고 보고했다(Qiu 등, 2016). 따라서, 몇몇 조건에서 시험관내에서 세포 숙주 침입을 촉진할 수 있는 Ab를 사용하더라도, 생체내 감염의 악화가 없을 뿐만 아니라 현저한 보호가 있다. 실제로, Ab가 생체 내에

서 ADE를 유발할 수 있음을 확인하기 위해서는, 대규모 B 세포 융합에 의해 그러한 Ab의 생성 확률을 추정하는 것이 필요하다.

[0344] 예방 백신접종은 전염병, 특히 신종 코로나바이러스에 대한 가장 비용 효과적이고 효율적인 전략이다. 본 발명의 결과는 백신접종의 점막 경로를 통해 사용되는 SARS-CoV-2의 S_{FL} 단백질을 암호화하는 LV 벡터가 COVID-19에 대한 유망한 백신 후보임을 나타내는 강력한 증거를 제공한다.

표 1

[0345] SARS-CoV-2 바이러스 부하 측정을 위한 프라이머 및 프로브의 서열

프라이머/프로브 명칭 및 서열번호	DNA 서열
"E-Sarbeco" Fw - 서열번호 34	5'-ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT-3'
"E-Sarbeco" Rv - 서열번호 35	5'-ATATTGCAGCAGTACGCACACA-3'
"E-Sarbeco" 프로브 - 서열번호 36	5'-FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BHQ-1-3'

표 2

[0346] qRT-PCR에 의해 마우스 사이토카인 및 케모카인을 정량화하는데 사용되는 프라이머의 서열

유전자 및 서열번호	서열
β-글로빈 - 서열번호37	F : 5'- ATGGGAAGCCGAACATACTG -3'
- 서열번호 38	R : 5'- CAGTCTCAGTGGGGGTGAAT -3'
GAPDH - 서열번호 39	F : 5'- TTCACCACCATGGAGAAGGC -3'
- 서열번호 40	R : 5'- GGCATGGACTGTGGTCATGA -3'
IFNα - 서열번호 41	F : 5'- GGATGTGACCTTCCTCAGACTC -3'
- 서열번호 42	R : 5'- ACCTTCTCCTGCGGGAATCCAA -3'
IFNγ - 서열번호 43	F : 5'- TCAAGTGGCATAGATGTGGAAGAA -3'
- 서열번호 44	R : 5'- TGGCTCTGCAGGATTTTCATG -3'
TNFα - 서열번호 45	F : 5'- CATCTTCTCAAAATTCGAGTGACAA -3'
- 서열번호 46	R : 5'- TGGGAGTAGACAAGGTACAACCC -3'
TGFβ - 서열번호 47	F : 5'- TGACGTCACTGGAGTTGTACGG -3'
- 서열번호 48	R : 5'- GGTTCATGTCATGGATGGTGC -3'
IL1β - 서열번호 49	F : 5'- TGGACCTTCCAGGATGAGGACA -3'
- 서열번호 50	R : 5'- GTTCATCTCGGAGCCTGTAGTG -3'
IL2 - 서열번호 51	F : 5'- CCTGAGCAGGATGGAGAATTACA -3'
- 서열번호 52	R : 5'- TCCAGAACATGCCGCAGAG -3'
IL4 - 서열번호 53	F : 5'- CGAGGTCACAGGAGAAGGGA -3'
- 서열번호 54	R : 5'- AAGCCCTACAGACGAGCTCACT -3'
IL5 - 서열번호 55	F : 5'- GATGAGGCTTCCTGTCCCTACT -3'
- 서열번호 56	R : 5'- TGACAGGTTTTGGAATAGCATTTCC -3'
IL6 - 서열번호 57	F : 5'- CTGCAAGTGCATCATCGTTGTTC -3'
- 서열번호 58	R : 5'- TACCACTTCACAAGTCGGAGGC -3'
IL10 - 서열번호 59	F : 5'- GGTTGCCAAGCCTTATCGGA -3'
- 서열번호 60	R : 5'- ACCTGCTCCACTGCCTTGCT -3'
IL12p40 - 서열번호 61	F : 5'- GGAAGCACGGCAGCAGAATA -3'
- 서열번호 62	R : 5'- AACTTGAGGGAGAAGTAGGAATGG -3'
IL17A - 서열번호 63	F : 5'- GAAGCTCAGTGCCGCCA -3'
- 서열번호 64	R : 5'- TTCATGTGGTGGTCCAGCTTT -3'
IL18 - 서열번호 65	F : 5'- GACAGCCTGTGTTCGAGGATATG -3'
- 서열번호 66	R : 5'- TGTTCTTACAGGAGAGGGTAGAC -3'
IL33 - 서열번호 67	F : 5'- CTACTGCATGAGACTCCGTTCTG -3'
- 서열번호 68	R : 5'- AGAATCCCGTGGATAGGCAGAG -3'
CCL2 - 서열번호 69	F : 5'- AGGTCCCTGTCATGCTTCTG -3'
- 서열번호 70	R : 5'- TCTGGACCCATTCCTTCTTG -3'
CCL3 - 서열번호 71	F : 5'- CCTCTGTCACCTGCTCAACA -3'
- 서열번호 72	R : 5'- GATGAATTGGCGTGGAATCT -3'
CCL5 - 서열번호 73	F : 5'- GTGCCCACGTCAAGGAGTAT -3'

- 서열번호 74	R : 5'- GGGAAGCGTATACAGGGTCA -3'
CXCL5 - 서열번호 75	F : 5'- GCATTTCTGTTGCTGTTCACGCTG -3'
- ID No.76	R : 5'- CCTCCTTCTGGTTTTTCAGTTTAGC -3'
CXCL9 - 서열번호 77	F : 5'- AAAATTTCATCACGCCCTTG -3'
- 서열번호 78	R : 5'- TCTCCAGCTTGGTGAGGTCT -3'
CXCL10 - 서열번호 79	F : 5'- GGATGGCTGTCCTAGCTCTG -3'
- 서열번호 80	R : 5'- ATAACCCCTTGG GAAGATGG -3'

[0347] **실시예 2: 인간 ACE2 유전자를 보유하는 형질전환 마우스의 생성**

[0348] 현재까지 별개의 전사 및 발현 제어 서열 하에서 hACE2 유전자를 발현하는 다양한 계통의 여러 형질전환(Tg) 마우스가 제공되었으며, 이들 중 일부는 2003년 SARS-CoV 전염병이 출현했을 때 발생한 요구를 충족시키기 위해 수행된 개발에서 비롯되었다. 이러한 이전에 개발된 Tg 마우스 및 추가 모델은 SARS-CoV의 병인에 대한 연구 및 이해를 위해 평가되었으며 바이러스 복제 및 때로는 어느 정도의 질병 증상 또는 임상 질환에 대해 허용되는 것으로 확인되었지만, SARS-CoV-2를 접종한 Tg 마우스에서 관찰된 다양한 임상 프로필은 아직 감염 결과의 모든 측면을 재현하는데 적합하다고 입증되지 않았으며, 특히 인간 환자에서 관찰된 바이러스 확산, 특히 기도와 폐를 넘어서 뇌로의 확산을 충분히 나타내지 않았다. 또한 사용 가능한 Tg 마우스는 인간 환자에서 관찰되는 증상을 재현하는 모든 일관된 질병 증상을 나타내지 않았다.

[0349] B6.K18-ACE22$^{Prlmn/JAX}$ 마우스 변종은 이전에 JAX 연구소(Jackson Laboratories사, Bar Harbor, ME)에 기탁되었다. 그러나, 본 발명에 따라 본 발명자들이 생성한 새로운 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 마우스는 SARS-CoV-2 비강내(i.n.) 접종 후 확인된 독특한 특성을 나타낸다. 실제로, SARS-CoV-2 복제 및 말초 기관에의 바이러스 전파에 대한 폐의 큰 허용성 외에도, B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스는 놀랍게도 뇌에서 상당한 바이러스 복제를 허용하는데, 이는 이전에 이용가능한 B6.K18-ACE22$^{Prlmn/JAX}$ 변종에서 관찰된 복제 범위보다 약 4 $\log^{10}$ 더 높다(McCray 등, 2007). 이러한 새로운 마우스 모델은 COVID-19 백신 또는 COVID-19 치료 효능 연구에 광범위하게 적용될 뿐만 아니라 COVID-19 면역/신경 생리 병리학을 설명하기 위한 실험 모델을 제공한다. SARS-CoV-2의 신경친화성이 입증되었으며 일부 COVID-19 인간 환자는 두통, 혼란, 무감각증, 미각 이상, 메스꺼움 및 구토와 같은 증상을 나타낸다(Bourgonje 등, 2020). 또한, 후각 경점막 SARS-CoV-2 침입은 최근에 COVID-19에 걸린 인간 개인에서의 중추신경계 진입 포트로 설명되었다(https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5). 코로나바이러스는 중추 신경계를 감염시킬 수 있기 때문에(Bergmann 등, 2006), B6.K18-hACE2^{IP-THV} 소형 설치류 실험 모델은 다음과 같은 주요 관심사에 대한 귀중한 전임상 또는 공동 임상 동물 모델을 나타낸다: (i) 뇌의 면역 보호의 조사 및 (ii) COVID-19 유래 신경 병리학의 탐구.

[0350] **1. 인간 케라틴 18 프로모터의 제작**

[0351] 인간 K18 프로모터(GenBank: AF179904.1 뉴클레오티드 90 내지 2579)는 이전에 기술된 바와 같이(Chow 등, 1997; Koehler 등, 2000), A549 세포 용해물로부터 네스티드(nested) PCR에 의해 증폭하였다. "i6x7" 인트론(GenBank: AF179904.1 뉴클레오티드 2988에서 3740)은 Genscript에 의해 합성하였다. 이전에 B6.K18-ACE22Prlmn/JAX 균주를 생성하는데 사용된 "K18i6x7PA" 프로모터는 K18 프로모터, hACE2 유전자의 5'에서 "i6x7" 인트론 및 3'에서 인핸서/폴리A 서열 (PA)를 포함한다. 여기에서 사용된 $K_{18\ IP-ThV}$ 프로모터는 PA 대신 hACE2 유전자의 3'에서 더 강력한 야생형 Woodchuck Hepatitis Virus Posttranscriptional Regulatory Element(WPRE)를 포함한다. polyA 서열을 포함하는 3' 조절 영역을 포함하는 K18i6x7PA 작제물과 달리, K18^{IP-ThV} 작제물은 형질전환에 사용되는 pFLAP LV 플라스미드의 3' LTR(Long Terminal Repeats) 내에 이미 존재하는 polyA 서열의 이점을 취한다. i6x7 인트론 부분은 컨센서스 5' 스플라이싱 공여 및 3' 공여 부위 서열을 도입하도록 변형하였다. AAGGGG(서열번호 97) 공여 부위는 AAGTGG(서열번호 95) 컨센서스 부위에 대해 추가로 변형하였다. 컨센서스 서열 로고(Dogan 등, 2007)에 기초하여, 최초 서열 GenBank AF179904.1의 스플라이싱 수용 부위(TACAATCCCTC(서열번호 82) 및 K18^{JAX}의 TTTTTTTTTT(서열번호 83) 앞의 폴리피리미딘 트랙트는 형질도입 동안 역전사 단계와의 비호환성을 제한하기 위해 CTTTTTCCTTCC(서열번호 96)로 대체하였다. 더욱이, 최초 스플라이싱 수용 부위 CAGAT는 컨센서스 서열 CAGGT(서열번호 84)에 상응하도록 변형하였다. 제작 설비로서, 프로모터와 인트론 사이에 ClaI 제한 부위를 도입하였다. 작제물을 MluI 및 BamHI 부위 사이의 pFLAP 플라스미드에 삽입하였

다. 제한/라이게이션에 의해 hACE2 cDNA를 BamHI 및 XhoI 부위 사이에 도입하였다. 통합적 LV::K18-hACE2^{IP-THV}는 다른 곳(Sayes 등, 2018)에 기재된 바와 같이 생성되었고 4℃에서 1시간 동안 22,000rpm에서 2 사이클의 초원심분리에 의해 농축하였다.

[0352] **2. 형질전환(Transgenesis)**

[0353] 높은 역가(8.32 x 10^9 TU/ml)의 통합 LV::K18-hACE2^{IP-THV}를 수정란의 투명 영역에 미세 주입하고 이를 유사 임신 B6CBAF1 암컷(Charles Rivers)에 이식했다. N0 마우스를 꼬리 생검에서 준비한 게놈 DNA에 적용된 PCR에서 hACE2-정방향: 5'-TCC TAA CCA GCC CCC TGT T-3'(서열번호 85) 및 hACE2-역방향: 5'-TGA CAA TGC CAA CCA CTA TCA CT-3'(서열번호 86) 프라이머를 사용하여 게놈당 hACE2 유전자의 통합 및 복제수에 대해 조사하였다. 자손의 안정화를 위해, 이식유전자 양성 수컷을 WT C57BL/6 암컷(Charles Rivers)과 교배시켰다. 통합 LV::K18-hACE2^{IP-THV}의 수정란 핵으로의 미세 주입에 의한 이식유전자 전달이 특히 효율적이었다. N0 세대에서, 획득된 마우스의 약 11%, 즉 139마리 중 15마리는 게놈당 적어도 하나의 이식유전자 카피를 가졌다. 이식유전자를 보유한 8마리의 N0 수컷을 암컷 C57BL/6 WT 마우스(Janvier, Le Genest Saint Isle, 프랑스)와 교배시켰다. N1 세대에서 얻은 마우스의 약 62%, 즉 147마리 중 91마리는 게놈당 적어도 하나의 이식유전자 카피를 가지고 있었다. 이식유전자를 보유하고 있는 10마리의 N1 수컷을 암컷 C57BL/6 WT 마우스와 추가로 교배시켰다.

[0354] 면역화 기간 동안 암컷 또는 수컷 형질전환 마우스를 특정 병원균이 없는 조건 하에서 개별적으로 환기되는 케이지에 수용하였다. 마우스는 파스퇴르 연구소 동물 시설에서 SARS-CoV-2 접종을 위해 격리 장치의 개별적으로 여과된 케이지로 옮겼다. 이전 i.n. 비강내 주입전, 마우스를 케타민(Imalgene, 80 mg/kg) 및 실라진(Rompun, 5 mg/kg)의 복강내 주사를 통해 마취시켰다.

[0355] **3. 게노타이핑 및 형질전환 마우스에서 hACE2 유전자 카피 수/게놈의 정량화**

[0356] 형질전환 마우스의 게놈 DNA(gDNA)는 페놀-클로로포름 추출에 의해 꼬리 생검으로부터 준비하였다. 60ng의 gDNA를 하기 표 3에 나열된 특정 프라이머를 사용하여 SyBr Green을 사용한 qPCR의 주형으로 사용했다. 동일한 주형을 사용하여 유사한 반응 플레이트에서 마우스 PKD1(다낭성 신장 질환 1) 및 GAPDH를 또한 정량화했다. 모든 샘플은 95℃에서 10분, 95℃에서 15초 및 60℃에서 30초의 40 사이클 동안 10 μl 반응을 4회 실시하였다. 이식유전자 카피 수를 계산하기 위해, PKD1을 캘리브레이터로 사용하고 GAPDH를 내인성 컨트롤로 사용하여 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 방법을 적용했다. $2^{-\triangle\triangle Ct}$는 PKD1 유전자에 대한 hACE2 유전자의 복제 수의 변화 배수를 제공한다.

표 3

[0357] B6.K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 마우스를 게노타이핑하기 위해 사용된 프라이머의 서열.

프라이머 및 서열번호	
hACE2 Fw - 서열번호 85	TCCTAACCAGCCCCCTGTT
hACE2 Rv- 서열번호 86	TGACAATGCCAACCA CTATCACT
PKD1 Fw- 서열번호 87	GGCTGCTGAGCGTCTGGTA
PKD1 Rv- 서열번호 88	CCAGGTCCTGCGTGTCTGA
GAPDH-ACE2 Fw- 서열번호 89	GCCCAGAACATCATCCCTGC
GAPDH-ACE2 Rv- 서열번호 90	CCGTTCAGCTCTGGGATGACC

[0358] **4. SARS-CoV-2 복제에 대한 K18-hACE2^{IP-THV} 허용성**

[0359] SARS-CoV-2 복제에 대한 N1 마우스의 허용성(permissibility)은 자손의 표본 개체에서 평가하였다. 게놈당 다양한 수의 이식유전자 카피를 가진 N1 암컷을 샘플링하고(**도 14A**) SARS-CoV-2 복제에 대한 그의 허용성을 평가했다(**도 14B**). 이를 위하여, 선정된 마우스에 전신 마취 하에, 파스퇴르 연구소(프랑스 파리) 산하 국립 호흡기 바이러스 기준 센터(National Reference Centre for Respiratory Viruses)에 의해 공급된 0.3 x 10^5 $TCID_{50}$의 BetaCoV/France/IDF0372/2020 SARS-CoV-2 임상 분리주(Lescure 등, 2020)를 비강내 접종했다. 마우스용 바이러스 접종물은 20 ㎕로 함유되었다. 그런 다음 동물을 파스퇴르 연구소의 BioSafety Level 3 동물 시설의 격리 장치에 보관했다.

[0360] 살아있는 SARS-CoV-2에 감염된 동물에서 회수한 장기는 이러한 시설의 승인된 표준 조작 절차에 따라 조작되었다.

[0361] 접종후(dpi) 3일에서 폐 바이러스 부하의 평균 ± SD는 허용(permissive) 마우스에서 마우스당 SARS-CoV-2 RNA의 (3.3 ± 1.6) x 10^{10} 카피만큼 높았다(**도 14B**). 게놈당 이식유전자 카피 수(**도 14A**)는 폐에서 SARS-CoV-2 복제율에 비례하지 않았으며(**도 14B**) 따라서 이러한 표현형에 영향을 미치지 않았다. 폐 바이러스 부하량은 백신 효능 분석을 가능하게 하는 적합한 모델로 이전에 설명된 hCAE2(Ad5::hACE2)를 암호화하는 아데노바이러스 벡터 혈청형 5로 비강내 전처리한 양성 대조군 마우스에서 검출된 것보다 더 높았다. 놀랍게도, 마우스당 SARS-CoV-2 RNA의 상당한 바이러스 부하, 즉 (5.7 ± 7.1) x 10^{10} 카피가 허용 마우스의 뇌에서도 검출되었다(**도 14B**). 또한, 바이러스 전파는 바이러스 접종 후 이 시점에서 심장과 신장에서도 비록 정도는 덜하지만 관찰되었다.

[0362] **5. SARS-CoV-2 복제에 대한 허용성의 측면에서 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 및 K18-hACE2^{IP-THV} 변종의 비교**

[0363] 본 발명자들은 폐 및 뇌에서 SARS-CoV-2 복제와 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 및 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 마우스에서 다양한 장기로의 전파를 비교 평가했다(**도 14C**). 폐 바이러스 부하는 K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 마우스에서는 마우스당 SARS-CoV-2 RNA의 (18.3 ± 13.3) x 10^{10}인 반면 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스에서는 마우스당 (2.1 ± 2.2) x 10^{10} 카피로 더 낮았다. 그러나, B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 뇌에서 바이러스 복제, 즉 마우스당 (7.4 ± 7.9) x 10^{10} 카피수는 그들의 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 대응물의 (1.9 ± 74.3) x 10^{8} 카피수에 비해 상당히 높았다. 서브게놈 E_{CoV-2} mRNA(Esg)에 특이적인 qRT-PCR에 의한 뇌 바이러스 부하 측정 결과, B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스에서는 SARS-CoV-2 RNA의 (7.55 ± 7.74) x 10^{9} 카피의 평균 ± 표준 편차를 검출하였고 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 마우스의 경우 5마리 중 4마리에서 바이러스 복제가 없었다. 서브게놈 E_{CoV-2} mRNA(Esg)에 특이적인 qRT-PCR에 의한 바이러스 부하의 측정은 복제/감염성 SARS-CoV-2 바이러스 입자만을 특성규명한다는 점에 유의한다. 따라서, 높은 SARS-CoV-2 복제율과 뇌의 높은 감염성 바이러스 입자 부하가 새로운 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 변종의 주요한 특징적인 표현형이다. 뇌에서 qRT-PCR에 의해 수행된 hACE2 mRNA 발현의 비교는 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 마우스와 비교하여 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 뇌에서 훨씬 더 높은 양의 이식유전자 발현을 보여주었다(**도 14C**). 형질전환 변종에서 자궁경부 SARS-CoV-2 복제 사이의 이러한 실질적인 차이는 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 뇌에서 상당히 더 높은 hACE2 mRNA 발현으로 확증되었다(**도 14D**). 그러나, B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 폐에서 hACE2 mRNA 발현은 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 마우스에서보다 높았으며, 이는 전자에서 더 낮은 바이러스 복제를 설명할 수 없다. B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 마우스와 비교하여 B6.K18-hACE2^{IP-ThV}의 신장 및 심장에서 더 높은 바이러스 부하 경향이 또한 관찰되었지만, 그 차이가 통계적 유의성에 도달하지 않았다(**도 14C**). B6.K18-hACE2^{IP-ThV}의 신장과 심장에서 더 높은 바이러스 부하 경향이 관찰되었지만, 그 차이는 통계적 유의성에 도달하지 않았다.

[0364] 뇌 바이러스 부하와 관련하여, 3dpi에서 B6.K18-ACE22$^{Prlmn/JAX}$ 마우스와 비교하여 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 뇌에서 qRT-PCR에 의해 훨씬 더 높은 염증이 검출되었으며, 이는 후자의 경우가 아니라 전자의 경우의 중추 신경계에서 면역/염증 증상을 나타낸다(**도 14C**). 폐 바이러스 부하와 일치하게, 총 폐 균질물에 적용된 qRT-PCR에 의해 평가된 바와 같이, B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스는 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 마우스보다 폐 염증이 더 적었다(**도 14E**). 놀랍게도, 총 뇌 균질액에 적용된 이 분석은 B6.K18-hACE2^{IP-THV}에서 상당한 수준의 염증을 검출했지만 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 마우스에서는 그렇지 않았다(**도 14E**). 또한, B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스는 3 내지 4dpi 사이에서 인도적 종점에 도달했으며 따라서 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 대응 마우스보다 더 빠르게 치명적인 SARS-CoV-2 매개 질병을 나타낸다{Winkler, 2020 # 102}.

[0365] 따라서 폐와 CNS 모두에서 SARS-CoV-2 복제에 대한 큰 허용성, 현저한 뇌 염증 및 급속한 치명적인 질병은 이러한 새로운 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 모델의 주요 특징이다.

[0366] **동물 연구의 윤리적 승인**

[0367] 모든 실시예에서, 마우스 및 햄스터에 대한 실험은 지역 윤리 위원회(CETEA #DAP20007, CETEA #DAP200058)와 고등 교육 연구부 APAFIS#24627-2020031117362508 v1에서 전달한 프로토콜 동의에 따라, 파스퇴르 연구소 안전성(Institut Pasteur Safety)의 동물 관리 및 사용 위원회(Animal Care and Use Committee)의 승인 후 유럽 및 프랑스 지침(Directive 86/609/CEE 및 1987년 10월 19일 법령 87-848)에 따라 수행되었다.

[0368] **실시예 3: 비강내 렌티벡터 백신접종에 의한 SARS-CoV-2에 대한 전체 CNS 및 폐 예방**

[0369] 여기에서, 본 발명자들은 SARS-CoV-2 복제에 대한 뇌의 전례 없는 허용성을 가진 새로운 hACE2 형질전환 마우스 변종을 생성했다. 이러한 독특한 전임상 동물 모델을 사용하여 본 발명자들은 SARS-CoV-2로부터 폐뿐만 아니라 CNS를 완전히 보호하기 위해 이러한 LV 기반 백신 후보를 이용한 비강 내 부스터 면역화의 중요성을 입증했다. 본 발명의 결과는 비세포 변성 및 비염증 LV를 사용한 비강내 백신접종 단계는 COVID-19의 영향을 받는 주요 해부학적 부위에서 멸균 면역을 유도하는 성능 있고 안전한 전략이라는 것을 나타낸다.

[0370] **방법**

[0371] **LV::$S_{\triangle F2P}$의 제작 및 생성**

[0372] 코돈 최적화된 $S_{\triangle F2P}$ 서열(1-1262)(서열번호 14)을 MK-RQ_S-2019-nCoV로부터 증폭하였고 천연 인간 ieCMV 프로모터와 돌연변이된 WPRE(Woodchuck Posttranscriptional Regulatory Element) 서열 사이에 BamHI와 XhoI 사이트 사이의 제한/라이게이션에 의해 pFlap에 삽입하였다. WPRE의 *atg* 개시 코돈은 안전성 문제를 위해 Woodchuck 간염 바이러스의 다운스트림 절단된 "X" 단백질의 전사를 피하기 위해 돌연변이(mWPRE)시켰다(**도 17**). 플라스미드를 증폭하고 실시예 1에 이미 기재된 바와 같이 LV를 생산하는데 사용하였다.

[0373] **마우스**

[0374] 형질전환 마우스는 실시예 2에 상세히 개시된 바와 같이 생성하였다.

[0375] **체액 및 T 세포 면역, 염증**

[0376] 최근 다른 곳(Ku 등, 2021)에서 자세히 설명한 바와 같이, T-비장세포 반응을 IFN-g ELISPOT으로 정량화하였고 항-S IgG 또는 IgA Ab는 재조합 안정화 S_{CoV-2}를 사용하여 ELISA로 검출하였다. NAb 정량은 최근에 기술된 바와 같이(Anna 등, 2020; Sterlin 등, 2020), S_{CoV-2} 슈도타이핑된 LV를 사용하여 수행하였다. 햄스터 및 마우스의 폐 및 뇌에서 염증 매개체의 qRT-PCR 정량화는 실시예 1에 상세히 기술된 바와 같이, TRIzol 시약에 의해 추출된 전체 RNA에서 수행하였다.

[0377] **SARS-CoV-2 접종**

[0378] 햄스터 또는 형질전환 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 또는 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$를 케타민과 자일라진 혼합물의 복강내 주사를 통해 마취시키고, 바이오안전 캐비닛 3으로 옮기고, BetaCoV/France/IDF0372/2020 SARS-CoV-2 임상 분리주 0.3 x 10^5 $TCID_{50}$을 비강 내로 접종했다(Lescure 등, 2020). 이러한 임상 분리주는 파스퇴르 연구소(프랑스 파리) 산하 국제 호흡기 바이러스 기준 연구소(대표자: Pr. van der Werf)에 의해 제공되었다. 이러한 균주가 분리된 인간 샘플은 프랑스 파리 Bichat 병원의 Dr. Lescure와 Pr. Yazdanpanah에 의해 제공되었다. 바이러스 접종물은 마우스의 경우 20 ㎕, 햄스터의 경우 50 ㎕로 함유되었다. 동물은 파스퇴르 연구소의 BioSafety Level 3 동물 시설의 격리 정치에 수용시켰다. 감염된 동물로부터 회수된 장기는 이들 시설의 승인된 표준 절차에 따라 조작되었다.

[0379] **장기에서 바이러스 부하의 측정**

[0380] 마우스 또는 햄스터로부터 장기를 무균적으로 적출하고 즉시 -80℃에서 동결시켰다. 순환하는 SARS-CoV-2의 RNA는 최근에 기술된 바와 같이 폐로부터 준비하였다(Ku 등). 간단히 말해서, MP Biomedical Fastprep 24 Tissue Homogenizer에서 500 μl의 얼음 냉각 PBS에서 용해 매트릭스 M(MP Biomedical)을 사용하여 장기를 해동 및 균질화하여 폐 균질물을 준비했다. RNA는 2000g에서 10분 동안 원심분리된 폐 균질물의 상층액에서 추출하였다. 대안적으로, TRIzol 시약 1mL를 함유하는 용해 매트릭스 D(MP Biomedical)를 첨가하고 MP Biomedical Fastprep 24 Tissue Homogenizer를 사용하여 6.0m/s에서 30초에 두 번 균질화하여 폐 또는 기타 장기로부터 총 RNA를 준비했다. TRIzol 시약(ThermoFisher사)을 사용하여 총 RNA를 추출했다. SARS-CoV-2 E 유전자(Corman 등, 2020) 또는 E 서브게놈mRNA(sgmRNA)(Wolfel 등, 2020)는 SuperScript™ III Platinum One-Step qRT-PCR 시스템

(Invitrogen사) 및 특정 프라이머 및 프로브(Eurofins사)를 사용하여 역전사 및 실시간 정량적 TaqMan® PCR에 따라 정량화했다(**표 4**). EsgmRNA 분석의 표준 곡선은 "T7 SARS-CoV-2 E-sgmRNA"의 PCR 단편에서 유래된 시험관내 전사된 RNA를 사용하여 수행하였다. 시험관내에서 전사된 RNA는 T7 RiboMAX Express Large Scale RNA 생산 시스템(Promega)을 사용하여 합성하였고 페놀/클로로포름 추출 및 이소프로판올 및 에탄올을 사용한 2회 연속 침전에 의해 정제하였다. 광학 밀도 측정으로 RNA 농도를 측정한 다음, RNA를 100㎍/mL tRNA 담체를 함유하는 RNAse가 없는 물에 10^9 게놈 당량/㎕로 희석하고 -80℃에서 보관했다. 시험관 내에서 전사된 이러한 RNA의 일련의 희석액은 10㎍/ml tRNA 담체를 포함하는 RNAse가 없는 물에서 준비하였고 각 분석에서 표준 곡선을 설정하는데 사용하였다. PCR 조건은 다음과 같았다: (i) 55℃에서 10분 동안 역전사, (ii) 95℃에서 3분 동안 효소 불활성화, 및 (iii) 95℃에서 15초 동안, 58℃에서 30초 동안 변성/증폭의 45 사이클. PCR 산물은 ABI 7500 Fast 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems사)에서 분석하였다.

표 4

[0381] qRT-PCR에의해 SARS-CoV-2 부하를 정량화하는데 사용된 프라이머의 서열

프라이머/프로브 서열번호	DNA 서열
"E-Sarbeco" Fw 서열번호 91	5'-ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT-3'
"E-Sarbeco" Rv 서열번호 92	5'-ATATTGCAGCAGTACGCACACA-3'
"E-Sarbeco" 서열번호 93	5'-FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BHQ-1-3'
"E-sgmRNA" Fw 서열번호 94	5'-CGATCTCTTGTAGATCTGTTCTC-3'

[0382] **면역 폐 및 뇌 세포의 세포 계측 분석**

[0383] 폐 선천성 면역 세포의 분리 및 염색은 실시예 1에 상세히 설명되어 있다. 각 그룹의 마우스의 경부 림프절, 후각 망울 및 뇌를 풀링하고 400U/ml 타입 IV 콜라게나제 및 DNase I(Roche사)로 37℃에서 30분 동안 처리하였다. 그런 다음 경부 림프절과 후각 망울을 유리 균질기로 균질화하는 한편 뇌는 GentleMacs(Miltenyi Biotech사)를 사용하여 균질화했다. 세포 현탁액을 100 ㎛ 기공 필터를 통해 여과하고, 세척하고, 8분 동안 1200rpm에서 원심분리하였다. 뇌의 세포 현탁액은 RT에서 1360g에서 25분 원심분리 후 Percoll 구배에서 면역 세포가 풍부했다. 폐에서 회수된 세포는 최근 다른 곳에서 설명한 바와 같이 염색하였다(Ku 등, 2021). 뇌에서 회수한 세포를 다음과 같이 적절한 mAb 혼합물로 염색했다. (i) 선천 면역 세포를 검출하기 위해: Near IR Live/Dead(Invitrogen사), FcγII/III 수용체 차단 항-CD16/CD32(BD Biosciences사), BV605-항-CD45(BD Biosciences사), PE-항-CD11b(eBioscience사), PE-Cy7-항-CD11c(eBioscience사), (ii) NK, 호중구, Ly-6C+/- 단핵구 및 대식세포를 검출하기 위하여: Near IR DL(Invitrogen사), FcγII/III 수용체 차단 항-CD16/CD32(BD Biosciences사), BV605-항-CD45(BD Biosciences사), PE-항-CD11b(eBioscience사), PE-Cy7-항-CD11c(eBioscience사), APC-항-Ly6G(Miltenyi사), BV711-항-Siglec-F(BD사), AF700-항-NKp46(BD Biosciences사), FITC-항-Ly6C(Abcam사), (iii) 적응 면역 세포를 검출하기 위해: Near IR Live/Dead(Invitrogen사), FcγII/III 수용체 차단 항-CD16/CD32(BD Biosciences사), APC-항-CD45(BD사), PerCP-Cy5.5-항-CD3(eBioscience사), FITC-항-CD4(BD Pharmingen사), BV711-항-CD8(BD Horizon사), BV605-항-CD69(Biolegend사), PE-항-CCR7(eBioscience사) 및 VioBlue-항-B220(Miltenyi사). 세포를 적절한 혼합물과 함께 4℃에서 25분 동안 인큐베이션하고, 3% FCS를 함유하는 PBS로 세척하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하여 파라포름알데히드 4%로 고정시켰다. 샘플은 Attune NxT cytometer(Invitrogen사)에서 획득하고 데이터는 FlowJo 소프트웨어(Treestar, OR, 미국)로 분석했다.

[0384] **결과**

[0385] **SARS-CoV-2 복제에 대한 뇌의 상당한 허용성을 가진 새로운 hACE2 형질전환 마우스**

[0386] B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스는 실시예 2에 개시된 바와 같이 생성하였다. SARS-CoV-2 복제에 대한 이들 마우스의 허용성을 평가했고, 폐 및 CNS 모두에서 SARS-CoV-2 복제에 대한 큰 허용성, 현저한 뇌 염증 및 급속한 치명적인 질병은 이러한 새로운 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 모델의 주요 특징인 것으로 확인되었다.

[0387] **LV::$S_{\triangle F2P}$-면역화된 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스에서 폐와 뇌의 완전한 보호**

[0388] 다음으로, 본 발명자들은 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스에서 LV::$S_{\triangle F2P}$의 백신 효능을 평가했다. 개체(n = 6/그룹)를 0주차에 마우스당 1 x 10^7 TU의 LV::$S_{\triangle F2P}$ 또는 빈 LV(샴)로 근육내로 프라이밍 접종한 다음 3주차에 동일한 용량의 동일한 벡터로 비강내 부스트 접종하였다(**도 15A**). 이어서, 마우스를 5주차에 SARS-CoV-2로 공격접종하였다. 높은 혈청 중화 활성, 즉 5466 ± 6792의 EC50 평균 ± SD가 LV::$S_{\triangle F2P}$-백신접종된 마우스에서 검출되었다(**도 15B**). 이러한 백신접종은 폐뿐만 아니라 뇌에서도 SARS-CoV-2 복제에 대한 상당한 수준의 보호를 부여했다(**도 15C**). 특히, Esg qRT-PCR에 의한 뇌 바이러스 부하의 정량화는 LV::$S_{\triangle F2P}$ 백신 접종 마우스에서 이러한 복제 관련 SARS-CoV-2 RNA의 카피를 검출하지 못한 반면 샴-백신접종 대조군의 뇌에서 (7.55 ± 7.84) x 10^9 카피를 검출했다.

[0389] 3 dpi에서, 폐 선천성 면역 세포 서브세트의 세포계측 조사(**도 15D**)는 샴-백신접종 대조군과 비교하여 LV::$S_{\triangle F2P}$-백신접종된 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스에서 폐 CD45+ 세포 내부의 NK 세포 및 호중구 비율의 유의한 감소를 검출하였다(**도 15D**). 3dpi에서, 뇌 균질액에 적용된 qRT-PCR에 의해 평가된 바와 같이, NILV::$S_{\triangle F2P}$-백신접종된 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스는 샴 그룹과 비교하여 IFN-, NF-, L-5, L-6, L-10, L-12p40, CL2, CL3, XCL9 및 XCL10의 발현 수준이 상당히 감소했다(**도 15E**), 두 그룹 사이에 폐 염증의 눈에 띄는 변화는 기록되지 않았다(도시되지 않음).

[0390] 따라서 NILV::$S_{\triangle F2P}$를 사용한 근육내-비강내 프라임-부스트 접종은 폐 및 CNS 해부학적 영역 모두에서 SARS-CoV-2 복제를 예방하고 바이러스-매개 폐 병리 및 신경 염증을 억제한다.

[0391] **B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스에서 뇌의 완전한 보호를 위한 비강내 부스트 접종의 요건**

[0392] 햄스터 모델과 유사한 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 하기 실험에서 LV의 보호 특성을 특성규명하기 위해, 본 발명자들은 LV의 비통합 버전을 사용했다. SARS-CoV-2로부터 뇌의 관찰된 보호는 이러한 호흡기 및 향신경성 바이러스에 대한 LV 투여의 비강내 경로의 이점을 반영할 수 있다. 이러한 가설을 다루기 위해, B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스를 다음과 같이 NILV::$S_{\triangle F2P}$로 백신접종하였다: (i) 양성 대조군으로서 0주차에 근육내 및 5주차에 비강내, (ii) 0주차에 비강내, 또는 (iii) 5주차에 근육내. 샴-백신접종 대조군은 0주 및 5주에서 빈 NILV를 비강내 접종받았다(**도 16A**). 이어서, 마우스를 7주차에 SARS-CoV-2로 공격접종하고 바이러스 부하는 3dpi에서 E 또는 Esg 특이적 qRT-PCR에 의해 뇌에서 측정하였다(**도 16B**). 이러한 매우 엄격한 전임상 모델에서, NILV::$S_{\triangle F2P}$의 단일 비강내 또는 근육내 주사는 각 그룹의 모든 동물에서 완전한 보호를 유도하지 못했다. 근육내 프라임 접종 후 비강내 부스트 접종만이 모든 동물에서 완전한 보호를 부여하였고, 이는 뇌의 완전한 보호에 도달하기 위한 비강내 부스트 접종의 필요성을 나타낸다.

[0393] 세포 계측법으로 분석한 결과, NILV::$S_{\triangle F2P}$ 근육내-비강내 보호 그룹, 샴 근육내-비강내 보호되지 않은 그룹 및 무처리 대조군에서 경부 림프절의 선천성 및 후천성 면역 세포의 구성은 변하지 않았다(데이터는 도시되지 않음). 특히, 본 발명자들은 보호되지 않은 그룹과 비교하여 NILV::$S_{\triangle F2P}$ 근육내-비강내 보호 그룹의 후각 망울에서 CD8+ T 세포의 증가된 비율을 검출했다(**도 16C**). 후각 망울의 CD4+ T 세포는 각각 CD69 또는 CCR7의 발현에 따라 뚜렷한 활성화 또는 이동성 표현형이 없었다. 본 발명자들은 염증의 바이오마커 및/또는 활성 바이러스 복제와 상관 관계가 있는 것으로서, NILV::$S_{\triangle F2P}$ 근육내-비강내 보호 그룹과 비교하여 보호되지 않은 마우스의 뇌에서 증가된 양의 CD11b+ Ly6G- Ly6C+ 염증성 단핵구(**도 16E**)와 후각 망울에서 증가된 양의 호중구(**도 16D**)를 검출했다.

[0394] 종합하면, 매우 엄격한 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스 모델에서 생성된 본 발명의 데이터는 SARS-CoV-2 복제 및 이에 따른 침윤 및 신경- 염증으로부터 CNS의 면역 보호에서 NILV::$S_{\triangle F2P}$ 비강내 부스트 접종의 이점을 뒷받침한다. 비강 및 후각 망울, 즉 바이러스의 진입점에서 점막 면역 반응의 국소 유도 및/또는 활성화는 성능 기준에 맞는 전략이다.

[0395] **고찰**

[0396] LV 기반 플랫폼은 특히 전임상 동물 모델에서 폐 SARS-CoV-2 감염에 대한 멸균 면역을 유도할 수 있는 전신 프라임 접종에 이어 점막 비강 부스트 접종에 사용될 때 COVID-19에 대한 강력한 백신 접종 접근법을 제공한다. 우선, 본 발명자들은 바이러스학적, 면역학적 및 조직병리학적 매개변수에 의해 평가된 바와 같이, S_{CoV-2}의 S△F2P 전융합 형태를 암호화하는 LV의 단일 비강내 투여가 매우 민감한 햄스터 모델에서 근육내-비강내 프라임-부스트 요법만큼 효율적으로 호흡기를 완전히 보호한다는 것을 입증한다. 햄스터 ACE2 오르토로그는 SCoV-2와 효율적으로 상호 작용하여 SARS-CoV-2의 숙주 세포 침입과 이의 높은 복제 속도를 쉽게 허용한다. SARS-CoV-2 접종 후 급속한 체중 감소와 심각한 폐 병리 현상이 발생하는 이러한 종은 예를 들어 경증 COVID-19 병리 현상만 발생하는 붉은털원숭이와 비교하여 약물 또는 백신 후보의 효능을 평가하기 위한 민감한 모델을 제공한다(Munoz-Fontela 등, 2020; Sia 등, 2020). SARS-CoV-2 공격접종 7주 또는 2주 전에 1회 비강내 LV 투여가 이러한 감수성 모델에서 살균 보호를 이끌어낸다는 사실은 이러한 LV 기반 백신을 이용하여 향후 임상 시험을 설정하는데 값어치가 있으며 대량 백신접종에 현저한 사회 경제적 이점을 제공한다. 백신 후보의 효능을 추가로 조사하기 위해, 본 발명자들은 LV 기반 형질전환 접근법을 사용하여 새로운 형질전환 마우스 모델을 생성했다(Nakagawa 및 Hoogenraad, 2011). 이러한 전략에 사용된 ILV는 사이토케라틴 K18 프로모터, 즉 렌티바이러스 FLAP 전달 플라스미드에 약간의 적응이 있는, B6.K18-ACE22$^{Prlmn/JAX}$ 마우스(McCray 등, 2007)를 생성하기 위해 Perlman 팀이 이전에 사용한 것과 동일한 프로모터에 의해 제어되는 hACE2를 암호화한다. 그러나, 새로운 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스는 뇌에서 훨씬 더 높은 수준의 hACE2 mRNA를 발현하고 감염후 4일 이내에 상당한 뇌염증 및 치명적인 질병의 발생과 병행하여 SARS-CoV-2 복제에 대한 현저하게 증가된 뇌 허용성을 나타내기 때문에 특정한 특징을 가지고 있다. 이러한 뚜렷한 특징은 다음과 같은 이유로 차등 hACE2 발현 프로필의 결과일 수 있다: (i) 네이키드 DNA와 비교하여 염색체에의 ILV의 대체 삽입 부위, 및/또는 (ii) B6.K18-hACE2^{IP-THV} 및 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 동물에서, 알팔파(alfalfa) 바이러스 번역 인핸서(McCray 등, 2007)에 대한 Woodchuck Posttranscriptional Regulatory Element(WPRE)의 상이한 효과. 다른 보고된 hACE2 인간화 마우스는 하기 하에서 이식유전자를 발현한다: (i) 뇌에서 보고된 hACE2 mRNA 발현이 없는 뮤린 ACE2 프로모터(Yang 등, 2007), (ii) "hepatocyte nuclear factor-3/forkhead homologue 4"(HFH4) 프로모터, 즉 폐가 감염 및 병리학의 주요 부위인 "HFH4-hACE2" C3B6 마우스(Jiang 등, 2020; Menachery 등, 2016), 및 (iii) "CAG" 혼합 프로모터, 즉 hACE2 mRNA가 폐 및 뇌를 비롯한 다양한 기관에서 발현되는 "AC70" C3H x C57BL/6 마우스(Tseng 등, 2007). AC70 및 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 비교는 이 두 모델의 유사성과 차이점을 평가하는데 유용할 수 있다. 그러나, 여기서 본 발명자들은 B6.K18-ACE2$^{2Prlmn/JAX}$ 마우스와 비교하여 SARS-CoV-2 복제에 대한 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 훨씬 더 높은 뇌 허용성을 보고한다. B6.K18-hACE2^{IP-THV} 뮤린 모델은 COVID-19 백신 연구에 광범위하게 적용할 수 있을 뿐만 아니라 COVID-19 유래 신경 병리학 탐구를 위한 고유한 설치류 모델을 제공한다. SARS-CoV-2 복제에 대한 뇌의 실질적인 허용성과 이러한 형질전환 마우스에 의한 치명적인 질병의 발생에 기반하여, 이러한 전임상 모델은 골든 햄스터 모델보다 더 엄격한 것으로 간주될 수 있다.

[0397] 본 연구에서, 매우 엄격한 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 마우스의 사용은 SARS-CoV-2에 대해 개발된 LV 기반 백신 후보에 의한 CNS의 멸균 보호 유도를 위한 비강내 부스터 면역화의 중요성을 입증했다. 후각 망울은 국소적 선천 및 적응 면역의 작용을 통해 바이러스 CNS 감염을 제어할 수 있으며(Durrant 등, 2016), 본 발명자들은 근육내-비강내 백신접종되고 보호된 마우스의 이러한 해부학적 전략 영역에서 CD8+ T 세포의 빈도가 증가하는 것을 관찰했다. 염증 매개체의 상당한 감소는 후각 망울 및 뇌에서 각각 호중구와 염증성 단핵구의 감소와 함께 이러한 백신을 접종하고 보호된 마우스의 뇌에서도 입증되었다.

[0398] 동반 질환(comorbid condition)이 있는 환자의 COVID-19와 관련된 신경학적 징후의 원인은 다음과 같을 수 있다: (i) CNS에 미치는 SARS-CoV-2의 직접적인 영향, (ii) 뇌 혈관 내피의 감염, 및 (iii) CNS 내부의 제어되지 않는 항바이러스 면역 반응. ACE2는 인간 뉴런, 성상세포 및 희소돌기아교세포(중간 측두이랑과 후측 대뇌피질에 위치함)에서 발현되며, 이는 환자에서 SARS-CoV-2에 대한 뇌의 허용성을 설명할 수 있다(Song 등, 2020; Hu 등, 2020). 바이러스는 신경 전파 또는 혈행 경로를 통해 뇌에 침입할 수 있다(Bohmwald 등, 2018; Desforges 등, 2019, 2014). 후각 시스템은 전두엽 피질을 통해 CNS에 직접 연결되어 있다(Mori 등, 2005). CNS로의 바이러스의 신경 전달은 후각 점막에서 축삭 수송을 통한 직접적인 뉴런 침범의 결과로 발생할 수 있다. 신경내 복제 후, 바이러스는 시냅스로 퍼지고 후각로 투사(olfactory tract projection)를 받는 해부학적 CNS 영역으로 퍼진다(Koyuncu 등, 2013; Zubair 등, 2020; Berth, 2009; Koyuncu 등, 2013; Roman 등, 2020). 그러나, 후각 점막과 연결되지 않은 CNS 영역에서 바이러스 RNA의 검출은 혈액 뇌 장벽을 가로지르는 SARS-CoV-

2-감염 면역 세포의 이동 또는 CNS 혈관 내피를 통한 직접적인 바이러스 진입 경로를 포함하여, CNS로의 또 다른 바이러스 유입의 존재를 시사한다(Meinhardt 등, 2020). 정상 상태에서는 바이러스가 무손상 혈액-뇌 장벽을 통해 뇌에 침투할 수 없지만(Berth, 2009), 사이토카인/케모카인 폭풍(storm) 동안 대량으로 생성되는 염증 매개체, 특히 TNF-α 및 CCL2는 혈액-뇌 장벽의 무결성을 저해하거나 그의 투과성을 증가시켜서, 바이러스 또는 바이러스에 감염된 백혈구의 세포주위 혈액에서 뇌로의 수송을 가능하게 한다{Aghagoli, 2020 #77;Hu, 2011 #15}. SARS-CoV-2가 뇌로 들어가는 메커니즘과 관계없이, 본 발명자들은 NILV::$S_{\triangle F2P}$를 이용한 비강내 부스터 면역화를 통해 SARS-CoV-2에 대한 CNS의 완전한 보호에 대한 증거를 제공한다.

[0399] 본 발명자들은 SARS-CoV-2 감염으로부터 폐에서 멸균 보호를 유도할 때 LV::S_{FL}의 강력한 예방 능력을 입증하는 실시예 1의 결과를 보고했다. 본 연구에서, 임상 분석으로 이동하면서 본 발명자들은 백신 관심을 나타내는 S 단백질의 추가 형태로 S_{Cov-2}의 안정화된 전융합 $S_{\triangle F2P}$ 형태를 암호화하는 LV를 사용했다. 이러한 선택은 융합전 형태에서 바이러스 외피 당단백질의 안정화가 서브유닛 백신의 산업적 제조에서 재조합 단백질로서의 생산 수율을 개선하고, 그의 최적 면역원성 형태하에 항원의 이용성을 향상시켜서 핵산 기반 백신의 효능을 개선한다(Hsieh 등, 2020). 융합전 안정화 접근법은 지금까지 HKU1-CoV, SARS-CoV 및 MERS-CoV를 포함한 여러 코로나바이러스의 S 단백질에 적용되었다. 안정화된 $S_{MERS-CoV}$는 전임상 동물 모델에서 훨씬 더 높은 NAb 반응과 보호를 이끌어내는 것으로 확인되었다(Hsieh 등, 2020).

[0400] 단일 비강내 투여에 의해 부여되는 폐의 멸균 보호 및 비강내 부스트에 의해 부여되는 CNS의 완전한 보호는 가장 중요한 자산이다. SARS-CoV-2의 조상 또는 신흥 변이체로부터 S_{CoV-2}의 전체 길이 또는 안정화된 형태를 암호화하는 비세포변성 및 비염증성 LV는 유망한 2세대 COVID-19 백신 후보를 제공한다. 지금까지 다른 백신 전략에 의해 직접적으로 다루어지지 않은 뇌 보호는 COVID-19와 관련된 다중적이고 때로는 중증인 신경 병리학적 징후를 고려해야 한다.

[0401] **실시예 4: 유전적으로 먼 P.1(소위 Manaus, Brazil 또는 g) 변이체에 대한 NILV::$S_{CoV-2\ Wuhan}$에 의해 유도된 완전한 교차 보호**

[0402] 현재 사용 중인 COVID-19 백신과 관련된 중요한 문제는 새로운 변종에 대한 방어 능력이다. NILV::$S_{CoV-2\ Wuhan}$ 백신 후보로 이러한 질문을 평가하기 위해, B6.K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 마우스에게 NILV::S_{CoV-2} 또는 샴(sham)을 0주차에 근육내 프라임 접종 및 5주차에 비강내 부스트 접종했다(**도 25A**). 그런 다음, 7주째에 마우스에게 지금까지 설명한 가장 유전적으로 먼 변종인 P.1(소위 Manaus, Brazil 또는 γ) SARS-CoV-2를 마우스당 0.3×10^5 $TCID_{50}$으로 비강내 공격접종했다(Buss 등, 2021).

[0403] 3dpi에서 뇌 및 폐 바이러스 부하를 측정한 결과, NILV::$S_{CoV-2\ Wuhan}$을 이용한 근육내-비강내 프라임-부스트 접종은 이러한 유전적으로 먼 P.1 변종으로부터 뇌와 폐의 완전한 교차 보호를 유도한 것으로 확인되었다(**도 25B**). 본 발명자들은 S_{Wuhan}, SD_{614G} 또는 $S_{B1.117}$ 슈도-바이러스와 비교하여 $S_{B1.351}$ 또는 $S_{Manaus\ P.1}$ 슈도-바이러스를 중화시키는 NILV::$S_{CoV-2\ Wuhan}$-백신접종된 마우스의 혈청의 현저하게 감소된 능력을 관찰하였다(**도 25C**).

[0404] 이것은 현저한 보호에도 불구하고 보호 B 세포 반응을 크게 감소시켰고, 이러한 NILV::$S_{CoV-2\ Wuhan}$ 매개 완전 보호에 T 세포가 관여할 가능성을 높였다. 이러한 가능성을 평가하기 위해, 본 발명자들은 동일한 프로토콜(**도 25A**)에 따라 C57BL/6 WT 또는 μMT KO 마우스를 백신접종했다. μMT KO 마우스는 성숙한 B 세포 구획이 부족하므로 Ig/항체 반응이 부족하다(Kitamura 등, 1991). 이러한 비형질전환 마우스가 SARS-CoV-2 복제를 허용하도록 만들기 위해, SARS-CoV-2 공격접종 4일 전에 이전에 설명한 바와 같이(Ku 등, 2021), hACE2(Ad5::hACE2)를 암호화하는 아데노바이러스 벡터 혈청형 5의 3×10^8 IGU로 전처리했다. 3dpi에서 폐 바이러스 부하의 측정은 백신접종된 WT 마우스에서 폐의 완전한 보호뿐만 아니라 백신접종된 μMT KO 마우스에서 매우 유의미한 보호를 보여주었다(**도 26A**). 이러한 관찰 결과는 B 세포 독립적이고 항원 특이적인 세포 면역, 즉 T 세포 반응이 SARS-CoV-2에 대한 NILV::S_{CoV-2} 매개 보호에 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다.

[0405] 이는 다음과 일치한다: (i) 전신 수준에서 NILV::$S_{CoV-2\ Wuhan}$에 의해 유도된 강한 CD8+ T-세포 반응(**도 26B**), (ii) 몇몇의 S_{CoV-2} 에피토프에 특이적인 IFN-γ-생성 폐 CD8+ T 세포의 현저한 비율(**도 26C**), (iii) 이펙터 기

억(Tem) 및 상주 기억(Trm) 표현형을 갖는 폐 CD8+ T 세포의 높은 비율(**도 26D**), (iv) 백신접종되고 SARS-CoV-2 Wuhan(**도 27A-27C**) 또는 SARS-CoV-2 P.1 변종(**도 27D, 27E**)으로 공격접종된 마우스에서 검출가능한, 후각 망울에서 CD8+ T 세포의 동원.

[0406] 놀랍게도, $S_{CoV-2\ Wuhan}$ 서열에서 확인된 모든 뮤린 및 인간 CD8+ T 세포 에피토프는 돌연변이된 $S_{CoV-2\ Manaus\ P.1}$에서 보존된다(**표 5**). 이러한 관찰 결과는 현저한 B 및 T 세포 반응을 이끌어냄으로써 조상 및 신종 SARS-CoV-2 변종으로부터 폐와 뇌의 완전한 보호를 유도하는 NILV의 강력한 잠재력을 나타낸다. NAb의 표적인 B 세포 에피토프와 달리(Hoffmann 등, 2021), 지금까지 확인된 T 세포 에피토프는 새로운 변이체의 S_{CoV-2}에 축적된 돌연변이에 의해 영향을 받지 않았다.

표 5

[0407] **S_{CoV-2}-유래 뮤린 및 인간 T-세포 에피토프**

뮤린	서열 아미노산	서열번호	아미노산 치환 / 결실
H-2D^b	LDS**KVGGNYNYL**YRL	18	
H-2D^b	NK**CVNFNFNGL**TGTG	16	
H-2D^b	V**RDPQTLEIL**DITPC	17	
H-2D^b	CASY**QTQTNSPRRA**R	19	B1.1.7에서 P -> H
H-2D^b	VQID**RLITGRLQSL**Q	20	
인간	**확인됨(Immundex 데이터베이스)**		**관찰**
A*0101	LTDEMIAQY	121	
A*0201	FLHVTYVPA	122	
A*0201	KIYSKHTPI	123	
A*0201	KLPDDFTGCV	124	
A*0201	LLFNKVTLA	125	
A*0201	RLDKVEAEV	126	
A*0201	RLITGRLQSL	127	
A*0201	RLQSLQTYV	128	
A*0201	TLDSKTQSL	129	
A*0201	VLNDIL**S**RL	130	B1.1.7에서 S ->A
A*0201	YLQPRTFLL	131	
A*0201	RLNEVAKNL	132	
A*0201	VVFLHVTYV	133	
A*0201	NLNESLIDL	134	
A*0201	FIAGLIAIV	135	
A*0301	KCYGVSPTK	136	
A*0301	GVYFASTEK	137	
A*1101	RLFRKSNLK	138	
A*1101	GTHWFVTQR	139	
A*1101	GVYFASTEK	137	
A*2402	KWPWYIWLGF	140	
A*2402	QYIKWPWYI	141	
A*2402	NYNYLYRLF	142	
A*2402	RF**D**NPVLPF	143	B1.351에서 D -> A
B*0702	S**P**RRARSVA	144	B1.1.7에서 P -> H
B*0702	APHGVVFL	145	
B*3501	QPTESIVRF	146	
B*3501	LPFNDGVYF	147	
B*3501	IPFAMQMAY	148	
B*4403	YEQYIKWPW	149	
DR	ITRFQTL**LAL**HRSYL	150	B1.351에서 LAL 결실
DR	FNGLTVLPPLLTDEM	151	

DRB1*0101 DRB1*0401 DRB1*0701 DRB1*1501	QLIRAAEIRASANLA**A**TK	152	P.1에서 A -> I

[0408] **실시예 5: 광범위한 보호 LV 백신에 가장 적합한 항원으로서 SARS-CoV-2 B1.351(소위 남아프리카 또는 β) 변이체로부터 스파이크의 확인**

[0409] 실시예 4에서 입증된 바와 같이, 본 발명자들은 NILV::$S_{CoV-2\ Wuhan}$이 조상 Wuhan 및 유전적으로 가장 먼 마나우스(Manaus) P.1 SARS-CoV-2 변종 모두로부터 매우 민감한 B6.K18-hACE2^{IP-THV} 형질전환 마우스를 크게 보호한다는 것을 확인하였다. 치료제의 확립을 위해, 항원을 더욱 개량하기 위해, 알려진 변이체의 바이러스 증식 역학을 가장 잘 고려할 수 있는 가장 적합한 스파이크 변이체의 사용을 고려하였다.

[0410] 가장 교차 방어적인 Spike 변이체를 확인하기 위해, 본 발명자들은 각각의 관심 스파이크를 암호화하는 LV로 C57BL/6 마우스를 프라이밍 및 부스트 접종했으며(**도 28A**), 각 스파이크를 보유하는 슈도 바이러스를 사용하여 교차 혈청 중화 가능성을 평가했다(**도 28B**). **도 28C**에 나타낸 바와 같이, 본 발명자들은 다음을 관찰하였다:

[0411] (i) LV::$S_{CoV-2\ B1.1.7}$로 면역화된 마우스의 혈청은 $S_{CoV-2\ Wuhan}$ 및 LV::S $S_{CoV-2\ B1.1.7}$를 포함하는 슈도 바이러스를 높은 EC50에서 중화하지만, $S_{CoV-2\ B1.351}$ 및 LV::S $S_{CoV-2\ P.1}$를 포함하는 슈도 바이러스를 빈약하게 중화했고,

[0412] (ii) LV::S $S_{CoV-2\ P.1}$로 면역화된 마우스의 혈청은 $S_{CoV-2\ P.1}$ 및 LV:: $S_{CoV-2\ B1.351}$를 포함하는 슈도 바이러스를 높은 EC50에서 중화하지만, $S_{CoV-2\ Wuhan}$ 및 LV:: $S_{CoV-2\ B1.1.7}$를 포함하는 슈도 바이러스를 빈약하게 중화했고,

[0413] (iii) LV:: $S_{CoV-2\ B1.351}$로 면역화된 마우스의 혈청은 $S_{CoV-2\ P.1}$ 및 LV:: $S_{CoV-2\ B1.351}$ 를 포함하는 슈도 바이러스뿐만 아니라 $S_{CoV-2\ Wuhan}$ 및 LV:: $S_{CoV-2\ B1.1.7}$를 포함하는 슈도 바이러스를 높은 EC50에서 중화했다.

[0414] 이러한 결과는 B1.351(남아프리카 또는 β) 변종의 스파이크 서열을 중화 항체 측면에서 가장 교차 반응성인 면역원으로 지정한다.

[0415] 또한, 본 발명자들은 LV와 관련하여, $K_{986}P$ - $V_{987}P$ 치환(2P)에 의한 스파이크 안정화가 (교차) 중화 항체 활성을 상당히 향상시킨다는 것을 확인하였다(**도 29A-29C**).

[0416] 따라서, 본 발명의 향후 선도 항원 후보는 2P가 있는 B1.351(남아프리카 또는 β) 변종의 전장 스파이크이다.

[0417] **실시예 1에서 인용된 참고문헌**

[0418] Amanat, F., and F. Krammer. 2020. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 52:583-589.

[0419] Beignon, A.S., K. Mollier, C. Liard, F. Coutant, S. Munier, J. Riviere, P. Souque, and P. Charneau. 2009. Lentiviral vector-based prime/boost vaccination against AIDS: pilot study shows protection against Simian immunodeficiency virus SIVmac251 challenge in macaques. *J Virol* 83:10963-10974.

[0420] Belouzard, S., V.C. Chu, and G.R. Whittaker. 2009. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:5871-5876.

[0421] Bourgine, M., S. Crabe, Y. Lobaina, G. Guillen, J.C. Aguilar, and M.L. Michel. 2018. Nasal route favors the induction of CD4(+) T cell responses in the liver of HBV-carrier mice immunized with a recombinant hepatitis B surface- and core-based therapeutic vaccine. *Antiviral Res* 153:23-32.

[0422] Buffa, V., D.R. Negri, P. Leone, M. Borghi, R. Bona, Z. Michelini, D. Compagnoni, C. Sgadari, B. Ensoli, and A. Cara. 2006. Evaluation of a self-inactivating lentiviral vector expressing simian immunodeficiency virus gag for induction of specific immune responses in vitro and in vivo. *Viral Immunol* 19:690-701.

[0423] Chandrashekar, A., J. Liu, A.J. Martinot, K. McMahan, N.B. Mercado, L. Peter, L.H. Tostanoski, J. Yu, Z. Maliga, M. Nekorchuk, K. Busman-Sahay, M. Terry, L.M. Wrijil, S. Ducat, D.R. Martinez, C. Atyeo, S. Fischinger, J.S. Burke, M.D. Slein, L. Pessaint, A. Van Ry, J. Greenhouse, T. Taylor, K. Blade, A.

Cook, B. Finneyfrock, R. Brown, E. Teow, J. Velasco, R. Zahn, F. Wegmann, P. Abbink, E.A. Bondzie, G. Dagotto, M.S. Gebre, X. He, C. Jacob-Dolan, N. Kordana, Z. Li, M.A. Lifton, S.H. Mahrokhian, L.F. Maxfield, R. Nityanandam, J.P. Nkolola, A.G. Schmidt, A.D. Miller, R.S. Baric, G. Alter, P.K. Sorger, J.D. Estes, H. Andersen, M.G. Lewis, and D.H. Barouch. 2020. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science,* May 2020:eabc4776. doi: 10.1126/science.abc4776. Online ahead of print. PMID: 32434946 .

[0424] Corman, V., T. Bleicker, S. Brunink, and C. Drosten. 2020. Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf

[0425] Cousin, C., M. Oberkampf, T. Felix, P. Rosenbaum, R. Weil, S. Fabrega, V. Morante, D. Negri, A. Cara, G. Dadaglio, and C. Leclerc. 2019. Persistence of Integrase-Deficient Lentiviral Vectors Correlates with the Induction of STING-Independent CD8(+) T Cell Responses. *Cell Rep* 26:1242-1257 e1247.

[0426] Coutant, F., R.Y. Sanchez David, T. Felix, A. Boulay, L. Caleechurn, P. Souque, C. Thouvenot, C. Bourgouin, A.S. Beignon, and P. Charneau. 2012. A nonintegrative lentiviral vector-based vaccine provides long-term sterile protection against malaria. *PLoS One* 7:e48644.

[0427] Coutard, B., C. Valle, X. de Lamballerie, B. Canard, N.G. Seidah, and E. Decroly. 2020. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 176:104742.

[0428] Di Nunzio, F., T. Felix, N.J. Arhel, S. Nisole, P. Charneau, and A.S. Beignon. 2012. HIV-derived vectors for therapy and vaccination against HIV. *Vaccine* 30:2499-2509.

[0429] Esslinger, C., P. Romero, and H.R. MacDonald. 2002. Efficient transduction of dendritic cells and induction of a T-cell response by third-generation lentivectors. *Hum Gene Ther* 13:1091-1100.

[0430] Gallinaro, A., M. Borghi, R. Bona, F. Grasso, L. Calzoletti, L. Palladino, S. Cecchetti, M.F. Vescio, D. Macchia, V. Morante, A. Canitano, N. Temperton, M.R. Castrucci, M. Salvatore, Z. Michelini, A. Cara, and D. Negri. 2018. Integrase Defective Lentiviral Vector as a Vaccine Platform for Delivering Influenza Antigens. *Front Immunol* 9:171.

[0431] Gao, Q., L. Bao, H. Mao, L. Wang, K. Xu, M. Yang, Y. Li, L. Zhu, N. Wang, Z. Lv, H. Gao, X. Ge, B. Kan, Y. Hu, J. Liu, F. Cai, D. Jiang, Y. Yin, C. Qin, J. Li, X. Gong, X. Lou, W. Shi, D. Wu, H. Zhang, L. Zhu, W. Deng, Y. Li, J. Lu, C. Li, X. Wang, W. Yin, Y. Zhang, and C. Qin. 2020. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020 Jul 3;369(6499):77-81. doi: 10.1126/science.abc1932. Epub 2020 May 6.PMID: 32376603.

[0432] Guo, Y.R., Q.D. Cao, Z.S. Hong, Y.Y. Tan, S.D. Chen, H.J. Jin, K.S. Tan, D.Y. Wang, and Y. Yan. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 7:11.

[0433] He, Y., J. Zhang, Z. Mi, P. Robbins, and L.D. Falo, Jr. 2005. Immunization with lentiviral vector-transduced dendritic cells induces strong and long-lasting T cell responses and therapeutic immunity. *J Immunol* 174:3808-3817.

[0434] Hu, B., A. Tai, and P. Wang. 2011. Immunization delivered by lentiviral vectors for cancer and infectious diseases. *Immunol Rev* 239:45-61.

[0435] Iglesias, M.C., M.P. Frenkiel, K. Mollier, P. Souque, P. Despres, and P. Charneau. 2006. A single immunization with a minute dose of a lentiviral vector-based vaccine is highly effective at eliciting protective humoral immunity against West Nile virus. *J Gene Med* 8:265-274.

[0436] Ku, M.W., F. Anna, F. Souque, S. Petres, M. Prot, E. Simon-Loriere, P. Charneau, and M. Bourgine. 2020. A Single Dose of NILV-Based Vaccine Provides Rapid and Durable Protection against Zika Virus. *Mol Ther* 2020 May 20;S1525-0016(20)30250-1. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.05.016.

[0437] Ku, M.W., P. Authie P. Souque, M. Bourgine, M. Romano, P. Charneau, and L. Majlessi. Submitted. High-

Quality Memory T Cells by Programmed Antigen Expression in Dendritic Cells Induced by Lentiviral Vector. (In revision)

[0438] Lai, A.L., J.K. Millet, S. Daniel, J.H. Freed, and G.R. Whittaker. 2017. The SARS-CoV Fusion Peptide Forms an Extended Bipartite Fusion Platform that Perturbs Membrane Order in a Calcium-Dependent Manner. *J Mol Biol* 429:3875-3892.

[0439] Lorin, V., and H. Mouquet. 2015. Efficient generation of human IgA monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 422:102-110.

[0440] Qiu, H., S. Sun, H. Xiao, J. Feng, Y. Guo, W. Tai, Y. Wang, L. Du, G. Zhao, and Y. Zhou. 2016. Single-dose treatment with a humanized neutralizing antibody affords full protection of a human transgenic mouse model from lethal Middle East respiratory syndrome (MERS)-coronavirus infection. *Antiviral Res* 132:141-148.

[0441] Rosenberg, S.A., Y. Zhai, J.C. Yang, D.J. Schwartzentruber, P. Hwu, F.M. Marincola, S.L. Topalian, N.P. Restifo, C.A. Seipp, J.H. Einhorn, B. Roberts, and D.E. White. 1998. Immunizing patients with metastatic melanoma using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens. *J Natl Cancer Inst* 90:1894-1900.

[0442] Schirmbeck, R., J. Reimann, S. Kochanek, and F. Kreppel. 2008. The immunogenicity of adenovirus vectors limits the multispecificity of CD8 T-cell responses to vector-encoded transgenic antigens. *Mol Ther* 16:1609-1616.

[0443] Sia, S.F., L.M. Yan, A.W.H. Chin, K. Fung, K.T. Choy, A.Y.L. Wong, P. Kaewpreedee, R. Perera, L.L.M. Poon, J.M. Nicholls, M. Peiris, and H.L. Yen. 2020. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* 2020 May 14. doi: 10.1038/s41586-020-2342-5. Online ahead of print.PMID: 32408338.

[0444] Sterlin, D., A. Mathian, M. Miyara, A. Mohr, F. Anna, L. Claer, P. Quentric, J. Fadlallah, P. Ghillani, C. Gunn, R. Hockett, S. Mudumba, A. Guihot, C. Luyt, J. Mayaux, A. Beurton, S. Fourati, J. Lacorte, H. Yssel, C. Parizot, K. Dorgham, P. Charneau, Z. Amoura, and G. Gorochov. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. (in preparation).

[0445] Vabret, N., G.J. Britton, C. Gruber, S. Hegde, J. Kim, M. Kuksin, R. Levantovsky, L. Malle, A. Moreira, M.D. Park, L. Pia, E. Risson, M. Saffern, B. Salome, M. Esai Selvan, M.P. Spindler, J. Tan, V. van der Heide, J.K. Gregory, K. Alexandropoulos, N. Bhardwaj, B.D. Brown, B. Greenbaum, Z.H. Gumus, D. Homann, A. Horowitz, A.O. Kamphorst, M.A. Curotto de Lafaille, S. Mehandru, M. Merad, R.M. Samstein, and P. Sinai Immunology Review. 2020. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity* 52:910-941.

[0446] Walls, A.C., Y.J. Park, M.A. Tortorici, A. Wall, A.T. McGuire, and D. Veesler. 2020. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 181:281-292 e286.

[0447] Wan, Y., J. Shang, S. Sun, W. Tai, J. Chen, Q. Geng, L. He, Y. Chen, J. Wu, Z. Shi, Y. Zhou, L. Du, and F. Li. 2020. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* 94:

[0448] Wang, Q., Y. Qiu, J.Y. Li, Z.J. Zhou, C.H. Liao, and X.Y. Ge. 2020. A Unique Protease Cleavage Site Predicted in the Spike Protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) Potentially Related to Viral Transmissibility. *Virol Sin* 2020 Jun;35(3):337-339. doi: 10.1007/s12250-020-00212-7. Epub 2020 Mar 20.

[0449] Yu, J., L.H. Tostanoski, L. Peter, N.B. Mercado, K. McMahan, S.H. Mahrokhian, J.P. Nkolola, J. Liu, Z. Li, A. Chandrashekar, D.R. Martinez, C. Loos, C. Atyeo, S. Fischinger, J.S. Burke, M.D. Slein, Y. Chen, A. Zuiani, N.L. FJ, M. Travers, S. Habibi, L. Pessaint, A. Van Ry, K. Blade, R. Brown, A. Cook, B. Finneyfrock, A. Dodson, E. Teow, J. Velasco, R. Zahn, F. Wegmann, E.A. Bondzie, G. Dagotto, M.S. Gebre, X. He, C. Jacob-Dolan, M. Kirilova, N. Kordana, Z. Lin, L.F. Maxfield, F. Nampanya, R.

Nityanandam, J.D. Ventura, H. Wan, Y. Cai, B. Chen, A.G. Schmidt, D.R. Wesemann, R.S. Baric, G. Alter, H. Andersen, M.G. Lewis, and D.H. Barouch. 2020. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020 May 20;eabc6284. doi: 10.1126/science.abc6284. PMID: 32434945.

[0450] Zennou, V., C. Petit, D. Guetard, U. Nerhbass, L. Montagnier, and P. Charneau. 2000. HIV-1 genome nuclear import is mediated by a central DNA flap. *Cell* 101:173-185.

[0451] Zhao, J., K. Li, C. Wohlford-Lenane, S.S. Agnihothram, C. Fett, J. Zhao, M.J. Gale, Jr., R.S. Baric, L. Enjuanes, T. Gallagher, P.B. McCray, Jr., and S. Perlman. 2014. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:4970-4975.

[0452] Zhu, F.C., Y.H. Li, X.H. Guan, L.H. Hou, W.J. Wang, J.X. Li, S.P. Wu, B.S. Wang, Z. Wang, L. Wang, S.Y. Jia, H.D. Jiang, L. Wang, T. Jiang, Y. Hu, J.B. Gou, S.B. Xu, J.J. Xu, X.W. Wang, W. Wang, and W. Chen. 2020. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3. Epub 2020 May 22. P.

[0453] **실시예 2 및 3에서 인용된 참고문헌**

[0454] Aghagoli, G., Gallo Marin, B., Katchur, N.J., Chaves-Sell, F., Asaad, W.F., and Murphy, S.A. (2020). Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. Neurocrit Care.

[0455] Bergmann, C.C., T.E. Lane, and S.A. Stohlman. 2006. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. Nat Rev Microbiol 4:121-132.

[0456] Anna, F., Goyard, S., Lalanne, A.I., Nevo, F., Gransagne, M., Souque, P., Louis, D., Gillon, V., Turbiez, I., Bidard, F.C., et al. (2020). High seroprevalence but short-lived immune response to SARS-CoV-2 infection in Paris. Eur J Immunol.

[0457] Bos, R., Rutten, L., van der Lubbe, J.E.M., Bakkers, M.J.G., Hardenberg, G., Wegmann, F., Zuijdgeest, D., de Wilde, A.H., Koornneef, A., Verwilligen, A., et al. (2020). Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. NPJ Vaccines 5, 91.

[0458] Bourgonje, A.R., Abdulle, A.E., Timens, W., Hillebrands, J.L., Navis, G.J., Gordijn, S.J., Bolling, M.C., Dijkstra, G., Voors, A.A., Osterhaus, A.D., et al. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Pathol 251, 228-248.

[0459] Chandrashekar, A., Liu, J., Martinot, A.J., McMahan, K., Mercado, N.B., Peter, L., Tostanoski, L.H., Yu, J., Maliga, Z., Nekorchuk, M., et al. (2020). SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science May 2020:eabc4776 doi: 101126/scienceabc4776 PMID: 32434946.

[0460] Chen, R., Wang, K., Yu, J., Howard, D., French, L., Chen, Z., Wen, C., and Xu, Z. (2020). The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. BioRxiv.

[0461] Chow, Y.H., O'Brodovich, H., Plumb, J., Wen, Y., Sohn, K.J., Lu, Z., Zhang, F., Lukacs, G.L., Tanswell, A.K., Hui, C.C., et al. (1997). Development of an epithelium-specific expression cassette with human DNA regulatory elements for transgene expression in lung airways. Proc Natl Acad Sci U S A 94, 14695-14700.

[0462] Corman, V., Bleicker, T., Brunink, S., and Drosten, C. (2020). Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR. https://wwwwhoint/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1pdf.

[0463] Cupovic, J., Onder, L., Gil-Cruz, C., Weiler, E., Caviezel-Firner, S., Perez-Shibayama, C., Rulicke, T., Bechmann, I., and Ludewig, B. (2016). Central Nervous System Stromal Cells Control Local CD8(+) T Cell Responses during Virus-Induced Neuroinflammation. Immunity 44, 622-633.

[0464] Desforges, M., Le Coupanec, A., Stodola, J.K., Meessen-Pinard, M., and Talbot, P.J. (2014). Human

coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. Virus Res 194, 145-158.

[0465] Di Nunzio, F., Felix, T., Arhel, N.J., Nisole, S., Charneau, P., and Beignon, A.S. (2012). HIV-derived vectors for therapy and vaccination against HIV. Vaccine 30, 2499-2509.

[0466] Dogan, R.I., Getoor, L., Wilbur, W.J., and Mount, S.M. (2007). Features generated for computational splice-site prediction correspond to functional elements. BMC Bioinformatics 8, 410.

[0467] Firat H. et al. The Journal of Gene Medicine 2002; 4: 38-45

[0468] Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., and Raji, C.A. (2020). Neurobiology of COVID-19. J Alzheimers Dis 76, 3-19.

[0469] Glass, W.G., Subbarao, K., Murphy, B., and Murphy, P.M. (2004). Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. J Immunol 173, 4030-4039.

[0470] Guo, Y.R., Cao, Q.D., Hong, Z.S., Tan, Y.Y., Chen, S.D., Jin, H.J., Tan, K.S., Wang, D.Y., and Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 7, 11.

[0471] Hsieh, C.L., Goldsmith, J.A., Schaub, J.M., DiVenere, A.M., Kuo, H.C., Javanmardi, K., Le, K.C., Wrapp, D., Lee, A.G., Liu, Y., et al. (2020). Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. Science 369, 1501-1505.

[0472] Hu, B., Tai, A., and Wang, P. (2011). Immunization delivered by lentiviral vectors for cancer and infectious diseases. Immunol Rev 239, 45-61.

[0473] Hu, J., Jolkkonen, J., and Zhao, C. (2020). Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses. Neurosci Biobehav Rev 119, 184-193.

[0474] Hoffmann, M., H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Kruger, T. Herrler, S. Erichsen, T.S. Schiergens, G. Herrler, N.H. Wu, A. Nitsche, M.A. Muller, C. Drosten, and S. Pohlmann. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 181:271-280 e278

[0475] Jiang, R.D., Liu, M.Q., Chen, Y., Shan, C., Zhou, Y.W., Shen, X.R., Li, Q., Zhang, L., Zhu, Y., Si, H.R., et al. (2020). Pathogenesis of SARS-CoV-2 in Transgenic Mice Expressing Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. Cell 182, 50-58 e58.

[0476] Koehler, D.R., Chow, Y.H., Plumb, J., Wen, Y., Rafii, B., Belcastro, R., Haardt, M., Lukacs, G.L., Post, M., Tanswell, A.K., et al. (2000). A human epithelium-specific vector optimized in rat pneumocytes for lung gene therapy. Pediatr Res 48, 184-190.

[0477] Ku, M.W., Anna, F., Souque, F., Petres, S., Prot, M., Simon-Loriere, E., Charneau, P., and Bourgine, M. (2020). A Single Dose of NILV-Based Vaccine Provides Rapid and Durable Protection against Zika Virus. Mol Ther 2020 May 20:S1525-0016(20)30250-1 doi: 101016/jymthe202005016.

[0478] Ku, M.W., Bourgine, M., Authie P., Lopez, J., Nemirov, N., Moncoq, F., Noirat, A., Vesin, B., Nevo, F., Blanc, C., et al. (2021). Intranasal Vaccination with a Lentiviral Vector Protects against SARS-CoV-2 in Preclinical Animal Models

[0479] Cell Host and Microbe in press. PMID: 33357418

[0480] Lescure, F.X., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P.H., Behillil, S., Gaymard, A., Bouscambert-Duchamp, M., Donati, F., Le Hingrat, Q., et al. (2020). Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis 20, 697-706.

[0481] Li, K., Wohlford-Lenane, C., Perlman, S., Zhao, J., Jewell, A.K., Reznikov, L.R., Gibson-Corley, K.N., Meyerholz, D.K., and McCray, P.B., Jr. (2016). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes

Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. J Infect Dis 213, 712-722.

[0482] Liu, J., Li, S., Liu, J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., Li, W., Tong, Q., Yi, J., Zhao, L., et al. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine 55, 102763.

[0483] Lopez, J., Anna, F., Authie P., Pawlik, A., Ku, M.W., Blanc, C., Souque, P., Moncoq, F., Noirat, A., Sougakoff, W., et al. (in preparation). An Optimized Poly-antigenic Lentiviral Vector Induces Protective CD4+ T-Cell Immunity and Predicts a Booster Vaccine against Mycobacterium tuberculosis.

[0484] Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., et al. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 77, 683-690.

[0485] McCallum, M., Walls, A.C., Bowen, J.E., Corti, D., and Veesler, D. (2020). Structure-guided covalent stabilization of coronavirus spike glycoprotein trimers in the closed conformation. Nat Struct Mol Biol 27, 942-949.

[0486] McCray, P.B., Jr., Pewe, L., Wohlford-Lenane, C., Hickey, M., Manzel, L., Shi, L., Netland, J., Jia, H.P., Halabi, C., Sigmund, C.D., et al. (2007). Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Virol 81, 813-821.

[0487] Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Franz, J., Thomas, C., Mothes, R., Laue, M., Schneider, J., Brunink, S., Greuel, S., et al. (2020). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nat Neurosci.

[0488] Menachery, V.D., Yount, B.L., Jr., Sims, A.C., Debbink, K., Agnihothram, S.S., Gralinski, L.E., Graham, R.L., Scobey, T., Plante, J.A., Royal, S.R., et al. (2016). SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence. Proc Natl Acad Sci U S A 113, 3048-3053.

[0489] Munoz-Fontela, C., Dowling, W.E., Funnell, S.G.P., Gsell, P.S., Riveros-Balta, A.X., Albrecht, R.A., Andersen, H., Baric, R.S., Carroll, M.W., Cavaleri, M., et al. (2020). Animal models for COVID-19. Nature 586, 509-515.

[0490] Nakagawa, T., and Hoogenraad, C.C. (2011). Lentiviral transgenesis. Methods Mol Biol 693, 117-142.

[0491] Netland, J., Meyerholz, D.K., Moore, S., Cassell, M., and Perlman, S. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. J Virol 82, 7264-7275.

[0492] Park, F. 2007. Lentiviral vectors: are they the future of animal transgenesis? Physiol Genomics 31:159-173

[0493] Politi, L.S., Salsano, E., and Grimaldi, M. (2020). Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. JAMA Neurol 77, 1028-1029.

[0494] Roman, G.C., Spencer, P.S., Reis, J., Buguet, A., Faris, M.E.A., Katrak, S.M., Lainez, M., Medina, M.T., Meshram, C., Mizusawa, H., et al. (2020). The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. J Neurol Sci 414, 116884.

[0495] Rosenberg, S.A., Zhai, Y., Yang, J.C., Schwartzentruber, D.J., Hwu, P., Marincola, F.M., Topalian, S.L., Restifo, N.P., Seipp, C.A., Einhorn, J.H., et al. (1998). Immunizing patients with metastatic melanoma using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens. J Natl Cancer Inst 90, 1894-1900.

[0496] Sayes, F., C. Blanc, L.S. Ates, N. Deboosere, M. Orgeur, F. Le Chevalier, M.I. Groschel, W. Frigui, O.R. Song, R. Lo-Man, F. Brossier, W. Sougakoff, D. Bottai, P. Brodin, P. Charneau, R. Brosch, and L.

Majlessi. 2018. Multiplexed Quantitation of Intraphagocyte Mycobacterium tuberculosis Secreted Protein Effectors. Cell Rep 23:1072-1084

[0497] Schirmbeck, R., Reimann, J., Kochanek, S., and Kreppel, F. (2008). The immunogenicity of adenovirus vectors limits the multispecificity of CD8 T-cell responses to vector-encoded transgenic antigens. Mol Ther 16, 1609-1616.

[0498] Sia, S.F., Yan, L.M., Chin, A.W.H., Fung, K., Choy, K.T., Wong, A.Y.L., Kaewpreedee, P., Perera, R., Poon, L.L.M., Nicholls, J.M., et al. (2020). Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. Nature 2020 May 14 doi: 101038/s41586-020-2342-5 Online ahead of printPMID: 32408338.

[0499] Song, E., Zhang, C., Israelow, B., Lu-Culligan, A., Prado, A.V., Skriabine, S., Lu, P., Weizman, O.E., Liu, F., Dai, Y., et al. (2020). Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. bioRxiv.

[0500] Sterlin, D., Mathian, A., Miyara, M., Mohr, A., Anna, F., Claer, L., Quentric, P., Fadlallah, J., Devilliers, H., Ghillani, P., et al. (2020). IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. Sci Transl Med.

[0501] Sternberg, A., and Naujokat, C. (2020). Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. Life Sci 257, 118056.

[0502] Tostanoski, L.H., Wegmann, F., Martinot, A.J., Loos, C., McMahan, K., Mercado, N.B., Yu, J., Chan, C.N., Bondoc, S., Starke, C.E., et al. (2020). Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nat Med 26, 1694-1700.

[0503] Tseng, C.T., Huang, C., Newman, P., Wang, N., Narayanan, K., Watts, D.M., Makino, S., Packard, M.M., Zaki, S.R., Chan, T.S., et al. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. J Virol 81, 1162-1173. VandenDriessche T. et al. Blood, 1 August 2002- vol. 100, n° 3, p. 813-822

[0504] von Weyhern, C.H., Kaufmann, I., Neff, F., and Kremer, M. (2020). Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. Lancet 395, e109.

[0505] Walls, A.C., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Wall, A., McGuire, A.T., and Veesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell 181, 281-292 e286.

[0506] Whittaker, A., Anson, M., and Harky, A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Acta Neurol Scand 142, 14-22.

[0507] Wolfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Muller, M.A., Niemeyer, D., Jones, T.C., Vollmar, P., Rothe, C., et al. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 581, 465-469.

[0508] Xu, J., and Lazartigues, E. (2020). Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus. Cell Mol Neurobiol.

[0509] Yang, X.H., Deng, W., Tong, Z., Liu, Y.X., Zhang, L.F., Zhu, H., Gao, H., Huang, L., Liu, Y.L., Ma, C.M., et al. (2007). Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection. Comp Med 57, 450-459.

[0510] Zennou, V., Petit, C., Guetard, D., Nerhbass, U., Montagnier, L., and Charneau, P. (2000). HIV-1 genome nuclear import is mediated by a central DNA flap. Cell 101, 173-185.

[0511] **실시예 4 및 5에서 인용된 참고문헌**

[0512] Buss, L.F., Prete, C.A., Jr., Abrahim, C.M.M., Mendrone, A., Jr., Salomon, T., de Almeida-Neto, C., Franca, R.F.O., Belotti, M.C., Carvalho, M., Costa, A.G., et al. (2021). Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. Science 371, 288-292.

[0513] Hoffmann, M., Arora, P., Gross, R., Seidel, A., Hornich, B.F., Hahn, A.S., Kruger, N., Graichen, L., Hofmann-Winkler, H., Kempf, A., et al. (2021). SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from

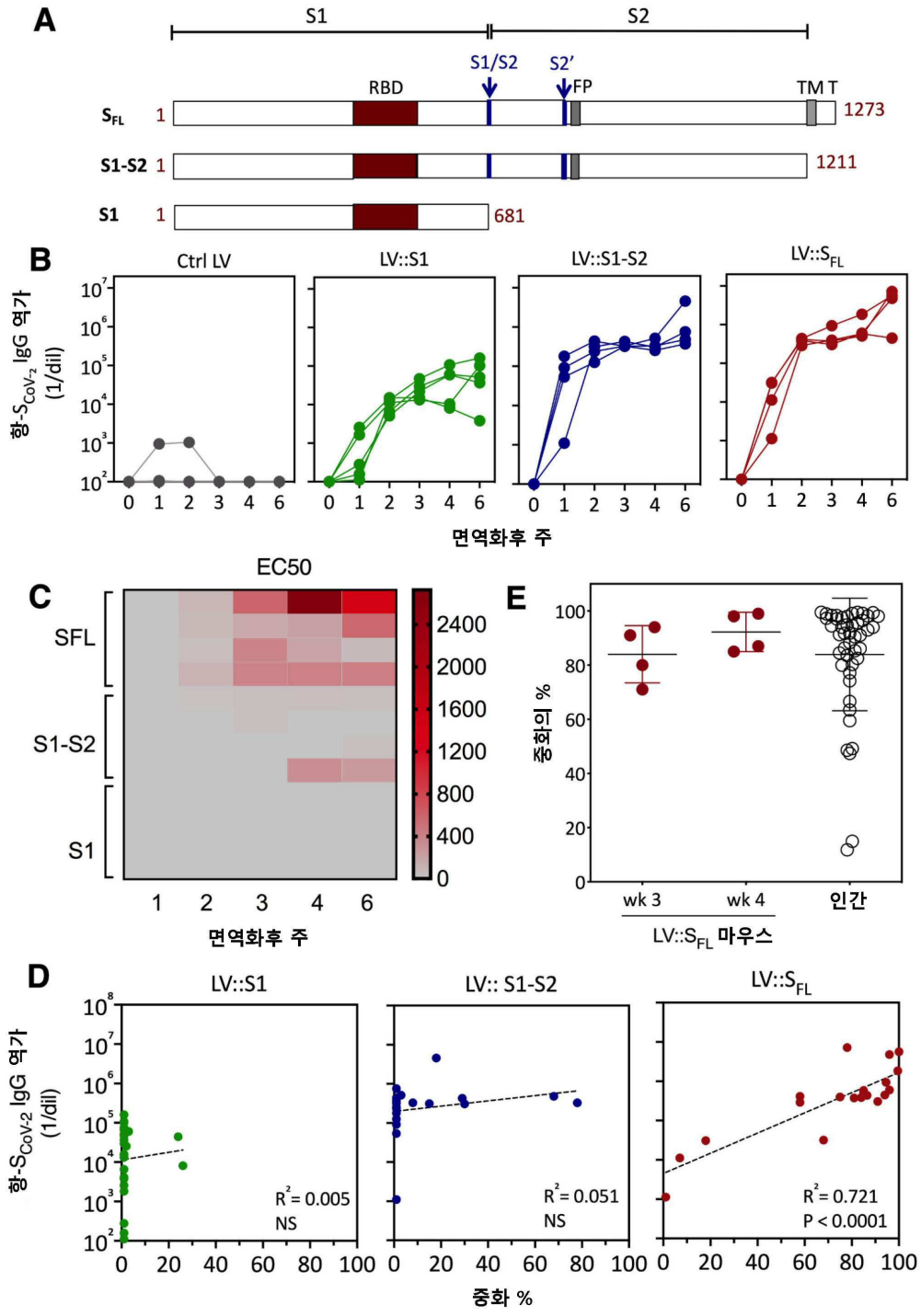
neutralizing antibodies. Cell.

[0514] Kitamura, D., Roes, J., Kuhn, R., and Rajewsky, K. (1991). A B cell-deficient mouse by targeted disruption of the membrane exon of the immunoglobulin mu chain gene. Nature 350, 423-426.

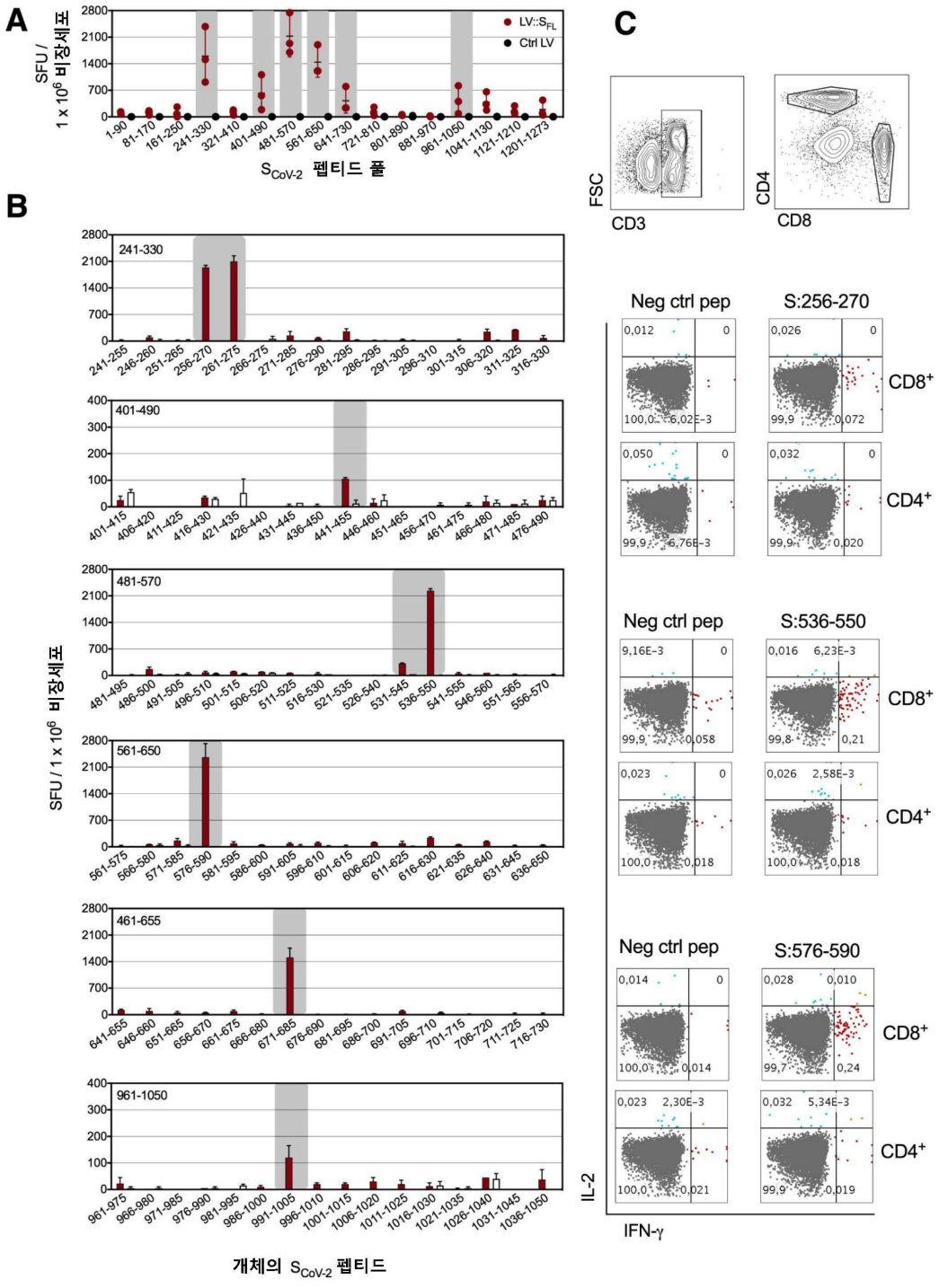
[0515] Ku, M.W., Bourgine, M., Authie, P., Lopez, J., Nemirov, K., Moncoq, F., Noirat, A., Vesin, B., Nevo, F., Blanc, C., et al. (2021). Intranasal vaccination with a lentiviral vector protects against SARS-CoV-2 in preclinical animal models. Cell Host Microbe 29, 236-249 e236.

도면

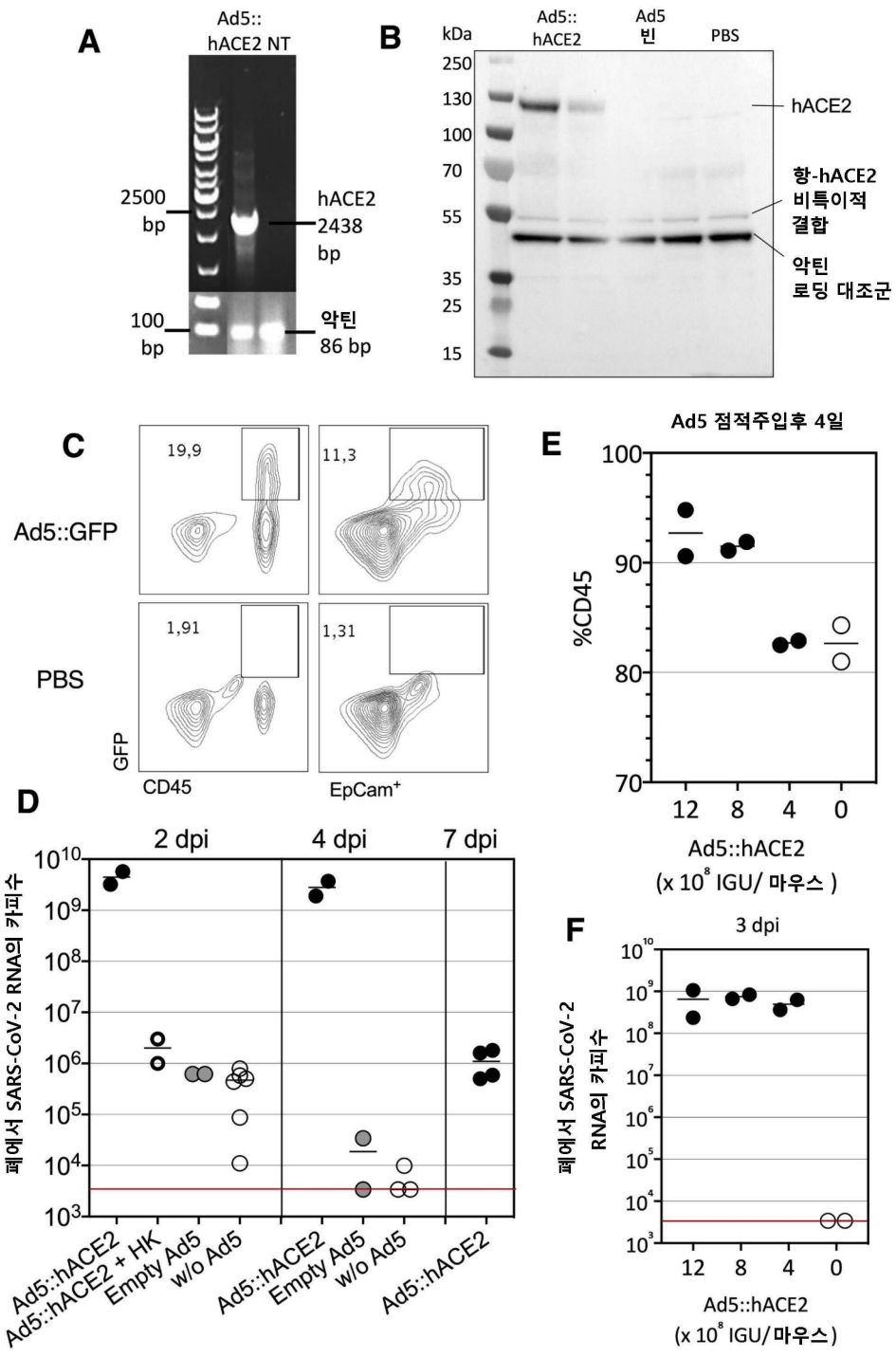
도면1



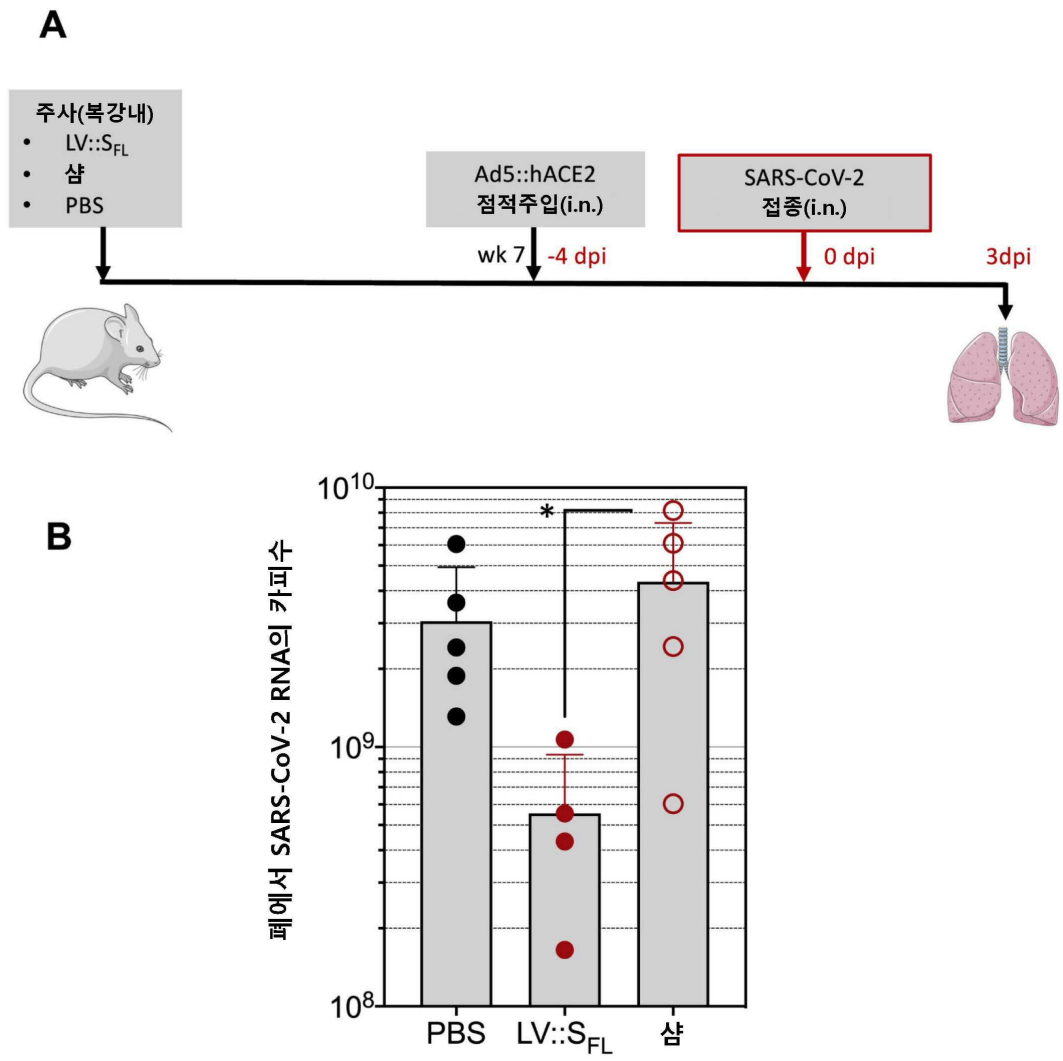
도면2


A
SFU / 1 x 10^6 비장세포
LV::S_FL
Ctrl LV
S_CoV-2 펩티드 풀
B
SFU / 1 x 10^6 비장세포
241-330
401-490
481-570
561-650
461-655
961-1050
개체의 S_CoV-2 펩티드
C
FSC
CD3
CD4
CD8
Neg ctrl pep
S:256-270
S:536-550
S:576-590
CD8+
CD4+
IL-2
IFN-γ

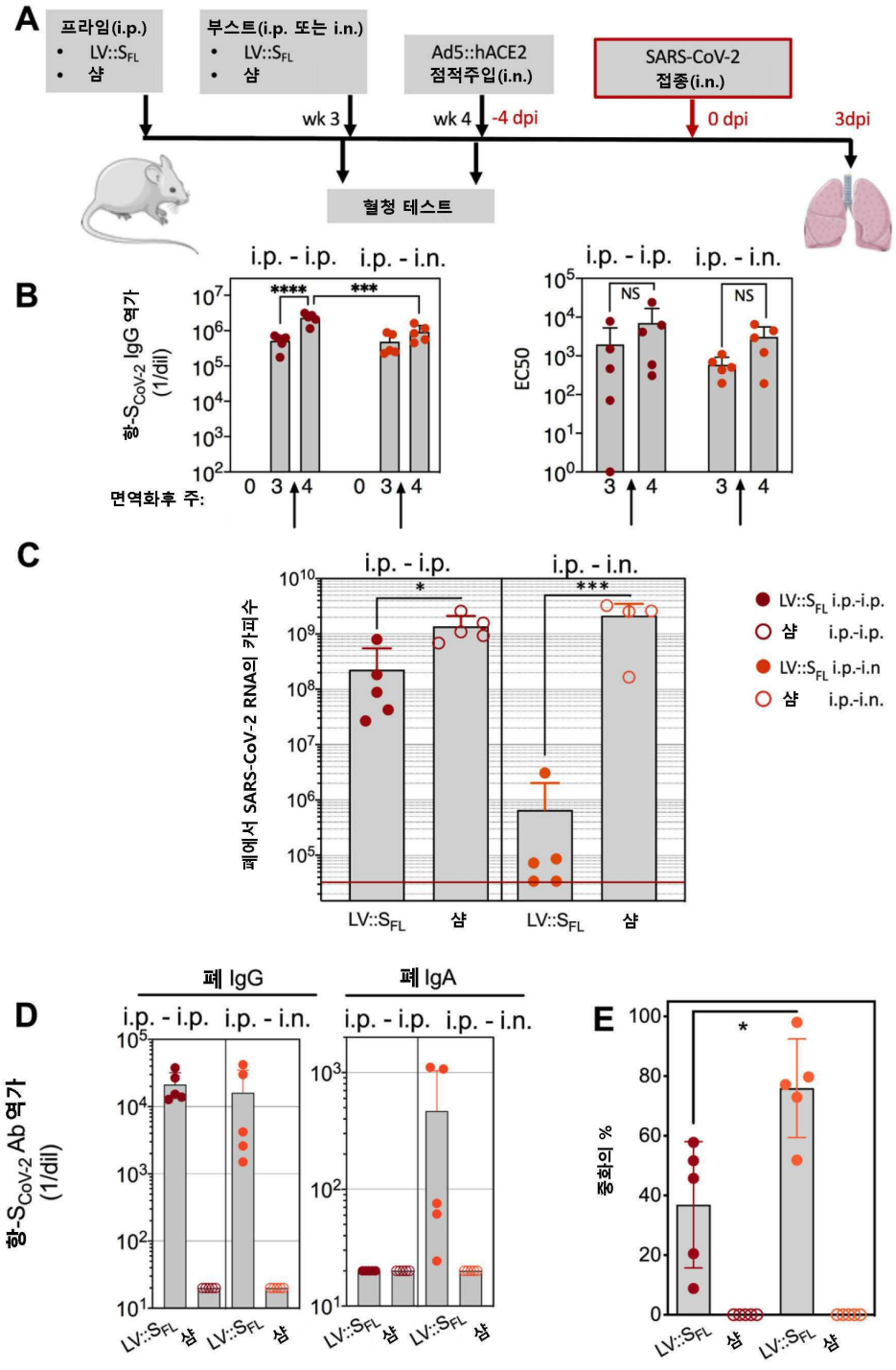
도면3


A
Ad5::
hACE2 NT
2500
bp
hACE2
2438
bp
100
bp
악틴
86 bp
B
kDa
Ad5::
hACE2
Ad5
빈
PBS
250
130
100
70
55
35
25
15
hACE2
항-hACE2
비특이적
결합
악틴
로딩 대조군
C
Ad5::GFP
PBS
19,9
11,3
1,91
1,31
GFP
CD45
EpCam+
D
2 dpi
4 dpi
7 dpi
폐에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
Ad5::hACE2
Ad5::hACE2 + HK
Empty Ad5
w/o Ad5
Ad5::hACE2
Empty Ad5
w/o Ad5
Ad5::hACE2
E
Ad5 점적주입후 4일
%CD45
Ad5::hACE2
(x 10^8 IGU/ 마우스)
F
3 dpi
폐에서 SARS-CoV-2
RNA의 카피수
Ad5::hACE2
(x 10^8 IGU/마우스)

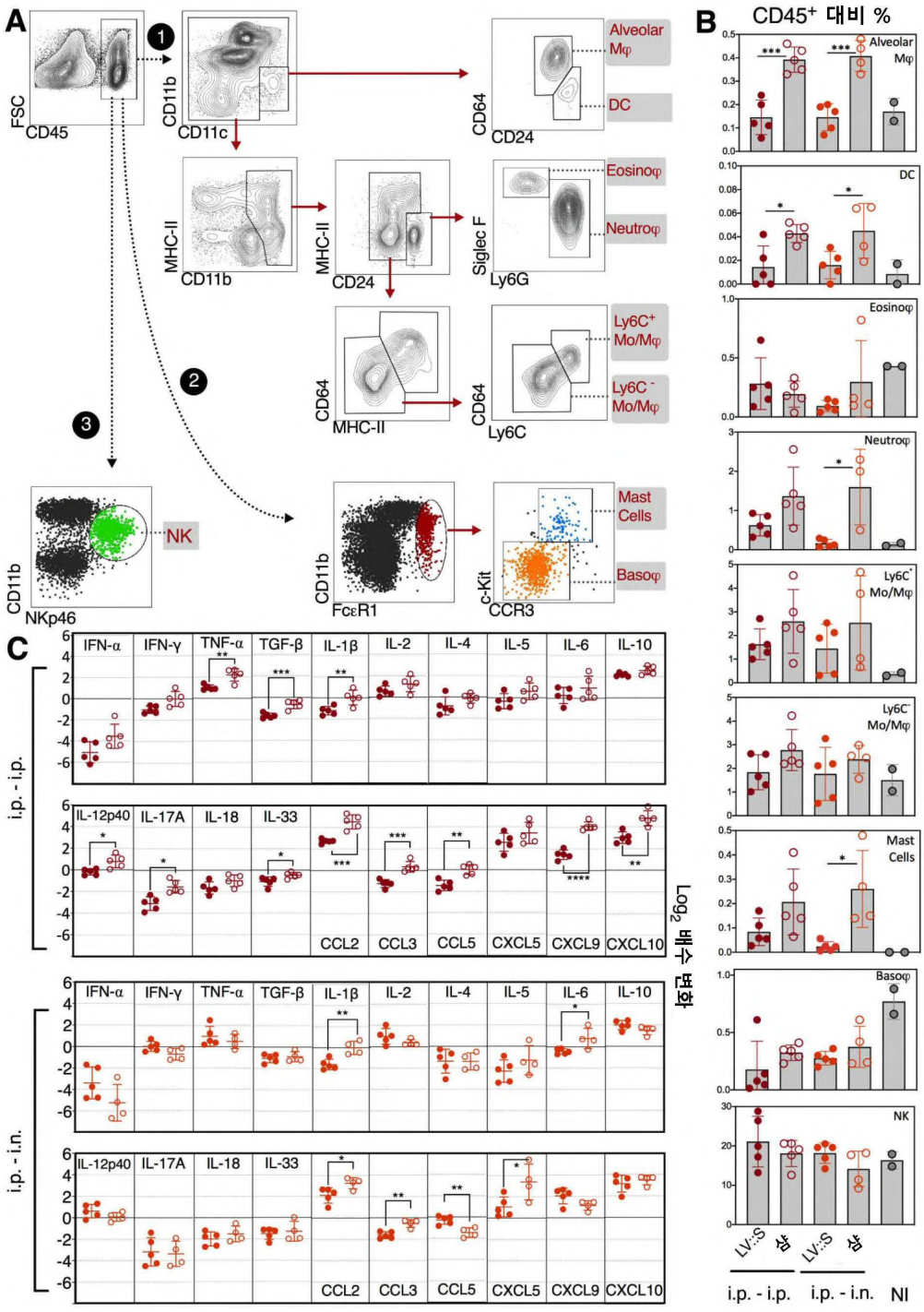
도면4


A
주사(복강내)
• LV::S$_{FL}$
• 샴
• PBS
Ad5::hACE2
점적주입(i.n.)
SARS-CoV-2
접종(i.n.)
wk 7
-4 dpi
0 dpi
3dpi
B
폐에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
10^{10}
10^{9}
10^{8}
*
PBS
LV::S$_{FL}$
샴

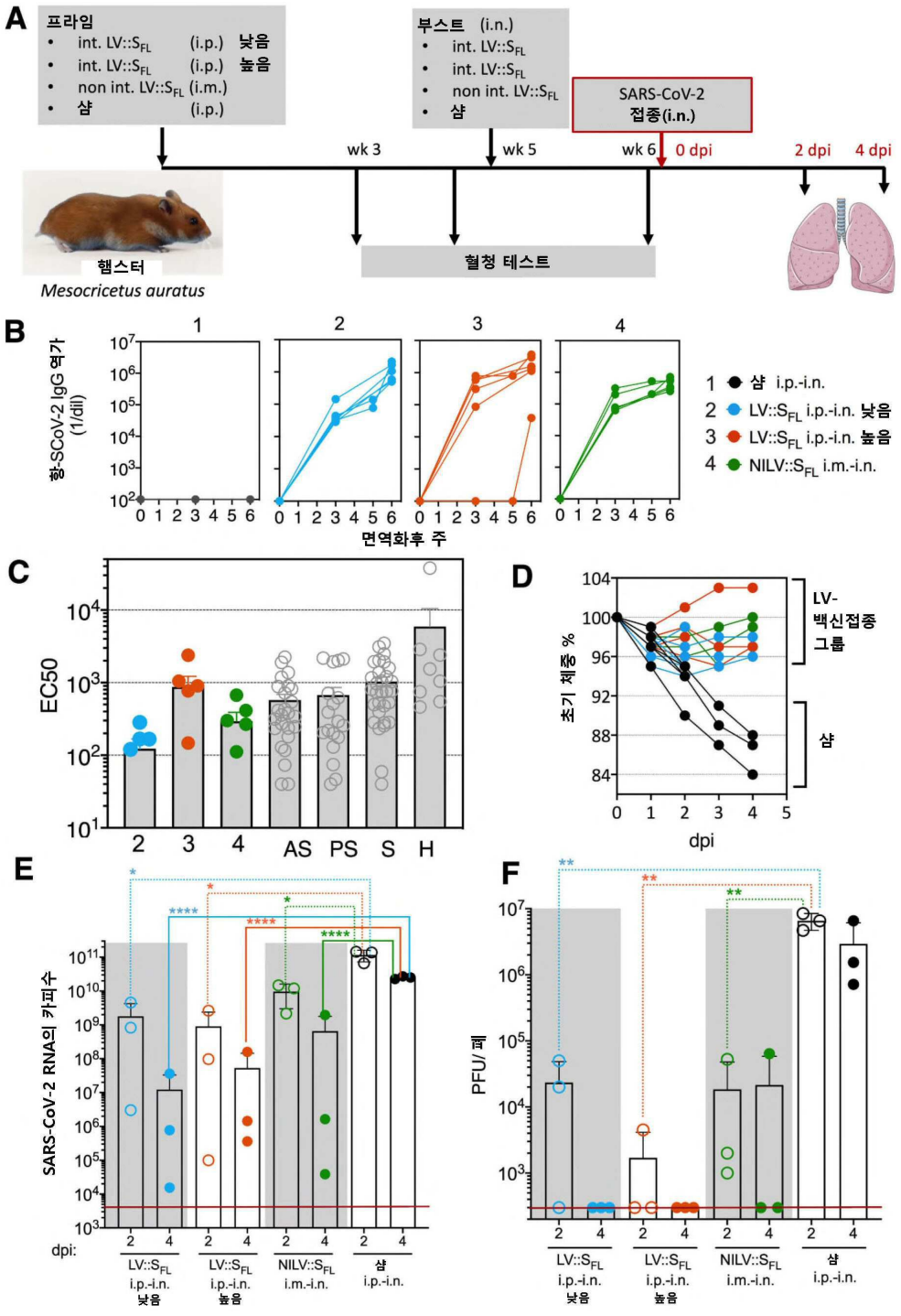
도면5


A
프라임(i.p.)
• LV::S$_{FL}$
• 샴
부스트(i.p. 또는 i.n.)
• LV::S$_{FL}$
• 샴
Ad5::hACE2
점적주입(i.n.)
SARS-CoV-2
접종(i.n.)
wk 3
wk 4
-4 dpi
0 dpi
3dpi
혈청 테스트
B
i.p. - i.p.
i.p. - i.n.
항-S$_{CoV-2}$ IgG 역가
(1/dil)
EC50
NS
면역화후 주:
C
i.p. - i.p.
i.p. - i.n.
폐에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
LV::S$_{FL}$ i.p.-i.p.
샴 i.p.-i.p.
LV::S$_{FL}$ i.p.-i.n
샴 i.p.-i.n.
D
폐 IgG
폐 IgA
항-S$_{CoV-2}$ Ab 역가
(1/dil)
E
중화의 %

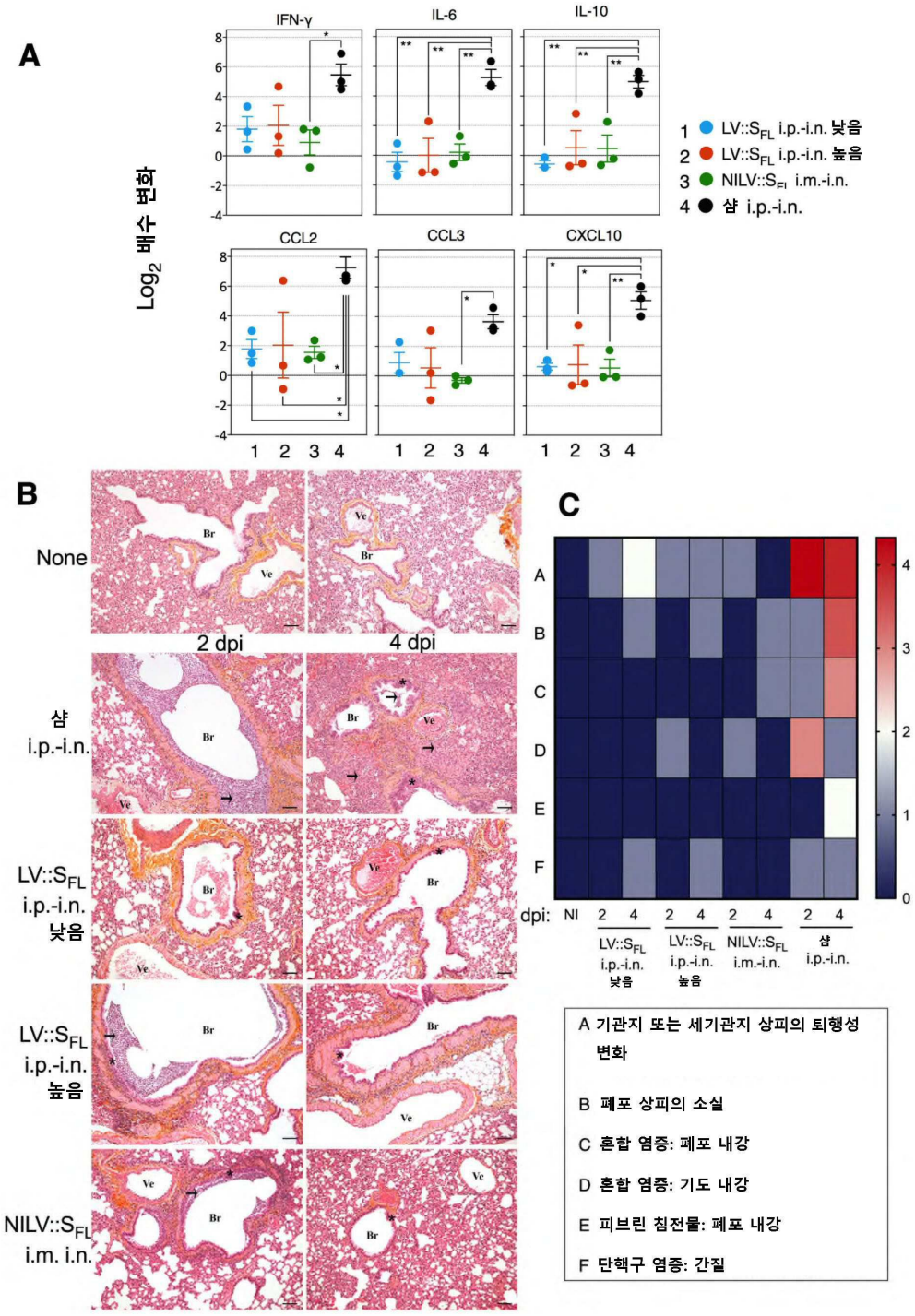
도면6


A
FSC
CD45
CD11b
CD11c
CD64
CD24
Alveolar Mφ
DC
MHC-II
CD11b
MHC-II
CD24
Siglec F
Ly6G
Eosinoφ
Neutroφ
CD64
MHC-II
CD64
Ly6C
Ly6C+ Mo/Mφ
Ly6C- Mo/Mφ
NK
CD11b
NKp46
CD11b
FcεR1
c-Kit
CCR3
Mast Cells
Basoφ
B
CD45+ 대비 %
Alveolar Mφ
DC
Eosinoφ
Neutroφ
Ly6C+ Mo/Mφ
Ly6C- Mo/Mφ
Mast Cells
Basoφ
NK
LV::S
샴
LV::S
샴
i.p. - i.p.
i.p. - i.n.
NI
C
i.p. - i.p.
i.p. - i.n.
IFN-α
IFN-γ
TNF-α
TGF-β
IL-1β
IL-2
IL-4
IL-5
IL-6
IL-10
IL-12p40
IL-17A
IL-18
IL-33
CCL2
CCL3
CCL5
CXCL5
CXCL9
CXCL10
Log2 배수 변화

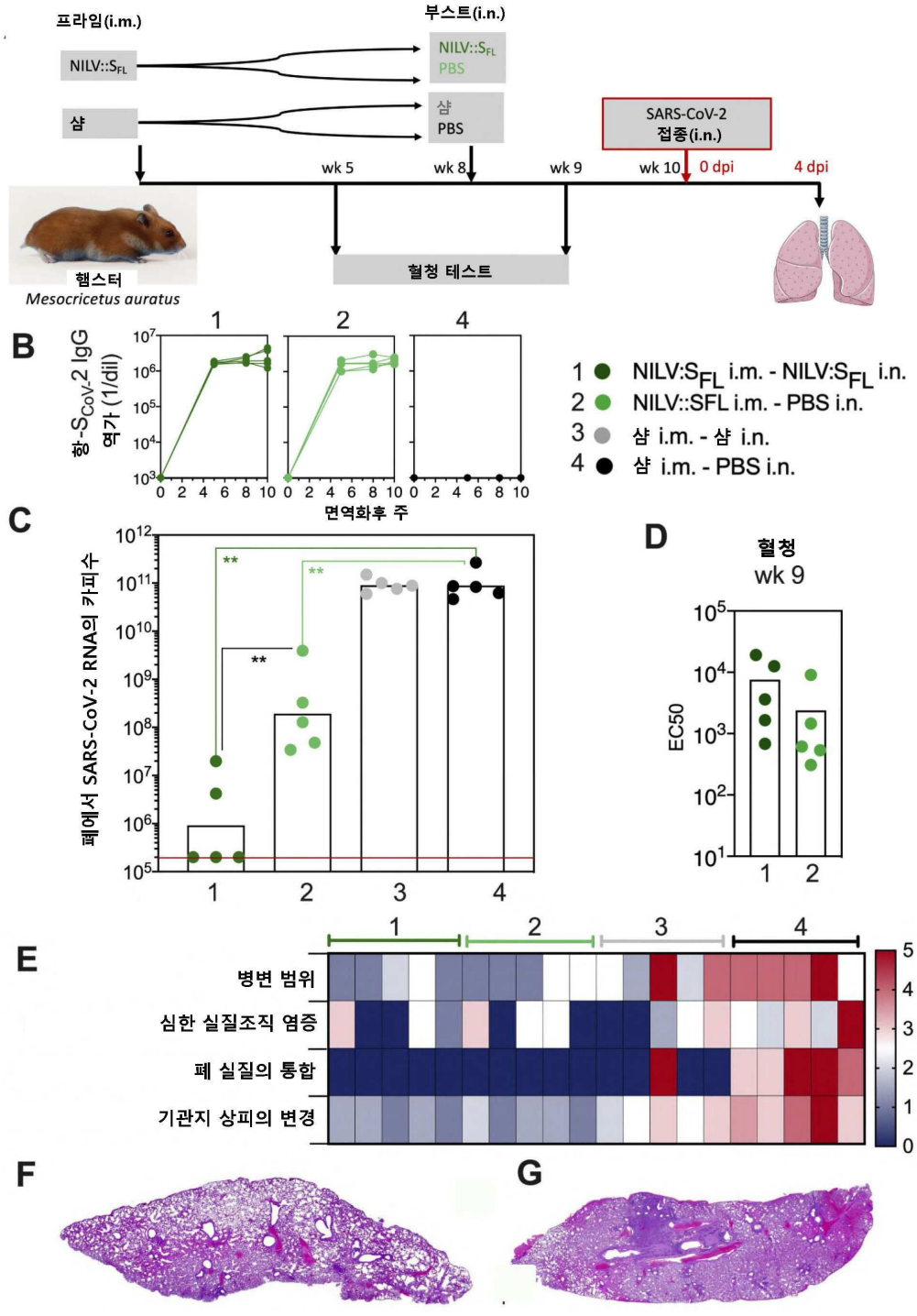
도면7


A
프라임
int. LV::SFL (i.p.) 낮음
int. LV::SFL (i.p.) 높음
non int. LV::SFL (i.m.)
샴 (i.p.)
부스트 (i.n.)
int. LV::SFL
int. LV::SFL
non int. LV::SFL
샴
SARS-CoV-2 접종(i.n.)
wk 3
wk 5
wk 6
0 dpi
2 dpi
4 dpi
혈청 테스트
햄스터
Mesocricetus auratus
B
항-SCoV-2 IgG 역가 (1/dil)
면역화후 주
1 샴 i.p.-i.n.
2 LV::SFL i.p.-i.n. 낮음
3 LV::SFL i.p.-i.n. 높음
4 NILV::SFL i.m.-i.n.
C
EC50
2 3 4 AS PS S H
D
초기 체중 %
dpi
LV-백신접종 그룹
샴
E
SARS-CoV-2 RNA의 카피수
dpi:
LV::SFL i.p.-i.n. 낮음
LV::SFL i.p.-i.n. 높음
NILV::SFL i.m.-i.n.
샴 i.p.-i.n.
F
PFU/폐
LV::SFL i.p.-i.n. 낮음
LV::SFL i.p.-i.n. 높음
NILV::SFL i.m.-i.n.
샴 i.p.-i.n.

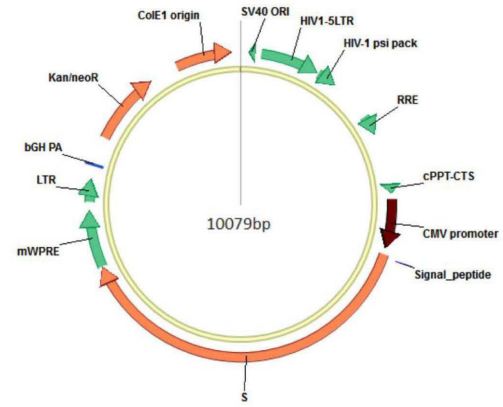
도면8


A
IFN-γ
IL-6
IL-10
CCL2
CCL3
CXCL10
Log2 배수 변화
1 LV::SFL i.p.-i.n. 낮음
2 LV::SFL i.p.-i.n. 높음
3 NILV::SFL i.m.-i.n.
4 샴 i.p.-i.n.
B
None
2 dpi
4 dpi
샴 i.p.-i.n.
LV::SFL i.p.-i.n. 낮음
LV::SFL i.p.-i.n. 높음
NILV::SFL i.m. i.n.
Br
Ve
C
dpi: NI 2 4 2 4 2 4 2 4
LV::SFL i.p.-i.n. 낮음
LV::SFL i.p.-i.n. 높음
NILV::SFL i.m.-i.n.
샴 i.p.-i.n.
A 기관지 또는 세기관지 상피의 퇴행성 변화
B 폐포 상피의 소실
C 혼합 염증: 폐포 내강
D 혼합 염증: 기도 내강
E 피브린 침전물: 폐포 내강
F 단핵구 염증: 간질

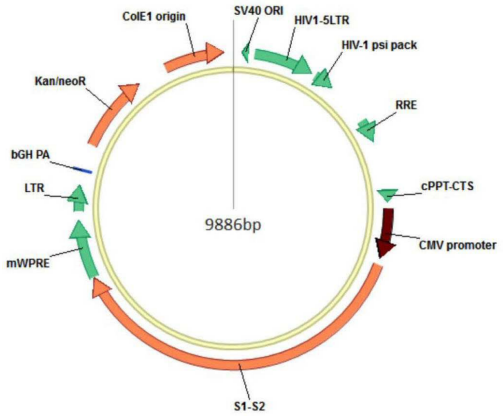
도면9


프라임(i.m.)
부스트(i.n.)
NILV::SFL
NILV::SFL
PBS
샴
샴
PBS
SARS-CoV-2
접종(i.n.)
wk 5
wk 8
wk 9
wk 10
0 dpi
4 dpi
혈청 테스트
햄스터
Mesocricetus auratus
B
항-SCoV-2 IgG
역가 (1/dil)
면역화후 주
1 NILV:SFL i.m. - NILV:SFL i.n.
2 NILV::SFL i.m. - PBS i.n.
3 샴 i.m. - 샴 i.n.
4 샴 i.m. - PBS i.n.
C
폐에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
D
혈청
wk 9
EC50
E
병변 범위
심한 실질조직 염증
폐 실질의 통합
기관지 상피의 변경
F
G

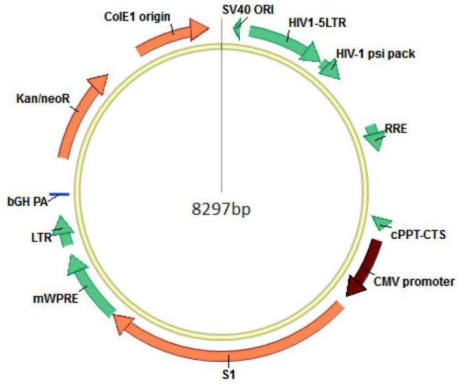
도면10



pFlap-CMV-S_{FL}-WPREm

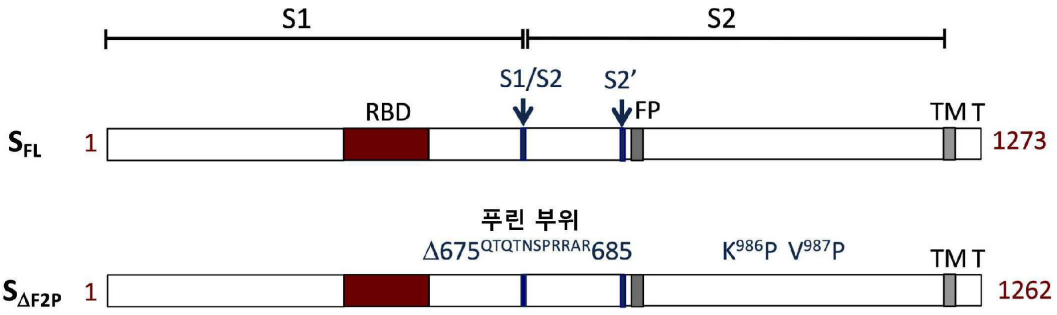


pFlap-CMV-S1-S2-WPREm

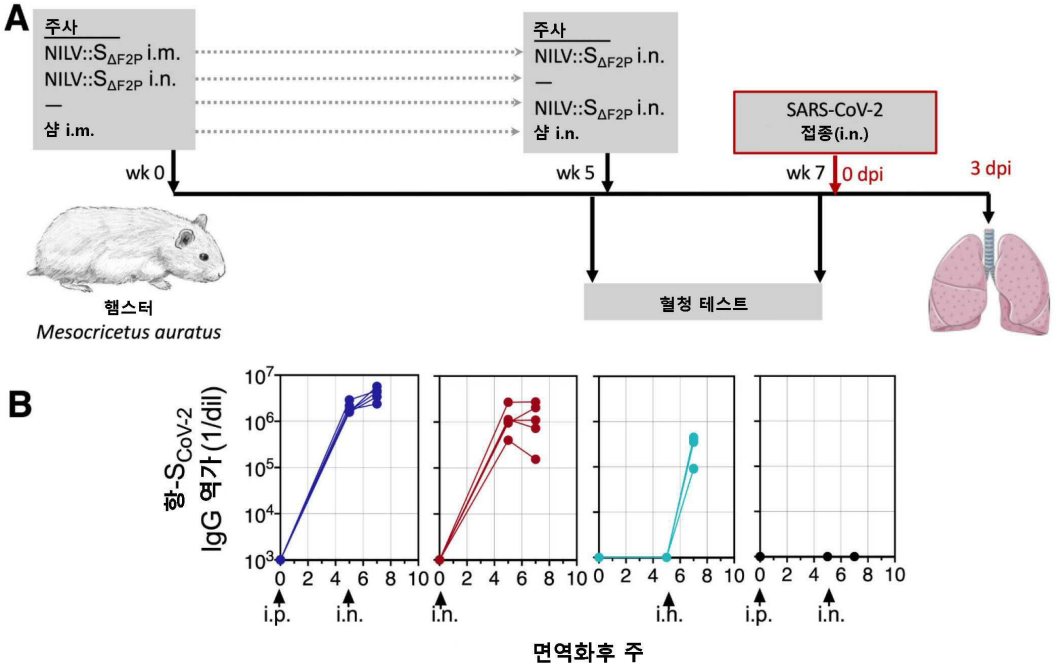


pFlap-CMV-S1-WPREm

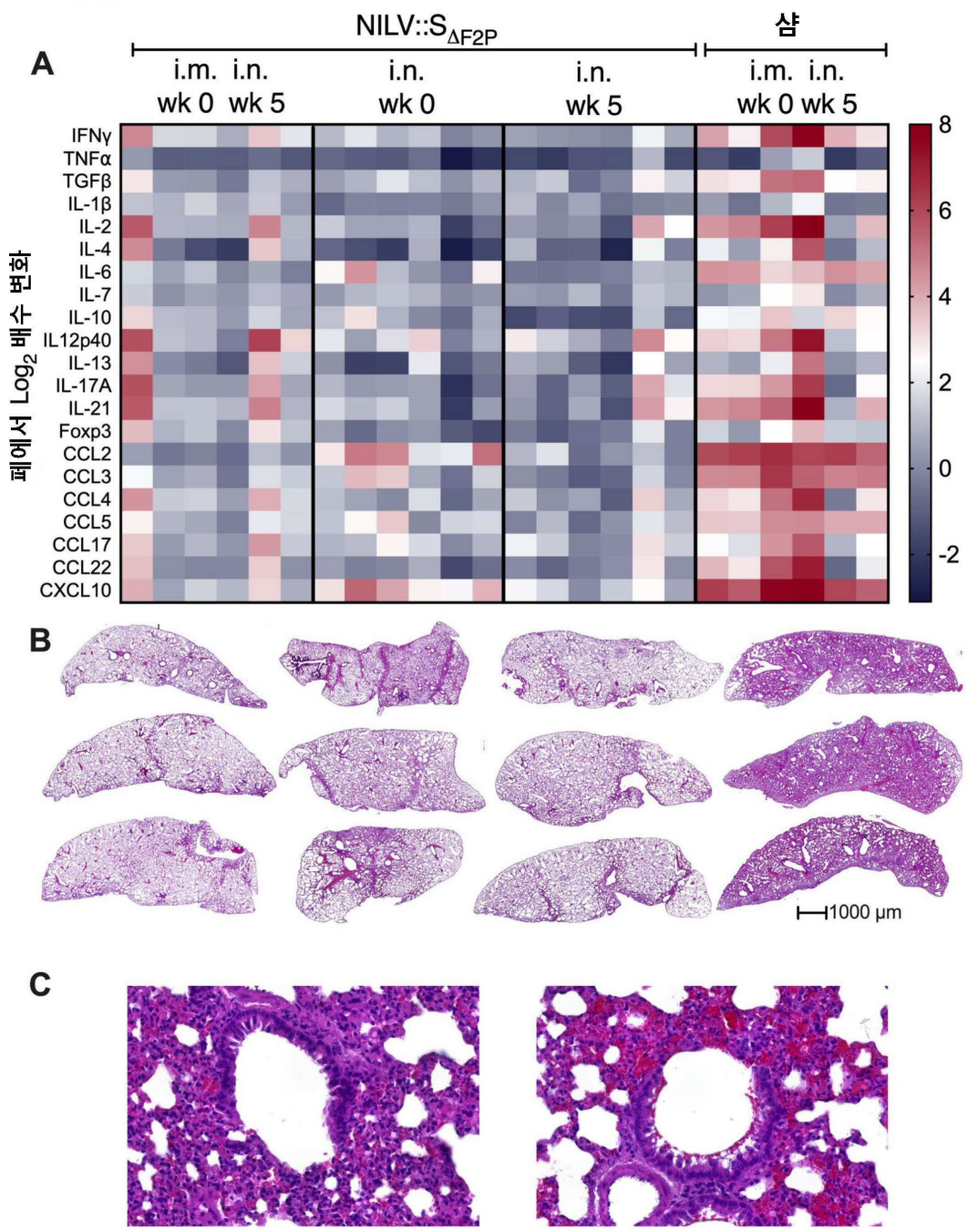
도면11


S1
S2
S1/S2
S2'
RBD
FP
TM
T
S_{FL}
1
1273
푸린 부위
Δ675QTQTNSPRRAR685
K986P V987P
$S_{\Delta F2P}$
1262

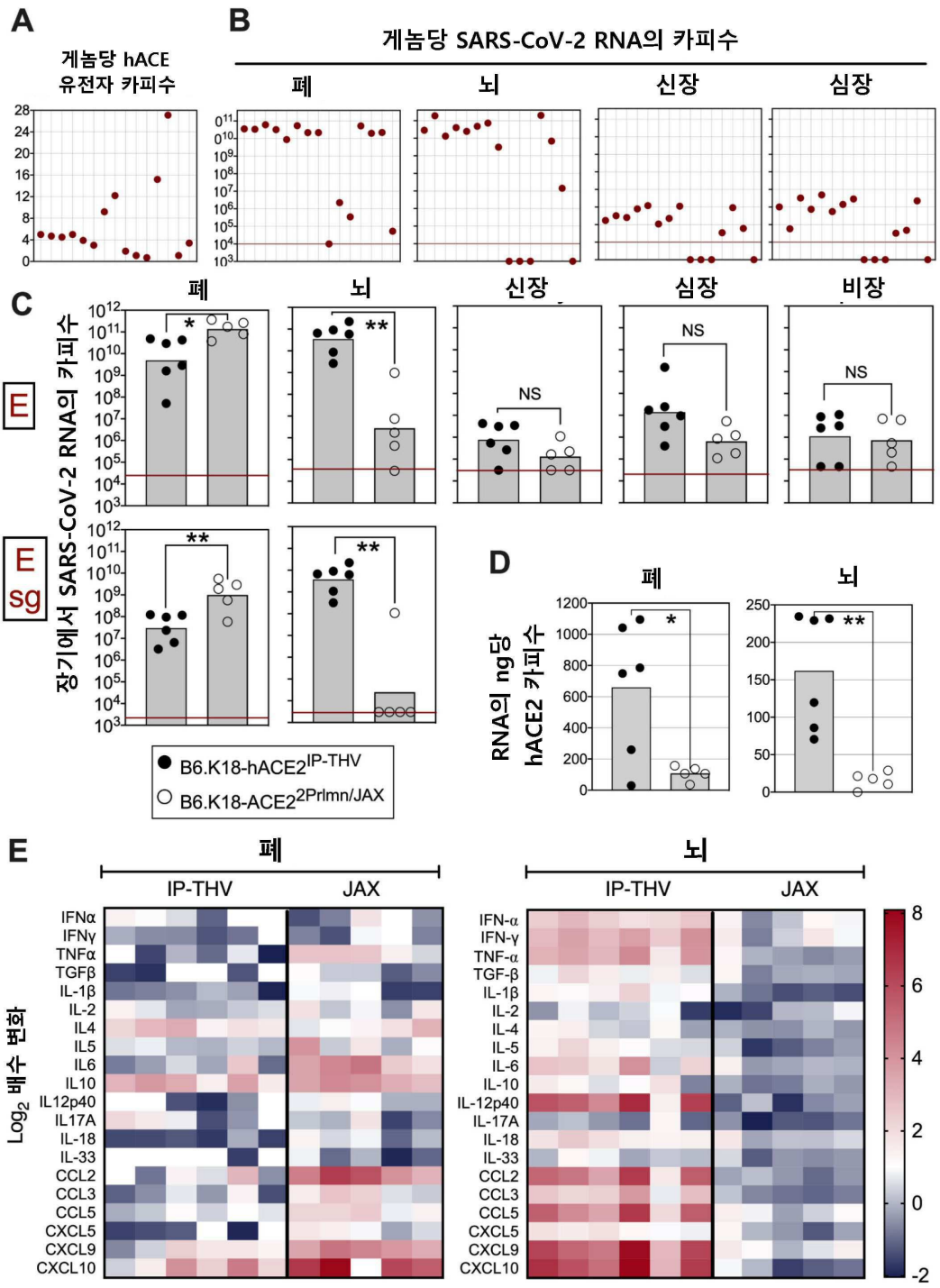
도면12


A
주사
NILV::$S_{\Delta F2P}$ i.m.
NILV::$S_{\Delta F2P}$ i.n.
—
샴 i.m.
주사
NILV::$S_{\Delta F2P}$ i.n.
—
NILV::$S_{\Delta F2P}$ i.n.
샴 i.n.
SARS-CoV-2
접종(i.n.)
wk 0
wk 5
wk 7
0 dpi
3 dpi
햄스터
Mesocricetus auratus
혈청 테스트
B
항-S_{CoV-2} IgG 역가 (1/dil)
i.p.
i.n.
면역화후 주
C
EC50 혈청
EC50 폐
ns
NILV::$S_{\Delta F2P}$ i.m. (wk 0) - i.n. (wk 5)
NILV::$S_{\Delta F2P}$ i.n. (wk 0)
NILV::$S_{\Delta F2P}$ i.n. (wk 5)
샴 i.m. (wk 0) - i.n. (wk 5)
D
초기 체중 %
E
폐에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
E
Esg

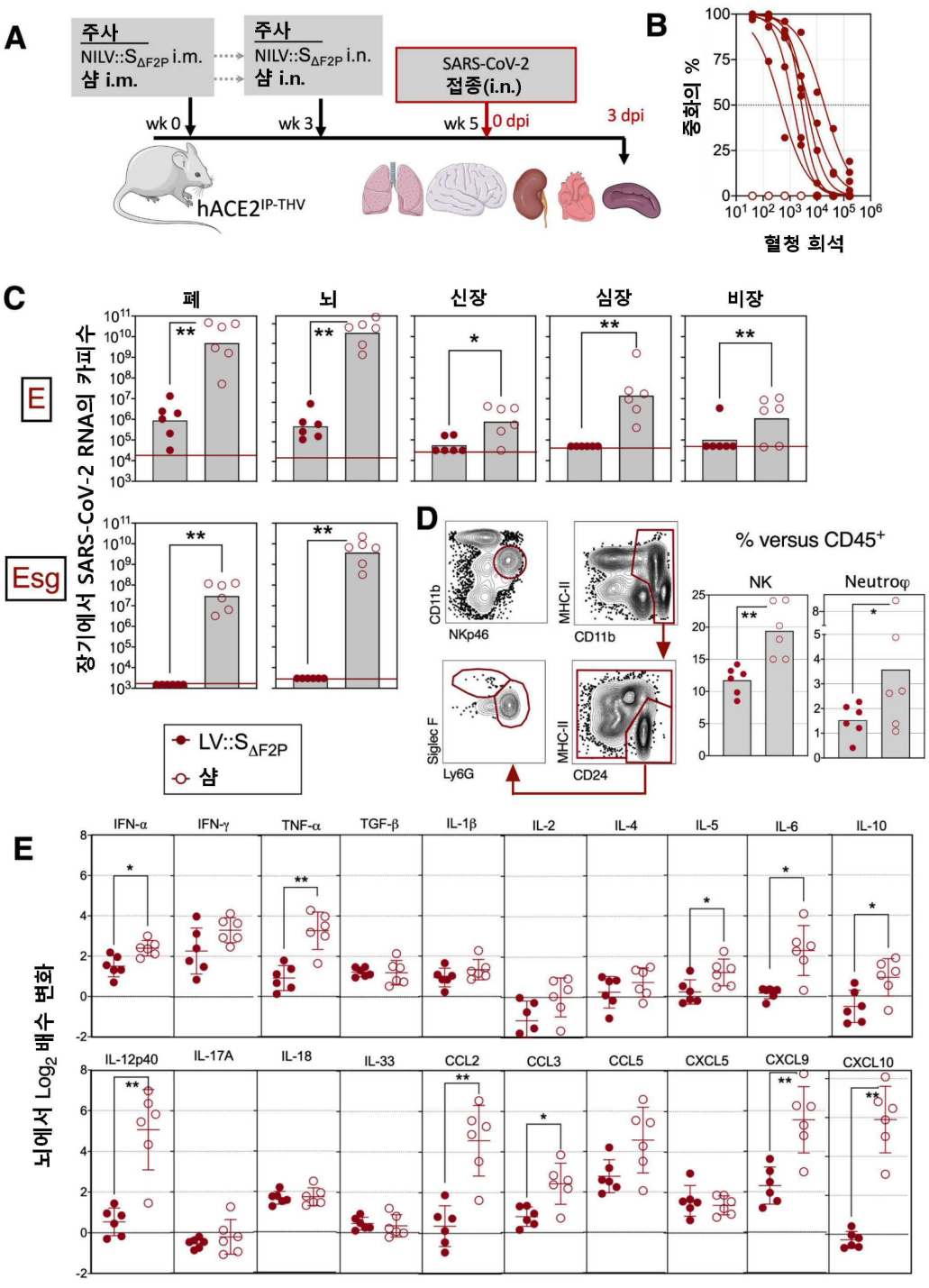
도면13


A
NILV::S$_{\Delta F2P}$
샴
i.m. i.n.
wk 0 wk 5
i.n.
wk 0
i.n.
wk 5
i.m. i.n.
wk 0 wk 5
IFNγ
TNFα
TGFβ
IL-1β
IL-2
IL-4
IL-6
IL-7
IL-10
IL12p40
IL-13
IL-17A
IL-21
Foxp3
CCL2
CCL3
CCL4
CCL5
CCL17
CCL22
CXCL10
폐에서 Log$_2$ 배수 변화
8
6
4
2
0
-2
B
1000 μm
C

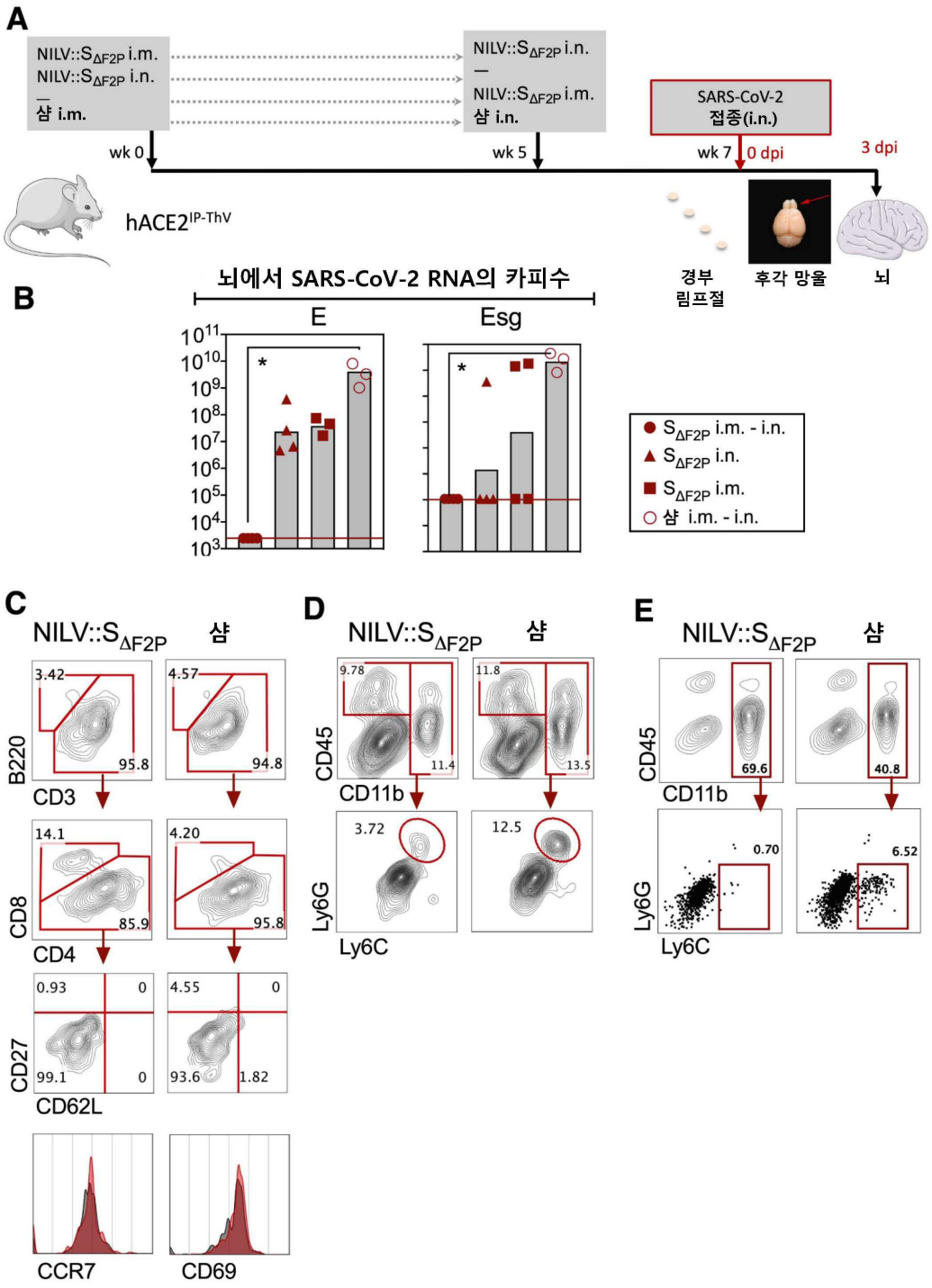
도면14


A
게놈당 hACE
유전자 카피수
B
게놈당 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
폐
뇌
신장
심장
C
폐
뇌
신장
심장
비장
E
E sg
장기에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
NS
B6.K18-hACE2IP-THV
B6.K18-ACE2Prlmn/JAX
D
폐
뇌
RNA의 ng당 hACE2 카피수
E
폐
뇌
IP-THV
JAX
Log2 배수 변화
IFNα
IFNγ
TNFα
TGFβ
IL-1β
IL-2
IL4
IL5
IL6
IL10
IL12p40
IL17A
IL-18
IL-33
CCL2
CCL3
CCL5
CXCL5
CXCL9
CXCL10
IFN-α
IFN-γ
TNF-α
TGF-β
IL-1β
IL-2
IL-4
IL-5
IL-6
IL-10
IL-12p40
IL-17A
IL-18
IL-33
CCL2
CCL3
CCL5
CXCL5
CXCL9
CXCL10

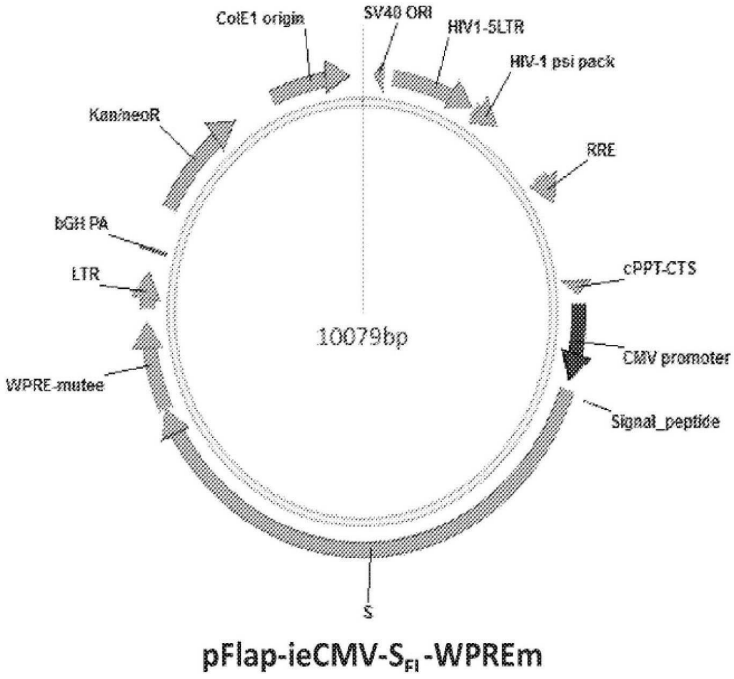
도면15


A
주사
NILV::S$_{\Delta F2P}$ i.m.
샴 i.m.
주사
NILV::S$_{\Delta F2P}$ i.n.
샴 i.n.
SARS-CoV-2
접종(i.n.)
wk 0
wk 3
wk 5
0 dpi
3 dpi
hACE2^{IP-THV}
B
중화의 %
혈청 희석
C
폐
뇌
신장
심장
비장
E
Esg
장기에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
LV::S$_{\Delta F2P}$
샴
D
% versus CD45$^+$
NK
Neutroφ
CD11b
NKp46
MHC-II
CD11b
Siglec F
Ly6G
MHC-II
CD24
E
IFN-α
IFN-γ
TNF-α
TGF-β
IL-1β
IL-2
IL-4
IL-5
IL-6
IL-10
IL-12p40
IL-17A
IL-18
IL-33
CCL2
CCL3
CCL5
CXCL5
CXCL9
CXCL10
뇌에서 Log$_2$ 배수 변화

도면16

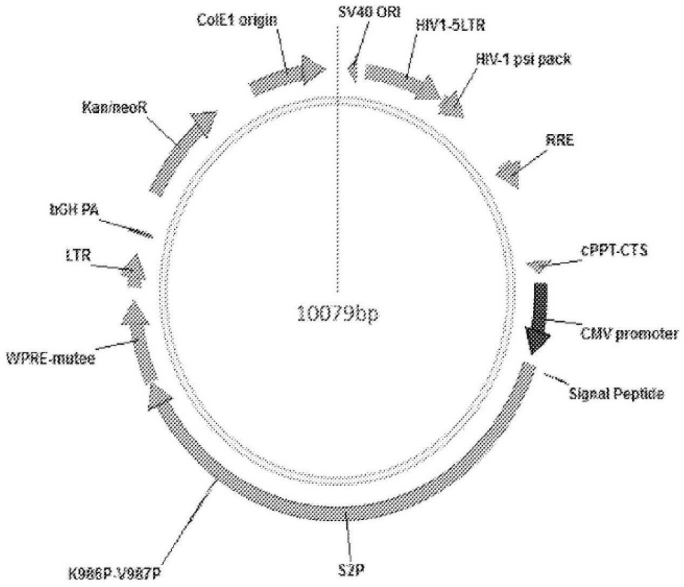

A
NILV::S$_{\Delta F2P}$ i.m.
NILV::S$_{\Delta F2P}$ i.n.
—
샴 i.m.
NILV::S$_{\Delta F2P}$ i.n.
—
NILV::S$_{\Delta F2P}$ i.m.
샴 i.n.
SARS-CoV-2
접종(i.n.)
wk 0
wk 5
wk 7
0 dpi
3 dpi
hACE2^{IP-ThV}
경부
림프절
후각 망울
뇌
B
뇌에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
E
Esg
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
10^{4}
10^{3}
*
S$_{\Delta F2P}$ i.m. - i.n.
S$_{\Delta F2P}$ i.n.
S$_{\Delta F2P}$ i.m.
샴 i.m. - i.n.
C
NILV::S$_{\Delta F2P}$
샴
B220
CD3
3.42
95.8
4.57
94.8
CD8
CD4
14.1
85.9
4.20
95.8
CD27
CD62L
0.93
0
99.1
0
4.55
0
93.6
1.82
CCR7
CD69
D
NILV::S$_{\Delta F2P}$
샴
CD45
CD11b
9.78
11.4
11.8
13.5
Ly6G
Ly6C
3.72
12.5
E
NILV::S$_{\Delta F2P}$
샴
CD45
CD11b
69.6
40.8
Ly6G
Ly6C
0.70
6.52

도면17a



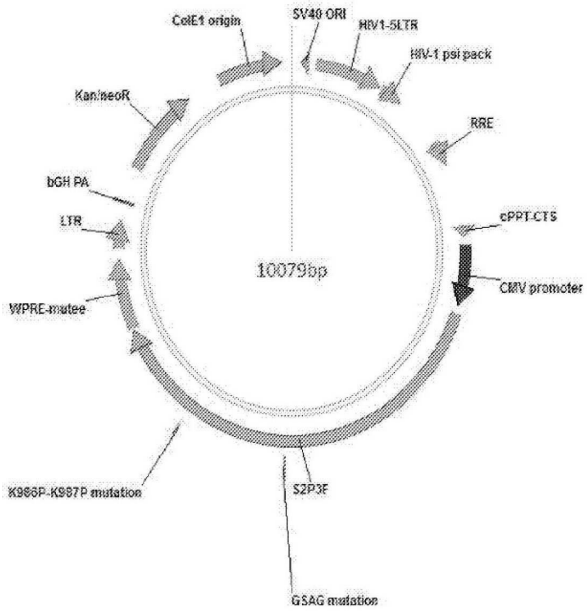
pFlap-ieCMV-S_{FI}-WPREm

도면17b



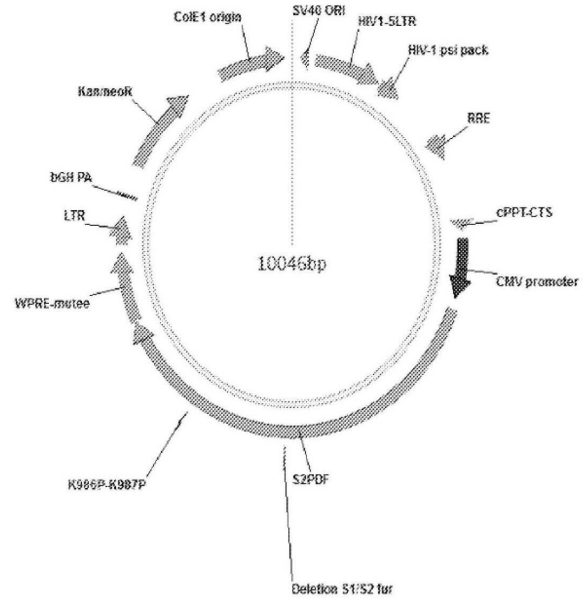
pFlap-ieCMV-S2P-WPREm

도면17c



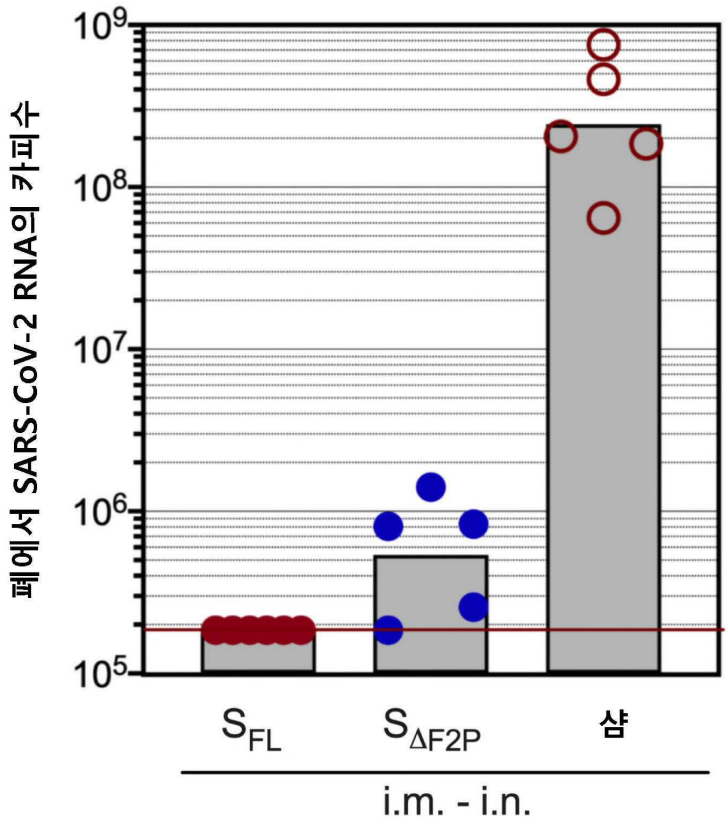
pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm

도면17d

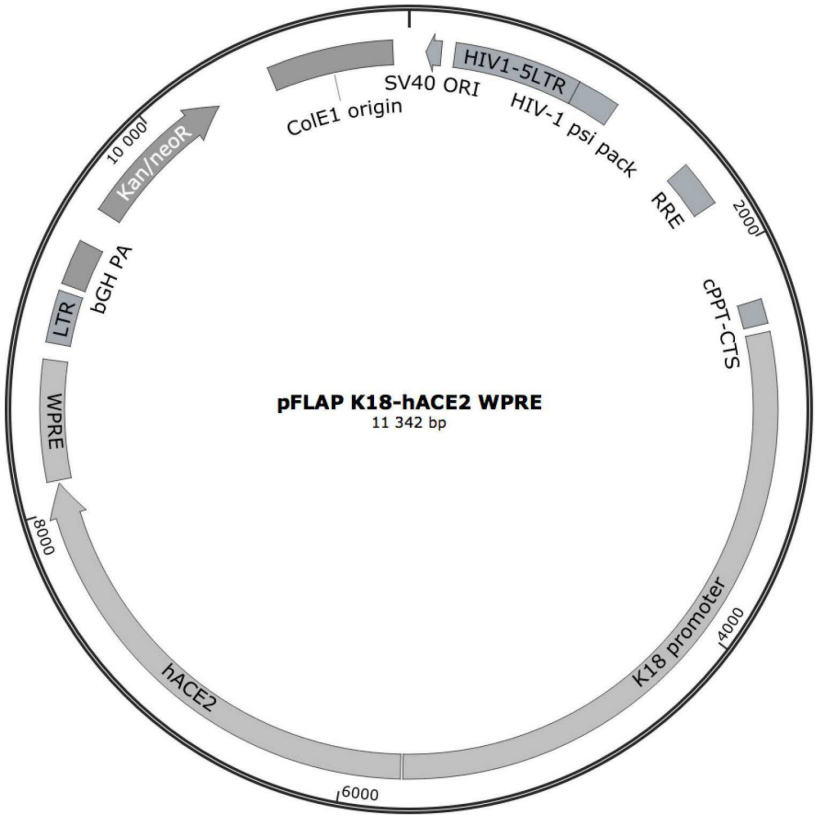


pFlap-ieCMV-S2P-ΔF-WPREm

도면18


폐에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
S_FL
S_ΔF2P
샴
i.m. - i.n.

도면19


pFLAP K18-hACE2 WPRE
11 342 bp
ColE1 origin
SV40 ORI
HIV1-5LTR
HIV-1 psi pack
RRE
cPPT-CTS
K18 promoter
hACE2
WPRE
LTR
bGH PA
Kan/neoR
2000
4000
6000
8000
10 000

도면20aa

도 20A: >pFlap-CMV-S-2019-nCoV-WPREm **–서열번호 3**

CGCGTTGGGAGCTTTTTGCAAAAGCCTAGGCCTCCAAAAAAGCCTCCTCACTACTTCTGGAATAGCTCAGAGGCAGAGGC
GGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAAATTAGTCAGCCATGGGGCGGAGAATGGGCGGAACTGGGCGGAGTTAGGGGCG
GGATGGGCGGAGTTAGGGGCGGGACTATGGTTGCTGACTAATTGAGATGCCCGACATTGATTATTGACTAGTTGGAAGGG
CTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATATCCTTGATCTGTGGATCTACCACACACAAGGCTACTTCCCTGATTAGCAGAA
CTACACACCAGGGCCAGGGATCAGATATCCACTGACCTTTGGATGGTGCTACAAGCTAGTACCAGTTGAGCCAGAGAAGT
TAGAAGAAGCCAACAAAGGAGAGAACACCAGCTTGTTACAACCTGTGAGCCTGCATGGGATGGATGACCCGGAGAGAGAA
GTGTTAGAGTGGAGGTTTGACAGCCGCCTAGCATTTCATCACGGTGGCCCGAGAGCTGCATCCGGAGTACTTCAAGAACT
GCTGATATCGAGCTTGCTACAAGGGACTTTCCGCTGGGGGACTTTCCAGGGAGGCGTGGCCTGGGCGGGACTGGGGAGTG
GCGAGCCCTCAGATCCTGCATATAAGCAGCTGCTTTTTGCCTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGG
GAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCG
TCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAA
CAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAG
GCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTC
AGTATTAAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAAAAAATATAAATTAAA
ACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGAC
AAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTC
TATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAA
GACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATAT
AAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAG
AGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGA
CGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCAT
CTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACA
GCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAAT
CTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCC
TTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGAA
TTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAG
TTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCG
AGGGGACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGATTAGTGAACGG
ATCTCGACGGTATCGCCGAATTCACAAATGGCAGTATTCATCCACAATTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGGTACAG
TGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAA
ATTTTCGGGTTTATTACAGGGACAGCAGAGATCCACTTTGGCTGATACGCGTGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTA
AATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGC
CAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTT
CCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGG
ATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAAC
GGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATA
AGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGCGA
TCGGATCCCGTACGGCCACCATGTTCGTGTTTCTGGTGCTGCTGCCACTGGTGTCCAGTCAGTGCGTGAACCTGACCACA
CGAACACAGCTGCCACCAGCCTACACCAATAGCTTCACCCGCGGAGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGCAGCAGCGT
GCTGCATAGCACCCAGGATCTGTTTCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCA
ATGGCACCAAGCGCTTCGATAATCCCGTGCTGCCCTTCAACGATGGCGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAATATC
ATCCGCGGCTGGATCTTCGGCACCACACTGGATAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGT
CATCAAAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGG
AAAGCGAGTTCCGCGTGTACAGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCATTCCTGATGGACCTGGAA
GGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATCTACAGCAAGCA
CACCCCAATCAACCTCGTGCGCGATCTGCCACAGGGATTCAGTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATCGGCATCA
ACATTACCCGCTTTCAGACACTGCTGGCCCTGCACCGCAGTTACTTGACACCAGGCGATAGCAGCAGTGGATGGACAGCT
GGTGCCGCCGCTTACTACGTTGGGATATCTGCAGCCACGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGA
CGCCGTGGATTGTGCTCTCGATCCCCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTCGAGAAGGGCATCTACC
AGACCAGCAATTTCCGCGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGCTTCCCCAATATCACCAATCTGTGCCCCTTCGGCGAG
GTGTTCAATGCCACACGCTTTGCCTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATTAGCAACTGCGTGGCCGACTACTCCGT
GCTGTACAATAGCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCACCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCA
ATGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGCGGAGATGAAGTGCGACAGATTGCCCCAGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGAC

도면20ab

TACAATTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGATTCCAAAGTCGGCGG
CAACTACAACTACCTGTACCGCCTGTTCCGCAAGAGCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGCGACATCAGCACCGAAATCTACC
AGGCCGGAAGCACCCCATGCAACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGATTTCAGCCCACA
AATGGCGTGGGCTACCAGCCATATCGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCTCCAGCTACCGTGTGCGGCCC
CAAGAAGAGTACCAACCTGGTCAAGAACAAATGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGAACCGGCGTGCTGACCG
AGAGTAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGCGACATTGCCGATACAACCGATGCCGTTCGCGATCCCCAG
ACCTTGGAGATCCTGGATATTACCCCATGCTCCTTCGGCGGCGTGTCCGTGATTACACCAGGCACCAATACCAGCAACCA
GGTGGCCGTTCTGTACCAGGATGTGAATTGCACAGAGGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAATTGACACCAACATGGC
GCGTGTACTCCACCGGCAGCAATGTGTTTCAAACCCGCGCTGGATGCCTGATTGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTAC
GAGTGCGATATCCCCATCGGAGCCGGAATCTGCGCCTCCTATCAGACCCAGACCAATAGTCCACGACGAGCCCGAAGTGT
GGCCAGCCAGAGCATCATTGCCTATACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAATAGCGTGGCCTACTCCAACAACAGCATTGCTA
TCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACCGAGATCCTGCCAGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATG
TACATCTGCGGAGATAGCACCGAGTGCAGCAACCTGCTGCTGCAGTACGGAAGTTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCT
GACAGGCATTGCCGTGGAACAGGATAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAAATCTACAAGACCCCACCAA
TCAAGGATTTCGGCGGCTTCAATTTCAGCCAGATTCTGCCCGATCCAAGCAAGCCCAGCAAGCGCAGCTTCATCGAGGAC
CTGCTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCCGGATTCATCAAGCAGTATGGCGATTGCCTGGGCGATATTGCCGCACG
CGATCTGATTTGCGCCCAGAAGTTTAACGGACTGACCGTCCTGCCACCACTGCTGACAGATGAGATGATCGCCCAGTACA
CAAGTGCCCTGCTGGCCGGAACCATTACCAGCGGATGGACATTTGGAGCCGGTGCCGCTCTGCAGATTCCCTTCGCTATG
CAGATGGCCTACCGCTTCAATGGCATTGGCGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTT
CAACAGCGCCATCGGCAAGATTCAGGACAGCCTGAGTAGTACCGCCAGCGCTCTGGGAAAGCTGCAGGATGTGGTCAACC
AGAACGCTCAGGCCCTGAACACCCTGGTTAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGTAGCGTGCTGAACGATATC
CTGAGCCGCCTGGATAAGGTGGAAGCCGAGGTGCAGATCGATCGCCTGATTACCGGACGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTA
TGTGACACAGCAGCTGATCCGAGCCGCCGAGATTCGAGCTAGTGCTAATCTGGCCGCCACCAAGATGAGCGAATGTGTGC
TGGGACAGAGCAAGCGCGTGGACTTTTGCGGCAAGGGATACCACCTGATGAGCTTCCCACAGAGTGCTCCACACGGCGTG
GTGTTTCTGCATGTGACCTACGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGAAAGGC
CCATTTTCCACGCGAGGGCGTGTTCGTTAGCAACGGCACTCATTGGTTCGTCACCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGA
TCATCACCACCGACAACACCTTCGTCAGCGGCAACTGCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAACACCGTGTACGATCCA
CTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAACTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGG
AGACATTAGCGGAATCAACGCCAGCGTGGTCAACATCCAGAAAGAGATTGACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGA
ACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAACTGGGCAAATACGAGCAGTACATTAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTC
ATTGCCGGACTGATTGCCATCGTGATGGTCACCATTATGCTGTGCTGCATGACCAGTTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGATG
CTGCAGTTGCGGAAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGATGATAGCGAGCCAGTGCTGAAGGGCGTCAAGCTGCACTACACCT
GATAACGAGCGCGCCTCGAGAATTCCCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA
CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCA
TTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTG
TGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTT
CCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTG
ACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCGCGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGG
ACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCT
TCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGGGGGTACCTTTAAGACC
AATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAAC
GAAGACAAGATCGTCGAGAGATGCTGCATATAAGCAGCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCT
GAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTG
TGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTTC
TAGAGGGCCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCG
TGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGT
AGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGG
GGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTC
TGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTCGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGCT
CTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTG
GAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGG
GCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGC
TGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAA
GTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCT
GCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAG

도면20ac

CCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCG
AGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTT
TTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTG
AAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTC
TATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAATTATTAACGCTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTG
CGGTATTTCACACCGCATACAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACA
TTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATAGCACGTGCTAAAACTTCATTTTTAAT
TTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCG
TCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAA
ACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAG
CGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATAC
CTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATA
GTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCG
AACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGC
GGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCG
CCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCT
TTTTACGGTTCCTGGGCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTGACTCTTCGCGATGTACGGGCCAGATATACGCG

도면20ba

도 20B: > S-2019-nCoV = S Wild-type (3825pb) -**서열번호 4**
ATGTTCGTGTTTCTGGTGCTGCTGCCACTGGTGTCCAGTCAGTGCGTGAACCTGACCACACGAACACAGCTGCCACCAGC
CTACACCAATAGCTTCACCCGCGGAGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGCAGCAGCGTGCTGCATAGCACCCAGGATC
TGTTTCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCAATGGCACCAAGCGCTTCGAT
AATCCCGTGCTGCCCTTCAACGATGGCGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAATATCATCCGCGGCTGGATCTTCGG
CACCACACTGGATAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCAAAGTGTGCGAGTTCC
AGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAAAGCGAGTTCCGCGTGTAC
AGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCATTCCTGATGGACCTGGAAGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATCTACAGCAAGCACACCCCAATCAACCTCGTGC
GCGATCTGCCACAGGGATTCAGTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATCGGCATCAACATTACCCGCTTTCAGACA
CTGCTGGCCCTGCACCGCAGTTACTTGACACCAGGCGATAGCAGCAGTGGATGGACAGCTGGTGCCGCCGCTTACTACGT
TGGATATCTGCAGCCACGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGATTGTGCTCTCG
ATCCCCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTCGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAATTTCCGCGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGCTTCCCCAATATCACCAATCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAATGCCACACGCTT
TGCCTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATTAGCAACTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAATAGCGCCAGCT
TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCACCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAATGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCCGCGGAGATGAAGTGCGACAGATTGCCCCAGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGACTACAATTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGATTCCAAAGTCGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GCCTGTTCCGCAAGAGCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGCGACATCAGCACCGAAATCTACCAGGCCGGAAGCACCCCATGC
AACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGATTTCAGCCCACAAATGGCGTGGGCTACCAGCC
ATATCGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCTCCAGCTACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGAGTACCAACCTGG
TCAAGAACAAATGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGAACCGGCGTGCTGACCGAGAGTAACAAGAAGTTCCTG
CCATTCCAGCAGTTTGGCCGCGACATTGCCGATACAACCGATGCCGTTCGCGATCCCCAGACCTTGGAGATCCTGGATAT
TACCCCATGCTCCTTCGGCGGCGTGTCCGTGATTACACCAGGCACCAATACCAGCAACCAGGTGGCCGTTCTGTACCAGG
ATGTGAATTGCACAGAGGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAATTGACACCAACATGGCGCGTGTACTCCACCGGCAGC
AATGTGTTTCAAACCCGCGCTGGATGCCTGATTGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTACGAGTGCGATATCCCCATCGG
AGCCGGAATCTGCGCCTCCTATCAGACCCAGACCAATAGTCCACGACGAGCCCGAAGTGTGGCCAGCCAGAGCATCATTG
CCTATACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAATAGCGTGGCCTACTCCAACAACAGCATTGCTATCCCCACCAACTTCACCATC
AGCGTGACCACCGAGATCCTGCCAGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGAGATAGCAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTGCAGTACGGAAGTTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCTGACAGGCATTGCCGTGGAAC
AGGATAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAAATCTACAAGACCCCACCAATCAAGGATTTCGGCGGCTTC
AATTTCAGCCAGATTCTGCCCGATCCAAGCAAGCCCAGCAAGCGCAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAAGTGAC
ACTGGCCGACGCCGGATTCATCAAGCAGTATGGCGATTGCCTGGGCGATATTGCCGCACGCGATCTGATTTGCGCCCAGA
AGTTTAACGGACTGACCGTCCTGCCACCACTGCTGACAGATGAGATGATCGCCCAGTACACAAGTGCCCTGCTGGCCGGA
ACCATTACCAGCGGATGGACATTTGGAGCCGGTGCCGCTCTGCAGATTCCCTTCGCTATGCAGATGGCCTACCGCTTCAA
TGGCATTGGCGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGA

도면20bb

TTCAGGACAGCCTGAGTAGTACCGCCAGCGCTCTGGGAAAGCTGCAGGATGTGGTCAACCAGAACGCTCAGGCCCTGAAC
ACCCTGGTTAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGTAGCGTGCTGAACGATATCCTGAGCCGCCTGGATAAGGT
GGAAGCCGAGGTGCAGATCGATCGCCTGATTACCGGACGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTATGTGACACAGCAGCTGATCC
GAGCCGCCGAGATTCGAGCTAGTGCTAATCTGGCCGCCACCAAGATGAGCGAATGTGTGCTGGGACAGAGCAAGCGCGTG
GACTTTTGCGGCAAGGGATACCACCTGATGAGCTTCCCACAGAGTGCTCCACACGGCGTGGTGTTTCTGCATGTGACCTA
CGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGAAAGGCCCATTTTCCACGCGAGGGCG
TGTTCGTTAGCAACGGCACTCATTGGTTCGTCACCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACC
TTCGTCAGCGGCAACTGCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAACACCGTGTACGATCCACTGCAGCCCGAGCTGGACAG
CTTCAAAGAGGAACTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGAGACATTAGCGGAATCAACG
CCAGCGTGGTCAACATCCAGAAAGAGATTGACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTG
CAAGAACTGGGCAAATACGAGCAGTACATTAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATTGCCGGACTGATTGCCAT
CGTGATGGTCACCATTATGCTGTGCTGCATGACCAGTTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGATGCTGCAGTTGCGGAAGCTGCT
GCAAGTTCGACGAGGATGATAGCGAGCCAGTGCTGAAGGGCGTCAAGCTGCACTACACCTGATAA

도면20c

도 20C>S-2019-nCoV = S Wild-Type (1274aa) - **서열번호 5**
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG
TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALN
TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV
DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT*

도면21aa

도 21A: >pFlap-ieCMV-S2P-WPREm (10079pb) – **서열번호 6**

CGCGTTGGGAGCTTTTTGCAAAAGCCTAGGCCTCCAAAAAAGCCTCCTCACTACTTCTGGAATAGCTCAGAGGCAGAGGC
GGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAAATTAGTCAGCCATGGGGCGGAGAATGGGCGGAACTGGGCGGAGTTAGGGGCG
GGATGGGCGGAGTTAGGGGCGGGACTATGGTTGCTGACTAATTGAGATGCCCGACATTGATTATTGACTAGTTGGAAGGG
CTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATATCCTTGATCTGTGGATCTACCACACACAAGGCTACTTCCCTGATTAGCAGAA
CTACACACCAGGGCCAGGGATCAGATATCCACTGACCTTTGGATGGTGCTACAAGCTAGTACCAGTTGAGCCAGAGAAGT
TAGAAGAAGCCAACAAAGGAGAGAACACCAGCTTGTTACAACCTGTGAGCCTGCATGGGATGGATGACCCGGAGAGAGAA
GTGTTAGAGTGGAGGTTTGACAGCCGCCTAGCATTTCATCACGGTGGCCCGAGAGCTGCATCCGGAGTACTTCAAGAACT
GCTGATATCGAGCTTGCTACAAGGGACTTTCCGCTGGGGGACTTTCCAGGGAGGCGTGGCCTGGGCGGGACTGGGGAGTG
GCGAGCCCTCAGATCCTGCATATAAGCAGCTGCTTTTTGCCTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGG
GAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCG
TCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAA
CAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAG
GCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTC
AGTATTAAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAAAAAATATAAATTAAA
ACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGAC
AAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTC
TATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAA
GACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATAT
AAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAG
AGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGA
CGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCAT
CTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACA
GCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAAT
CTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCC
TTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGAA
TTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAG
TTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCG
AGGGGACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGATTAGTGAACGG
ATCTCGACGGTATCGCCGAATTCACAAATGGCAGTATTCATCCACAATTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGGTACAG
TGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAA
ATTTTCGGGTTTATTACAGGGACAGCAGAGATCCACTTTGGCTGATACGCGTGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTA
AATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGC
CAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTT
CCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGG
ATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAAC
GGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATA
AGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGCGA
TCGGATCTCGTACGGCCACCATGTTCGTGTTTCTGGTGCTGCTGCCACTGGTGTCCAGTCAGTGCGTGAACCTGACCACA
CGAACACAGCTGCCACCAGCCTACACCAATAGCTTCACCCGCGGAGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGCAGCAGCGT
GCTGCATAGCACCCAGGATCTGTTTCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCA
ATGGCACCAAGCGCTTCGATAATCCCGTGCTGCCCTTCAACGATGGCGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAATATC
ATCCGCGGCTGGATCTTCGGCACCACACTGGATAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGT
CATCAAAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGG
AAAGCGAGTTCCGCGTGTACAGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCATTCCTGATGGACCTGGAA
GGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATCTACAGCAAGCA
CACCCCAATCAACCTCGTGCGCGATCTGCCACAGGGATTCAGTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATCGGCATCA
ACATTACCCGCTTTCAGACACTGCTGGCCCTGCACCGCAGTTACTTGACACCAGGCGATAGCAGCAGTGGATGGACAGCT
GGTGCCGCCGCTTACTACGTTGGATATCTGCAGCCACGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGA
CGCCGTGGATTGTGCTCTCGATCCCCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTCGAGAAGGGCATCTACC
AGACCAGCAATTTCCGCGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGCTTCCCCAATATCACCAATCTGTGCCCCTTCGGCGAG
GTGTTCAATGCCACACGCTTTGCCTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATTAGCAACTGCGTGGCCGACTACTCCGT
GCTGTACAATAGCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCACCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCA
ATGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGCGGAGATGAAGTGCGACAGATTGCCCCAGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGAC

도면21ab

TACAATTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGATTCCAAAGTCGGCGG
CAACTACAACTACCTGTACCGCCTGTTCCGCAAGAGCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGCGACATCAGCACCGAAATCTACC
AGGCCGGAAGCACCCCATGCAACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGATTTCAGCCCACA
AATGGCGTGGGCTACCAGCCATATCGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCTCCAGCTACCGTGTGCGGCCC
CAAGAAGAGTACCAACCTGGTCAAGAACAAATGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGAACCGGCGTGCTGACCG
AGAGTAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGCGACATTGCCGATACAACCGATGCCGTTCGCGATCCCCAG
ACCTTGGAGATCCTGGATATTACCCCATGCTCCTTCGGCGGCGTGTCCGTGATTACACCAGGCACCAATACCAGCAACCA
GGTGGCCGTTCTGTACCAGGATGTGAATTGCACAGAGGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAATTGACACCAACATGGC
GCGTGTACTCCACCGGCAGCAATGTGTTTCAAACCCGCGCTGGATGCCTGATTGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTAC
GAGTGCGATATCCCCATCGGAGCCGGAATCTGCGCCTCCTATCAGACCCAGACCAATAGTCCACGACGAGCCCGAAGTGT
GGCCAGCCAGAGCATCATTGCCTATACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAATAGCGTGGCCTACTCCAACAACAGCATTGCTA
TCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACCGAGATCCTGCCAGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATG
TACATCTGCGGAGATAGCACCGAGTGCAGCAACCTGCTGCTGCAGTACGGAAGTTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCT
GACAGGCATTGCCGTGGAACAGGATAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAAATCTACAAGACCCCACCAA
TCAAGGATTTCGGCGGCTTCAATTTCAGCCAGATTCTGCCCGATCCAAGCAAGCCCAGCAAGCGCAGCTTCATCGAGGAC
CTGCTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCCGGATTCATCAAGCAGTATGGCGATTGCCTGGGCGATATTGCCGCACG
CGATCTGATTTGCGCCCAGAAGTTTAACGGACTGACCGTCCTGCCACCACTGCTGACAGATGAGATGATCGCCCAGTACA
CAAGTGCCCTGCTGGCCGGAACCATTACCAGCGGATGGACATTTGGAGCCGGTGCCGCTCTGCAGATTCCCTTCGCTATG
CAGATGGCCTACCGCTTCAATGGCATTGGCGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTT
CAACAGCGCCATCGGCAAGATTCAGGACAGCCTGAGTAGTACCGCCAGCGCTCTGGGAAAGCTGCAGGATGTGGTCAACC
AGAACGCTCAGGCCCTGAACACCCTGGTTAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGTAGCGTGCTGAACGATATC
CTGAGCCGCCTGGATCCACCAGAAGCCGAGGTGCAGATCGATCGCCTGATTACCGGACGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTA
TGTGACACAGCAGCTGATCCGAGCCGCCGAGATTCGAGCTAGTGCTAATCTGGCCGCCACCAAGATGAGCGAATGTGTGC
TGGGACAGAGCAAGCGCGTGGACTTTTGCGGCAAGGGATACCACCTGATGAGCTTCCCACAGAGTGCTCCACACGGCGTG
GTGTTTCTGCATGTGACCTACGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGAAAGGC
CCATTTTCCACGCGAGGGCGTGTTCGTTAGCAACGGCACTCATTGGTTCGTCACCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGA
TCATCACCACCGACAACACCTTCGTCAGCGGCAACTGCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAACACCGTGTACGATCCA
CTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAACTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGG
AGACATTAGCGGAATCAACGCCAGCGTGGTCAACATCCAGAAAGAGATTGACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGA
ACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAACTGGGCAAATACGAGCAGTACATTAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTC
ATTGCCGGACTGATTGCCATCGTGATGGTCACCATTATGCTGTGCTGCATGACCAGTTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGATG
CTGCAGTTGCGGAAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGATGATAGCGAGCCAGTGCTGAAGGGCGTCAAGCTGCACTACACCT
GATAACGAGCGCGCCTCGAGAATTCCCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA
CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCA
TTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTG
TGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTT
CCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTG
ACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCGCGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGG
ACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCT
TCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGGGGGTACCTTTAAGACC
AATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAAC
GAAGACAAGATCGTCGAGAGATGCTGCATATAAGCAGCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCT
GAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTG
TGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTTC
TAGAGGGCCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCG
TGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGT
AGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGG
GGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTC
TGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTCGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGCT
CTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTG
GAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGG
GCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGC
TGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAA
GTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCT
GCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAG

도면21ac

CCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCG
AGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTT
TTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTG
AAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTC
TATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAATTATTAACGCTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTG
CGGTATTTCACACCGCATACAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACA
TTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATAGCACGTGCTAAAACTTCATTTTTAAT
TTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCG
TCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAA
ACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAG
CGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATAC
CTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATA
GTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCG
AACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGC
GGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCG
CCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCT
TTTTACGGTTCCTGGGCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTGACTCTTCGCGATGTACGGGCCAGATATACGCG

도면21ba

도 21B: >S2P (3825pb) **– 서열번호 7**

ATGTTCGTGTTTCTGGTGCTGCTGCCACTGGTGTCCAGTCAGTGCGTGAACCTGACCACACGAACACAGCTGCCACCAGC
CTACACCAATAGCTTCACCCGCGGAGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGCAGCAGCGTGCTGCATAGCACCCAGGATC
TGTTTCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCAATGGCACCAAGCGCTTCGAT
AATCCCGTGCTGCCCTTCAACGATGGCGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAATATCATCCGCGGCTGGATCTTCGG
CACCACACTGGATAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCAAAGTGTGCGAGTTCC
AGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAAAGCGAGTTCCGCGTGTAC
AGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCATTCCTGATGGACCTGGAAGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATCTACAGCAAGCACACCCCAATCAACCTCGTGC
GCGATCTGCCACAGGGATTCAGTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATCGGCATCAACATTACCCGCTTTCAGACA
CTGCTGGCCCTGCACCGCAGTTACTTGACACCAGGCGATAGCAGCAGTGGATGGACAGCTGGTGCCGCCGCTTACTACGT
TGGATATCTGCAGCCACGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGATTGTGCTCTCG
ATCCCCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTCGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAATTTCCGCGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGCTTCCCCAATATCACCAATCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAATGCCACACGCTT
TGCCTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATTAGCAACTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAATAGCGCCAGCT
TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCACCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAATGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCCGCGGAGATGAAGTGCGACAGATTGCCCCAGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGACTACAATTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGATTCCAAAGTCGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GCCTGTTCCGCAAGAGCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGCGACATCAGCACCGAAATCTACCAGGCCGGAAGCACCCCATGC
AACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGATTTCAGCCCACAAATGGCGTGGGCTACCAGCC
ATATCGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCTCCAGCTACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGAGTACCAACCTGG
TCAAGAACAAATGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGAACCGGCGTGCTGACCGAGAGTAACAAGAAGTTCCTG
CCATTCCAGCAGTTTGGCCGCGACATTGCCGATACAACCGATGCCGTTCGCGATCCCCAGACCTTGGAGATCCTGGATAT
TACCCCATGCTCCTTCGGCGGCGTGTCCGTGATTACACCAGGCACCAATACCAGCAACCAGGTGGCCGTTCTGTACCAGG
ATGTGAATTGCACAGAGGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAATTGACACCAACATGGCGCGTGTACTCCACCGGCAGC
AATGTGTTTCAAACCCGCGCTGGATGCCTGATTGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTACGAGTGCGATATCCCCATCGG
AGCCGGAATCTGCGCCTCCTATCAGACCCAGACCAATAGTCCACGACGAGCCCGAAGTGTGGCCAGCCAGAGCATCATTG
CCTATACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAATAGCGTGGCCTACTCCAACAACAGCATTGCTATCCCCACCAACTTCACCATC
AGCGTGACCACCGAGATCCTGCCAGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGAGATAGCAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTGCAGTACGGAAGTTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCTGACAGGCATTGCCGTGGAAC
AGGATAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAAATCTACAAGACCCCACCAATCAAGGATTTCGGCGGCTTC
AATTTCAGCCAGATTCTGCCCGATCCAAGCAAGCCCAGCAAGCGCAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAAGTGAC
ACTGGCCGACGCCGGATTCATCAAGCAGTATGGCGATTGCCTGGGCGATATTGCCGCACGCGATCTGATTTGCGCCCAGA
AGTTTAACGGACTGACCGTCCTGCCACCACTGCTGACAGATGAGATGATCGCCCAGTACACAAGTGCCCTGCTGGCCGGA
ACCATTACCAGCGGATGGACATTTGGAGCCGGTGCCGCTCTGCAGATTCCCTTCGCTATGCAGATGGCCTACCGCTTCAA
TGGCATTGGCGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGA
TTCAGGACAGCCTGAGTAGTACCGCCAGCGCTCTGGGAAAGCTGCAGGATGTGGTCAACCAGAACGCTCAGGCCCTGAAC

도면21bb

ACCCTGGTTAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGTAGCGTGCTGAACGATATCCTGAGCCGCCTGGATCCACC
AGAAGCCGAGGTGCAGATCGATCGCCTGATTACCGGACGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTATGTGACACAGCAGCTGATCC
GAGCCGCCGAGATTCGAGCTAGTGCTAATCTGGCCGCCACCAAGATGAGCGAATGTGTGCTGGGACAGAGCAAGCGCGTG
GACTTTTGCGGCAAGGGATACCACCTGATGAGCTTCCCACAGAGTGCTCCACACGGCGTGGTGTTTCTGCATGTGACCTA
CGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGAAAGGCCCATTTTCCACGCGAGGGCG
TGTTCGTTAGCAACGGCACTCATTGGTTCGTCACCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACC
TTCGTCAGCGGCAACTGCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAACACCGTGTACGATCCACTGCAGCCCGAGCTGGACAG
CTTCAAAGAGGAACTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGAGACATTAGCGGAATCAACG
CCAGCGTGGTCAACATCCAGAAAGAGATTGACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTG
CAAGAACTGGGCAAATACGAGCAGTACATTAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATTGCCGGACTGATTGCCAT
CGTGATGGTCACCATTATGCTGTGCTGCATGACCAGTTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGATGCTGCAGTTGCGGAAGCTGCT
GCAAGTTCGACGAGGATGATAGCGAGCCAGTGCTGAAGGGCGTCAAGCTGCACTACACCTGATAA

도면21c

도 21C : >S2P (1274aa) **– 서열번호 8**
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG
TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALN
TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV
DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT*

도면22aa

도 22A: >pFlap-ieCMV-S2P3F-WPREm (10079pb) – **서열번호 9**

CGCGTTGGGAGCTTTTTGCAAAAGCCTAGGCCTCCAAAAAAGCCTCCTCACTACTTCTGGAATAGCTCAGAGGCAGAGGC
GGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAAATTAGTCAGCCATGGGGCGGAGAATGGGCGGAACTGGGCGGAGTTAGGGGCG
GGATGGGCGGAGTTAGGGGCGGGACTATGGTTGCTGACTAATTGAGATGCCCGACATTGATTATTGACTAGTTGGAAGGG
CTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATATCCTTGATCTGTGGATCTACCACACACAAGGCTACTTCCCTGATTAGCAGAA
CTACACACCAGGGCCAGGGATCAGATATCCACTGACCTTTGGATGGTGCTACAAGCTAGTACCAGTTGAGCCAGAGAAGT
TAGAAGAAGCCAACAAAGGAGAGAACACCAGCTTGTTACAACCTGTGAGCCTGCATGGGATGGATGACCCGGAGAGAGAA
GTGTTAGAGTGGAGGTTTGACAGCCGCCTAGCATTTCATCACGGTGGCCCGAGAGCTGCATCCGGAGTACTTCAAGAACT
GCTGATATCGAGCTTGCTACAAGGGACTTTCCGCTGGGGGACTTTCCAGGGAGGCGTGGCCTGGGCGGGACTGGGGAGTG
GCGAGCCCTCAGATCCTGCATATAAGCAGCTGCTTTTTGCCTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGG
GAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCG
TCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAA
CAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAG
GCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTC
AGTATTAAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAAAAAATATAAATTAAA
ACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGAC
AAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTC
TATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAA
GACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATAT
AAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAG
AGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGA
CGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCAT
CTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACA
GCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAAT
CTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCC
TTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGAA
TTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAG
TTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCG
AGGGGACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGATTAGTGAACGG
ATCTCGACGGTATCGCCGAATTCACAAATGGCAGTATTCATCCACAATTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGGTACAG
TGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAA
ATTTTCGGGTTTATTACAGGGACAGCAGAGATCCACTTTGGCTGATACGCGTGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTA
AATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGC
CAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTT
CCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGG
ATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAAC
GGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATA
AGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGCGA
TCGGATCTCGTACGGCCACCATGTTCGTGTTTCTGGTGCTGCTGCCACTGGTGTCCAGTCAGTGCGTGAACCTGACCACA
CGAACACAGCTGCCACCAGCCTACACCAATAGCTTCACCCGCGGAGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGCAGCAGCGT
GCTGCATAGCACCCAGGATCTGTTTCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCA
ATGGCACCAAGCGCTTCGATAATCCCGTGCTGCCCTTCAACGATGGCGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAATATC
ATCCGCGGCTGGATCTTCGGCACCACACTGGATAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGT
CATCAAAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGG
AAAGCGAGTTCCGCGTGTACAGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCATTCCTGATGGACCTGGAA
GGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATCTACAGCAAGCA
CACCCCAATCAACCTCGTGCGCGATCTGCCACAGGGATTCAGTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATCGGCATCA
ACATTACCCGCTTTCAGACACTGCTGGCCCTGCACCGCAGTTACTTGACACCAGGCGATAGCAGCAGTGGATGGACAGCT
GGTGCCGCCGCTTACTACGTTGGATATCTGCAGCCACGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGA
CGCCGTGGATTGTGCTCTCGATCCCCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTCGAGAAGGGCATCTACC
AGACCAGCAATTTCCGCGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGCTTCCCCAATATCACCAATCTGTGCCCCTTCGGCGAG
GTGTTCAATGCCACACGCTTTGCCTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATTAGCAACTGCGTGGCCGACTACTCCGT
GCTGTACAATAGCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCACCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCA
ATGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGCGGAGATGAAGTGCGACAGATTGCCCCAGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGAC

도면22ab

TACAATTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGATTCCAAAGTCGGCGG
CAACTACAACTACCTGTACCGCCTGTTCCGCAAGAGCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGCGACATCAGCACCGAAATCTACC
AGGCCGGAAGCACCCCATGCAACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGATTTCAGCCCACA
AATGGCGTGGGCTACCAGCCATATCGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCTCCAGCTACCGTGTGCGGCCC
CAAGAAGAGTACCAACCTGGTCAAGAACAAATGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGAACCGGCGTGCTGACCG
AGAGTAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGCGACATTGCCGATACAACCGATGCCGTTCGCGATCCCCAG
ACCTTGGAGATCCTGGATATTACCCCATGCTCCTTCGGCGGCGTGTCCGTGATTACACCAGGCACCAATACCAGCAACCA
GGTGGCCGTTCTGTACCAGGATGTGAATTGCACAGAGGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAATTGACACCAACATGGC
GCGTGTACTCCACCGGCAGCAATGTGTTTCAAACCCGCGCTGGATGCCTGATTGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTAC
GAGTGCGATATCCCCATCGGAGCCGGAATCTGCGCCTCCTATCAGACCCAGACCAATAGTCCAGGATCCGCCGGAAGTGT
GGCCAGCCAGAGCATCATTGCCTATACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAATAGCGTGGCCTACTCCAACAACAGCATTGCTA
TCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACCGAGATCCTGCCAGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATG
TACATCTGCGGAGATAGCACCGAGTGCAGCAACCTGCTGCTGCAGTACGGAAGTTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCT
GACAGGCATTGCCGTGGAACAGGATAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAAATCTACAAGACCCCACCAA
TCAAGGATTTCGGCGGCTTCAATTTCAGCCAGATTCTGCCCGATCCAAGCAAGCCCAGCAAGCGCAGCTTCATCGAGGAC
CTGCTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCCGGATTCATCAAGCAGTATGGCGATTGCCTGGGCGATATTGCCGCACG
CGATCTGATTTGCGCCCAGAAGTTTAACGGACTGACCGTCCTGCCACCACTGCTGACAGATGAGATGATCGCCCAGTACA
CAAGTGCCCTGCTGGCCGGAACCATTACCAGCGGATGGACATTTGGAGCCGGTGCCGCTCTGCAGATTCCCTTCGCTATG
CAGATGGCCTACCGCTTCAATGGCATTGGCGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTT
CAACAGCGCCATCGGCAAGATTCAGGACAGCCTGAGTAGTACCGCCAGCGCTCTGGGAAAGCTGCAGGATGTGGTCAACC
AGAACGCTCAGGCCCTGAACACCCTGGTTAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGTAGCGTGCTGAACGATATC
CTGAGCCGCCTGGATCCACCAGAAGCCGAGGTGCAGATCGATCGCCTGATTACCGGACGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTA
TGTGACACAGCAGCTGATCCGAGCCGCCGAGATTCGAGCTAGTGCTAATCTGGCCGCCACCAAGATGAGCGAATGTGTGC
TGGGACAGAGCAAGCGCGTGGACTTTTGCGGCAAGGGATACCACCTGATGAGCTTCCCACAGAGTGCTCCACACGGCGTG
GTGTTTCTGCATGTGACCTACGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGAAAGGC
CCATTTTCCACGCGAGGGCGTGTTCGTTAGCAACGGCACTCATTGGTTCGTCACCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGA
TCATCACCACCGACAACACCTTCGTCAGCGGCAACTGCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAACACCGTGTACGATCCA
CTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAACTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGG
AGACATTAGCGGAATCAACGCCAGCGTGGTCAACATCCAGAAAGAGATTGACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGA
ACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAACTGGGCAAATACGAGCAGTACATTAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTC
ATTGCCGGACTGATTGCCATCGTGATGGTCACCATTATGCTGTGCTGCATGACCAGTTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGATG
CTGCAGTTGCGGAAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGATGATAGCGAGCCAGTGCTGAAGGGCGTCAAGCTGCACTACACCT
GATAACGAGCGCGCCTCGAGAATTCCCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA
CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCA
TTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTG
TGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTT
CCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTG
ACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCGCGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGG
ACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCT
TCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGGGGGTACCTTTAAGACC
AATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAAC
GAAGACAAGATCGTCGAGAGATGCTGCATATAAGCAGCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCT
GAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTG
TGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTTC
TAGAGGGCCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCG
TGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGT
AGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGG
GGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTC
TGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTCGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGCT
CTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTG
GAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGG
GCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGC
TGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAA
GTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCT
GCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAG

도면22ac

CCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCG
AGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTT
TTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTG
AAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTC
TATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAATTATTAACGCTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTG
CGGTATTTCACACCGCATACAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACA
TTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATAGCACGTGCTAAAACTTCATTTTTAAT
TTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCG
TCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAA
ACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAG
CGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATAC
CTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATA
GTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCG
AACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGC
GGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCG
CCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCT
TTTTACGGTTCCTGGGCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTGACTCTTCGCGATGTACGGGCCAGATATACGCG

도면22ba

도 22B: >S2P3F (3825pb) – **서열번호 10**
ATGTTCGTGTTTCTGGTGCTGCTGCCACTGGTGTCCAGTCAGTGCGTGAACCTGACCACACGAACACAGCTGCCACCAGC
CTACACCAATAGCTTCACCCGCGGAGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGCAGCAGCGTGCTGCATAGCACCCAGGATC
TGTTTCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCAATGGCACCAAGCGCTTCGAT
AATCCCGTGCTGCCCTTCAACGATGGCGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAATATCATCCGCGGCTGGATCTTCGG
CACCACACTGGATAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCAAAGTGTGCGAGTTCC
AGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAAAGCGAGTTCCGCGTGTAC
AGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCATTCCTGATGGACCTGGAAGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATCTACAGCAAGCACACCCCAATCAACCTCGTGC
GCGATCTGCCACAGGGATTCAGTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATCGGCATCAACATTACCCGCTTTCAGACA
CTGCTGGCCCTGCACCGCAGTTACTTGACACCAGGCGATAGCAGCAGTGGATGGACAGCTGGTGCCGCCGCTTACTACGT
TGGATATCTGCAGCCACGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGATTGTGCTCTCG
ATCCCCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTCGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAATTTCCGCGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGCTTCCCCAATATCACCAATCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAATGCCACACGCTT
TGCCTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATTAGCAACTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAATAGCGCCAGCT
TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCACCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAATGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCCGCGGAGATGAAGTGCGACAGATTGCCCCAGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGACTACAATTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGATTCCAAAGTCGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GCCTGTTCCGCAAGAGCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGCGACATCAGCACCGAAATCTACCAGGCCGGAAGCACCCCATGC
AACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGATTTCAGCCCACAAATGGCGTGGGCTACCAGCC
ATATCGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCTCCAGCTACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGAGTACCAACCTGG
TCAAGAACAAATGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGAACCGGCGTGCTGACCGAGAGTAACAAGAAGTTCCTG
CCATTCCAGCAGTTTGGCCGCGACATTGCCGATACAACCGATGCCGTTCGCGATCCCCAGACCTTGGAGATCCTGGATAT
TACCCCATGCTCCTTCGGCGGCGTGTCCGTGATTACACCAGGCACCAATACCAGCAACCAGGTGGCCGTTCTGTACCAGG
ATGTGAATTGCACAGAGGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAATTGACACCAACATGGCGCGTGTACTCCACCGGCAGC
AATGTGTTTCAAACCCGCGCTGGATGCCTGATTGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTACGAGTGCGATATCCCCATCGG
AGCCGGAATCTGCGCCTCCTATCAGACCCAGACCAATAGTCCAGGATCCGCCGGAAGTGTGGCCAGCCAGAGCATCATTG
CCTATACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAATAGCGTGGCCTACTCCAACAACAGCATTGCTATCCCCACCAACTTCACCATC
AGCGTGACCACCGAGATCCTGCCAGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGAGATAGCAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTGCAGTACGGAAGTTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCTGACAGGCATTGCCGTGGAAC
AGGATAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAAATCTACAAGACCCCACCAATCAAGGATTTCGGCGGCTTC
AATTTCAGCCAGATTCTGCCCGATCCAAGCAAGCCCAGCAAGCGCAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAAGTGAC
ACTGGCCGACGCCGGATTCATCAAGCAGTATGGCGATTGCCTGGGCGATATTGCCGCACGCGATCTGATTTGCGCCCAGA
AGTTTAACGGACTGACCGTCCTGCCACCACTGCTGACAGATGAGATGATCGCCCAGTACACAAGTGCCCTGCTGGCCGGA
ACCATTACCAGCGGATGGACATTTGGAGCCGGTGCCGCTCTGCAGATTCCCTTCGCTATGCAGATGGCCTACCGCTTCAA
TGGCATTGGCGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGA
TTCAGGACAGCCTGAGTAGTACCGCCAGCGCTCTGGGAAAGCTGCAGGATGTGGTCAACCAGAACGCTCAGGCCCTGAAC

도면22bb

ACCCTGGTTAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGTAGCGTGCTGAACGATATCCTGAGCCGCCTGGATCCACC
AGAAGCCGAGGTGCAGATCGATCGCCTGATTACCGGACGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTATGTGACACAGCAGCTGATCC
GAGCCGCCGAGATTCGAGCTAGTGCTAATCTGGCCGCCACCAAGATGAGCGAATGTGTGCTGGGACAGAGCAAGCGCGTG
GACTTTTGCGGCAAGGGATACCACCTGATGAGCTTCCCACAGAGTGCTCCACACGGCGTGGTGTTTCTGCATGTGACCTA
CGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGAAAGGCCCATTTTCCACGCGAGGGCG
TGTTCGTTAGCAACGGCACTCATTGGTTCGTCACCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACC
TTCGTCAGCGGCAACTGCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAACACCGTGTACGATCCACTGCAGCCCGAGCTGGACAG
CTTCAAAGAGGAACTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGAGACATTAGCGGAATCAACG
CCAGCGTGGTCAACATCCAGAAAGAGATTGACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTG
CAAGAACTGGGCAAATACGAGCAGTACATTAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATTGCCGGACTGATTGCCAT
CGTGATGGTCACCATTATGCTGTGCTGCATGACCAGTTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGATGCTGCAGTTGCGGAAGCTGCT
GCAAGTTCGACGAGGATGATAGCGAGCCAGTGCTGAAGGGCGTCAAGCTGCACTACACCTGATAA

도면22c

도 22C: >S2P3F (1274aa) – **서열번호 11**
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG
TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALN
TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV
DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT*

도면23aa

도 23A : >pFlap-ieCMV-S2P-deltaF-WPREm (10046pb) **–서열번호 12**

CGCGTTGGGAGCTTTTTGCAAAAGCCTAGGCCTCCAAAAAAGCCTCCTCACTACTTCTGGAATAGCTCAGAGGCAGAGGC
GGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAAATTAGTCAGCCATGGGGCGGAGAATGGGCGGAACTGGGCGGAGTTAGGGGCG
GGATGGGCGGAGTTAGGGGCGGGACTATGGTTGCTGACTAATTGAGATGCCCGACATTGATTATTGACTAGTTGGAAGGG
CTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATATCCTTGATCTGTGGATCTACCACACACAAGGCTACTTCCCTGATTAGCAGAA
CTACACACCAGGGCCAGGGATCAGATATCCACTGACCTTTGGATGGTGCTACAAGCTAGTACCAGTTGAGCCAGAGAAGT
TAGAAGAAGCCAACAAAGGAGAGAACACCAGCTTGTTACAACCTGTGAGCCTGCATGGGATGGATGACCCGGAGAGAGAA
GTGTTAGAGTGGAGGTTTGACAGCCGCCTAGCATTTCATCACGGTGGCCCGAGAGCTGCATCCGGAGTACTTCAAGAACT
GCTGATATCGAGCTTGCTACAAGGGACTTTCCGCTGGGGGACTTTCCAGGGAGGCGTGGCCTGGGCGGGACTGGGGAGTG
GCGAGCCCTCAGATCCTGCATATAAGCAGCTGCTTTTTGCCTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGG
GAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCG
TCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAA
CAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAG
GCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTC
AGTATTAAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAAAAAATATAAATTAAA
ACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGAC
AAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTC
TATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAA
GACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATAT
AAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAG
AGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGA
CGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCAT
CTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACA
GCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAAT
CTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCC
TTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGAA
TTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAG
TTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCG
AGGGGACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGATTAGTGAACGG
ATCTCGACGGTATCGCCGAATTCACAAATGGCAGTATTCATCCACAATTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGGTACAG
TGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAA
ATTTTCGGGTTTATTACAGGGACAGCAGAGATCCACTTTGGCTGATACGCGTGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTA
AATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGC
CAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTT
CCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGG
ATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAAC
GGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATA
AGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGCGA
TCGGATCTCGTACGGCCACCATGTTCGTGTTTCTGGTGCTGCTGCCACTGGTGTCCAGTCAGTGCGTGAACCTGACCACA
CGAACACAGCTGCCACCAGCCTACACCAATAGCTTCACCCGCGGAGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGCAGCAGCGT
GCTGCATAGCACCCAGGATCTGTTTCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCA
ATGGCACCAAGCGCTTCGATAATCCCGTGCTGCCCTTCAACGATGGCGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAATATC
ATCCGCGGCTGGATCTTCGGCACCACACTGGATAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGT
CATCAAAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGG
AAAGCGAGTTCCGCGTGTACAGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCATTCCTGATGGACCTGGAA
GGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATCTACAGCAAGCA
CACCCCAATCAACCTCGTGCGCGATCTGCCACAGGGATTCAGTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATCGGCATCA
ACATTACCCGCTTTCAGACACTGCTGGCCCTGCACCGCAGTTACTTGACACCAGGCGATAGCAGCAGTGGATGGACAGCT
GGTGCCGCCGCTTACTACGTTGGATATCTGCAGCCACGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGA
CGCCGTGGATTGTGCTCTCGATCCCCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTCGAGAAGGGCATCTACC
AGACCAGCAATTTCCGCGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGCTTCCCCAATATCACCAATCTGTGCCCCTTCGGCGAG
GTGTTCAATGCCACACGCTTTGCCTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATTAGCAACTGCGTGGCCGACTACTCCGT
GCTGTACAATAGCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCACCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCA
ATGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGCGGAGATGAAGTGCGACAGATTGCCCCAGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGAC

도면23ab

TACAATTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGATTCCAAAGTCGGCGG
CAACTACAACTACCTGTACCGCCTGTTCCGCAAGAGCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGCGACATCAGCACCGAAATCTACC
AGGCCGGAAGCACCCCATGCAACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGATTTCAGCCCACA
AATGGCGTGGGCTACCAGCCATATCGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCTCCAGCTACCGTGTGCGGCCC
CAAGAAGAGTACCAACCTGGTCAAGAACAAATGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGAACCGGCGTGCTGACCG
AGAGTAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGCGACATTGCCGATACAACCGATGCCGTTCGCGATCCCCAG
ACCTTGGAGATCCTGGATATTACCCCATGCTCCTTCGGCGGCGTGTCCGTGATTACACCAGGCACCAATACCAGCAACCA
GGTGGCCGTTCTGTACCAGGATGTGAATTGCACAGAGGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAATTGACACCAACATGGC
GCGTGTACTCCACCGGCAGCAATGTGTTTCAAACCCGCGCTGGATGCCTGATTGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTAC
GAGTGCGATATCCCCATCGGAGCCGGAATCTGCGCATCCTATAGTGTGGCCAGCCAGAGCATCATTGCCTATACCATGAG
CCTGGGCGCCGAGAATAGCGTGGCCTACTCCAACAACAGCATTGCTATCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACCG
AGATCCTGCCAGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGAGATAGCACCGAGTGCAGCAAC
CTGCTGCTGCAGTACGGAAGTTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCTGACAGGCATTGCCGTGGAACAGGATAAGAACAC
CCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAAATCTACAAGACCCCACCAATCAAGGATTTCGGCGGCTTCAATTTCAGCCAGA
TTCTGCCCGATCCAAGCAAGCCCAGCAAGCGCAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCC
GGATTCATCAAGCAGTATGGCGATTGCCTGGGCGATATTGCCGCACGCGATCTGATTTGCGCCCAGAAGTTTAACGGACT
GACCGTCCTGCCACCACTGCTGACAGATGAGATGATCGCCCAGTACACAAGTGCCCTGCTGGCCGGAACCATTACCAGCG
GATGGACATTTGGAGCCGGTGCCGCTCTGCAGATTCCCTTCGCTATGCAGATGGCCTACCGCTTCAATGGCATTGGCGTG
ACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATTCAGGACAGCCT
GAGTAGTACCGCCAGCGCTCTGGGAAAGCTGCAGGATGTGGTCAACCAGAACGCTCAGGCCCTGAACACCCTGGTTAAGC
AGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGTAGCGTGCTGAACGATATCCTGAGCCGCCTGGATCCACCAGAAGCCGAGGTG
CAGATCGATCGCCTGATTACCGGACGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTATGTGACACAGCAGCTGATCCGAGCCGCCGAGAT
TCGAGCTAGTGCTAATCTGGCCGCCACCAAGATGAGCGAATGTGTGCTGGGACAGAGCAAGCGCGTGGACTTTTGCGGCA
AGGGATACCACCTGATGAGCTTCCCACAGAGTGCTCCACACGGCGTGGTGTTTCTGCATGTGACCTACGTGCCCGCTCAA
GAGAAGAATTTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGAAAGGCCCATTTTCCACGCGAGGGCGTGTTCGTTAGCAA
CGGCACTCATTGGTTCGTCACCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACCTTCGTCAGCGGCA
ACTGCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAACACCGTGTACGATCCACTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAA
CTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGAGACATTAGCGGAATCAACGCCAGCGTGGTCAA
CATCCAGAAAGAGATTGACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAACTGGGCA
AATACGAGCAGTACATTAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATTGCCGGACTGATTGCCATCGTGATGGTCACC
ATTATGCTGTGCTGCATGACCAGTTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGATGCTGCAGTTGCGGAAGCTGCTGCAAGTTCGACGA
GGATGATAGCGAGCCAGTGCTGAAGGGCGTCAAGCTGCACTACACCTGATAACGAGCGCGCCTCGAGAATTCCCGATAAT
CAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGC
TGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGT
CTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGT
TGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGC
CGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGT
CCTTTCCGCGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAAT
CCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCG
GATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGGGGGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCA
CTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATCGTCGAGAGATGCTGCATATAA
GCAGCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACC
CACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAG
AGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTTCTAGAGGGCCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTC
GACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCA
CTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG
CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTACTGGGCG
GTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTG
GATGGCTTTCTCGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGCTCTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCA
TGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACAG
ACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTC
CGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGC
TCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTT
GCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGA
CCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAG
AGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACC

도면23ac

CATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGT
GGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCC
TCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAATTATT
AACGCTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATACAGGTGGCACTTTT
CGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACC
CTGATAAATGCTTCAATAATAGCACGTGCTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATA
ATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCT
TGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGA
TCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGC
CGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCT
GCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAAC
GGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAA
GCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAG
CTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATG
CTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGGCTTTTGCTGGCCTTTTG
CTCACATGTTCTTGACTCTTCGCGATGTACGGGCCAGATATACGCG

도면23ba

도 22B: >S2P-deltaF (3792pb) **– 서열번호 13**
ATGTTCGTGTTTCTGGTGCTGCTGCCACTGGTGTCCAGTCAGTGCGTGAACCTGACCACACGAACACAGCTGCCACCAGC
CTACACCAATAGCTTCACCCGCGGAGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGCAGCAGCGTGCTGCATAGCACCCAGGATC
TGTTTCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCAATGGCACCAAGCGCTTCGAT
AATCCCGTGCTGCCCTTCAACGATGGCGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAATATCATCCGCGGCTGGATCTTCGG
CACCACACTGGATAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCAAAGTGTGCGAGTTCC
AGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAAAGCGAGTTCCGCGTGTAC
AGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCATTCCTGATGGACCTGGAAGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATCTACAGCAAGCACACCCCAATCAACCTCGTGC
GCGATCTGCCACAGGGATTCAGTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATCGGCATCAACATTACCCGCTTTCAGACA
CTGCTGGCCCTGCACCGCAGTTACTTGACACCAGGCGATAGCAGCAGTGGATGGACAGCTGGTGCCGCCGCTTACTACGT
TGGATATCTGCAGCCACGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGATTGTGCTCTCG
ATCCCCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTCGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAATTTCCGCGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGCTTCCCCAATATCACCAATCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAATGCCACACGCTT
TGCCTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATTAGCAACTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAATAGCGCCAGCT
TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCACCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAATGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCCGCGGAGATGAAGTGCGACAGATTGCCCCAGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGACTACAATTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGATTCCAAAGTCGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GCCTGTTCCGCAAGAGCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGCGACATCAGCACCGAAATCTACCAGGCCGGAAGCACCCCATGC
AACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGATTTCAGCCCACAAATGGCGTGGGCTACCAGCC
ATATCGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCTCCAGCTACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGAGTACCAACCTGG
TCAAGAACAAATGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGAACCGGCGTGCTGACCGAGAGTAACAAGAAGTTCCTG
CCATTCCAGCAGTTTGGCCGCGACATTGCCGATACAACCGATGCCGTTCGCGATCCCCAGACCTTGGAGATCCTGGATAT
TACCCCATGCTCCTTCGGCGGCGTGTCCGTGATTACACCAGGCACCAATACCAGCAACCAGGTGGCCGTTCTGTACCAGG
ATGTGAATTGCACAGAGGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAATTGACACCAACATGGCGCGTGTACTCCACCGGCAGC
AATGTGTTTCAAACCCGCGCTGGATGCCTGATTGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTACGAGTGCGATATCCCCATCGG
AGCCGGAATCTGCGCATCCTATAGTGTGGCCAGCCAGAGCATCATTGCCTATACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAATAGCG
TGGCCTACTCCAACAACAGCATTGCTATCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACCGAGATCCTGCCAGTGTCCATG
ACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGAGATAGCACCGAGTGCAGCAACCTGCTGCTGCAGTACGGAAG
TTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCTGACAGGCATTGCCGTGGAACAGGATAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAG
TGAAGCAAATCTACAAGACCCCACCAATCAAGGATTTCGGCGGCTTCAATTTCAGCCAGATTCTGCCCGATCCAAGCAAG
CCCAGCAAGCGCAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCCGGATTCATCAAGCAGTATGG
CGATTGCCTGGGCGATATTGCCGCACGCGATCTGATTTGCGCCCAGAAGTTTAACGGACTGACCGTCCTGCCACCACTGC
TGACAGATGAGATGATCGCCCAGTACACAAGTGCCCTGCTGGCCGGAACCATTACCAGCGGATGGACATTTGGAGCCGGT
GCCGCTCTGCAGATTCCCTTCGCTATGCAGATGGCCTACCGCTTCAATGGCATTGGCGTGACCCAGAATGTGCTGTACGA
GAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATTCAGGACAGCCTGAGTAGTACCGCCAGCGCTC
TGGGAAAGCTGCAGGATGTGGTCAACCAGAACGCTCAGGCCCTGAACACCCTGGTTAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGC
GCCATCAGTAGCGTGCTGAACGATATCCTGAGCCGCCTGGATCCACCAGAAGCCGAGGTGCAGATCGATCGCCTGATTAC

도면23bb

CGGACGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTATGTGACACAGCAGCTGATCCGAGCCGCCGAGATTCGAGCTAGTGCTAATCTGG
CCGCCACCAAGATGAGCGAATGTGTGCTGGGACAGAGCAAGCGCGTGGACTTTTGCGGCAAGGGATACCACCTGATGAGC
TTCCCACAGAGTGCTCCACACGGCGTGGTGTTTCTGCATGTGACCTACGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTTCACCACCGC
TCCAGCCATCTGCCACGACGGAAAGGCCCATTTTCCACGCGAGGGCGTGTTCGTTAGCAACGGCACTCATTGGTTCGTCA
CCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACCTTCGTCAGCGGCAACTGCGACGTCGTGATCGGC
ATTGTGAACAACACCGTGTACGATCCACTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAACTGGACAAGTACTTTAAGAA
CCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGAGACATTAGCGGAATCAACGCCAGCGTGGTCAACATCCAGAAAGAGATTGACC
GCCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAACTGGGCAAATACGAGCAGTACATTAAG
TGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATTGCCGGACTGATTGCCATCGTGATGGTCACCATTATGCTGTGCTGCATGAC
CAGTTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGATGCTGCAGTTGCGGAAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGATGATAGCGAGCCAGTGC
TGAAGGGCGTCAAGCTGCACTACACCTGATAA

도면23c

도 23C : >S2P-deltaF (1263aa) – **서열번호 14**
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSM
TKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK
PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAG
AALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFG
AISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMS
FPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG
IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK
WPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT*

도면24aa

도 24A: pFLAP K18-HACE2 WPRE - 서열번호 25

```
LOCUS       Exported               11342 bp ds-DNA     circular SYN
DEFINITION  synthetic circular DNA
ACCESSION   pFLAP_CMV_EGFP_WPRE.xdna
SOURCE      synthetic DNA construct
  ORGANISM  synthetic DNA construct

REFERENCE   1  (bases 1 to 11342)
  COMMENT     Serial Cloner Genbank Format
              SerialCloner_Type=DNA
              SerialCloner_Comments=
              SerialCloner_Ends=0,0,,0,
FEATURES             Location/Qualifiers
     source          1..11342
                     /organism="synthetic DNA construct"
                     /mol_type="other DNA"
     misc_feature    complement(87..164)
                     /label=SV40 ORI
     misc_feature    233..868
                     /label=HIV1-5LTR
     misc_feature    870..1086
                     /label=HIV-1 psi pack
     misc_feature    1533..1766
                     /label=RRE
     misc_feature    2288..2411
                     /label=cPPT-CTS
     primer_bind     2446..2476
                     /label=Primer 1
     misc_feature    2453..5701
                     /label=K18 promoter
     misc_feature    4961..4966
                     /label=Modified Splicing Donor Site
     misc_feature    5686..5697
                     /label=Modified Poly-pyrimidine tract
     misc_feature    5697..5701
                     /label=Modified Splicing acceptor site
     CDS             5714..8131
                     /codon_start=1
                     /label=hACE2
                     /note="/type=CDS"
                     /note="/vntifkey=4"
                     /translation (서열번호 26)

  misc_feature    8149..8753
                     /label=WPRE
                     /label=WPRE-WT
     misc_feature    8838..9099
```

도면24ab

```
                /label=LTR
     terminator      9136..9363
                     /label=bGH PA
     CDS             9539..10330
                     /codon_start=1
                     /label=Kan/neoR
                     /translation  (서열번호 28)

     rep_origin      10634..11262
                     /label=ColE1 origin
```

서열번호 25:

```
   1 cgcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg
  61 aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca
 121 tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc
 181 gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg
 241 ctaattcact cccaacgaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc
 301 tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccaggga tcagatatcc actgacctttt
 361 ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagagaagt tagaagaagc caacaaagga
 421 gagaacacca gcttgttaca acctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa
 481 gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acggtggccc gagagctgca
 541 tccggagtac ttcaagaact gctgatatcg agcttgctac aagggacttt ccgctggggg
 601 actttccagg gaggcgtggc ctgggcggga ctggggagtg gcgagccctc agatcctgca
 661 tataagcagc tgctttttgc ctgtactggg tctctctggt tagaccagat ctgagcctgg
 721 gagctctctg gctaactagg gaacccactg cttaagcctc aataaagctt gccttgagtg
 781 cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta actagagatc cctcagaccc
 841 ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccgaa cagggacttg aaagcgaaag
 901 ggaaaccaga ggagctctct cgacgcagga ctcggcttgc tgaagcgcgc acggcaagag
 961 gcgaggggcg gcgactggtg agtacgccaa aaattttgac tagcggaggc tagaaggaga
1021 gagatgggtg cgagagcgtc agtattaagc gggggagaat tagatcgcga tgggaaaaaa
1081 ttcggttaag gccaggggga aagaaaaaat ataaattaaa acatatagta tgggcaagca
1141 gggagctaga acgattcgca gttaatcctg gcctgttaga aacatcagaa ggctgtagac
1201 aaatactggg acagctacaa ccatcccttc agacaggatc agaagaactt agatcattat
1261 ataatacagt agcaaccctc tattgtgtgc atcaaaggat agagataaaa gacaccaagg
1321 aagctttaga caagatagag gaagagcaaa acaaaagtaa gaccaccgca cagcaagcgg
1381 ccgctgatct tcagacctgg aggaggagat atgagggaca attggagaag tgaattatat
1441 aaatataaag tagtaaaaat tgaaccatta ggagtagcac ccaccaaggc aaagagaaga
1501 gtggtgcaga gagaaaaaag agcagtggga ataggagctt tgttccttgg gttcttggga
1561 gcagcaggaa gcactatggg cgcagcgtca atgacgctga cggtacaggc cagacaatta
1621 ttgtctggta tagtgcagca gcagaacaat ttgctgaggg ctattgaggc gcaacagcat
1681 ctgttgcaac tcacagtctg gggcatcaag cagctccagg caagaatcct ggctgtggaa
1741 agatacctaa aggatcaaca gctcctgggg atttggggtt gctctggaaa actcatttgc
1801 accactgctg tgccttggaa tgctagttgg agtaataaat ctctggaaca gatttggaat
```

도면24ac

1861 cacacgacct ggatggagtg ggacagagaa attaacaatt acacaagctt aatacactcc
1921 ttaattgaag aatcgcaaaa ccagcaagaa aagaatgaac aagaattatt ggaattagat
1981 aaatgggcaa gtttgtggaa ttggtttaac ataacaaatt ggctgtggta tataaaatta
2041 ttcataatga tagtaggagg cttggtaggt ttaagaatag tttttgctgt actttctata
2101 gtgaatagag ttaggcaggg atattcacca ttatcgtttc agacccacct cccaaccccg
2161 aggggacccg acaggcccga aggaatagaa gaagaaggtg gagagagaga cagagacaga
2221 tccattcgat tagtgaacgg atctcgacgg tatcgccgaa ttcacaaatg gcagtattca
2281 tccacaattt taaaagaaaa ggggggattg gggggtacag tgcaggggaa agaatagtag
2341 acataatagc aacagacata caaactaaag aattacaaaa acaaattaca aaaattcaaa
2401 attttcgggt ttattacagg gacagcagag atccactttg gctgatacgc gtatccagtg
2461 ggggaatata aaggtgaaag caggagagac ccctctgact ggaacctctt acctcccaga
2521 agccttgtat gcaaaaccag tgggcattca tttgtatgtt attttgcatc ccgtttgcct
2581 cccagccttc agcaggcccc gaccctcccc tggccagctt ccaccctgac tgccccctgg
2641 ctggctccca ttgagcactg tgggctctcc ccaccattag gtgacagatc aggaacaatc
2701 caggctcagg ctctttatct gtgctctgcc tcccacctgg caggtccact ggccaggctt
2761 ttccagggtc ccttctctcc caggtctgcc ctactatttg tcctcccctt ccccctcagc
2821 tggtagctcg ataagaatca ataggtccac tccagagcaa agaacacagc caaatgtgtc
2881 ataccaggcc ctgccagaaa aacgagctgc tggagctgac aaacttgaag gccaaacacc
2941 taaggttccc cccaacactt cattcagcag ggatggtcat tcagcttcag ggggcaggca
3001 gcatgaaagc ctccctacct ccatccttct cacacagagg ctggggagag catcttggag
3061 gatgcagtcc cctggggcca ggcttctaat ccagacagcc cttacaaggg gggacagggg
3121 aaggactggc ttggagaaaa gtcctagaaa agaggggagg ggcactggcc accagggctg
3181 ggtcgctgct atgatggtcc taggagtgcc tgcctgtcct ctcaggcccc atgcgatgta
3241 ggacacatta cttttattta tttatttatt tattttgagt cagagtttcg ctctggttgc
3301 ccaggctgga gcgcgacggc acgatcttgg ctcactgcaa cctctgcctc ctgggttcaa
3361 gcgattctcc tgcctcagcc tcctgagtag ctgggattac aggcacacac tgtgctggtt
3421 aatttttgta tttttagtag agaaggggtg tcaccatgtt ggtcaggctg gtctcaaatt
3481 ttttttttt ttttttttt tttttgagac agagtcttgc tctgttgtct aggctggagt
3541 gcagtggcat cgaactcttg acctcaagtg atccacccgc ctcggcctcc caaagtgctt
3601 ggattacagg catgagccac tgtgcccggc gatgtgggac acattatcat ctctgtgaga
3661 gatttttggt ctcttttgtc accgcccttc tctcccagct cctagaactg ggcctggctc
3721 acagtaggtg ctgaatgcat actggttgaa ttgtaaatgc tcaggatttg tttaattaag
3781 gatgcaggaa aggtgatata ccggtgtgca gaagtcagga tgcattccct gtccaaatca
3841 cagtgttcca ctgaggcaag gcccttggga gtgaggtcgg gagaggggag ggtggtggag
3901 ggggctcaga gactgggttt gttttgggga gtctgcacct atttgctgag tgaatgtatg
3961 tgtgtgtgca tttgagagca cacctctgta tgattcgggt gtgagtgtgt gtgaggaaac
4021 gtgggcaggc gaggagtgtt tgggagccag gtgcagctgg ggtgtgagtg tgtaagcaag
4081 cagctatgag gctgggcatt gcttctcctc ctcttctcca gctcccagcc tttcttcccc
4141 gggactcctg gggctccagg atgcccccaa gatcccctcc acaagtggat aatttgggct
4201 gcaggttaag gacagctaga gggactcaca ggccattcca cccgcacacc accagacccc
4261 caaatttctt ttttcttttt tttttgagac agagtctcac tctgtcgcca ggctgcagtg
4321 gcgcgatctc ggctcactgc aacctccgcc tcccaggttc aagcgattcc ccttcctcag
4381 cctcccaagt agctgagact acaggcgtgc accatcacgt ccggctaatt ttttgtattt
4441 tagtagagag gggtttcacc atgttggcta ggatggtctc gatctcctga cctcgtgatc

도면24ad

4501 cgcccaccta ggcctcccaa agtgctgaga ttacaggcgt gagccactgc gcccggtcaa
4561 gactcccaaa tttcaaactc gccagcacct cctccacctg ggggagaaga gcataataac
4621 gtcatttcct gccctgaaag cagcctcgag ggccaacaac acctgctgtc cgtgtccatg
4681 cccggttggc caccccgttt ctgggggtg agcggggctt ggcagggctg cgcggagggc
4741 gcgggggtgg ggcccggggc ggagcggccc ggggcggagg gcgcgggctc cgagccgtcc
4801 acctgtggct ccggcttccg aagcggctcc ggggcggggg cggggcctca ctctgcgata
4861 taactcgggt cgcgcggctc gcgcaggccg ccaccgtcgt ccgcaaagcc tgagtcctgt
4921 cctttctctc tccccggaca gcaatcgata gggctcaggt aagtggtagg agggacctca
4981 actcccagcc ttgtctgacc ctccaattat acactccttt gcctctttcc gtcattccat
5041 aaccacccca acccctactc caccgggagg gggttgggca tacctggatt tccatccgcg
5101 cacctagcca cagggtccct aagagcagca gcagctaggc atgggagggc tctttcccag
5161 gagagagggg gaaggggaca gggttgagag ctttacagag gaagtggaca gcatggaggg
5221 aggtaaggaa aggcctgtaa agaggaggag acactggctc tggcggaatg gggactattg
5281 gagggttaag cggatgtggc taaggctgag tcatctagga gtaaacaaga ggccttcctt
5341 tgggaggagc caatccaggg tgtagggggc ccagagtgac caggtgcact agggaaaaaa
5401 tgccaggaga gggccaggaa gaggacttgt tagtagcgac tcacttctgg gcaggcaggc
5461 cagccagcta gccagcctgc tgaggcttcc caagaggggc agagtgctgg gatctgggaa
5521 tccaggaaag gagggaatgg ggtggggcta gatgaaaagg gataggtgtc cagggagagc
5581 ctctggctat tcctgggacc aggaagtttt cactaggata cataacactt tttacacact
5641 caccccaccc atccctggct ttctattcat ggaacaacct ctctcctttt tccttccagg
5701 tggatccgcc accatgtcaa gctcttcctg gctccttctc agccttgttg ctgtaactgc
5761 tgctcagtcc accattgagg aacaggccaa gacatttttg gacaagttta accacgaagc
5821 cgaagacctg ttctatcaaa gttcacttgc ttcttggaat tataacacca atattactga
5881 agagaatgtc caaaacatga ataatgctgg ggacaaatgg tctgcctttt taaaggaaca
5941 gtccacactt gcccaaatgt atccactaca agaaattcag aatctcacag tcaagcttca
6001 gctgcaggct cttcagcaaa atgggtcttc agtgctctca gaagacaaga gcaaacggtt
6061 gaacacaatt ctaaatacaa tgagcaccat ctacagtact ggaaaagttt gtaacccaga
6121 taatccacaa gaatgcttat tacttgaacc aggtttgaat gaaataatgg caaacagttt
6181 agactacaat gagaggctct gggcttggga aagctggaga tctgaggtcg gcaagcagct
6241 gaggccatta tatgaagagt atgtggtctt gaaaaatgag atggcaagag caaatcatta
6301 tgaggactat ggggattatt ggagaggaga ctatgaagta aatggggtag atggctatga
6361 ctacagccgc ggccagttga ttgaagatgt ggaacatacc tttgaagaga ttaaaccatt
6421 atatgaacat cttcatgcct atgtgagggc aaagttgatg aatgcctatc cttcctatat
6481 cagtccaatt ggatgcctcc ctgctcattt gcttggtgat atgtggggta gattttggac
6541 aaatctgtac tctttgacag ttccctttgg acagaaacca aacatagatg ttactgatgc
6601 aatggtggac caggcctggg atgcacagag aatattcaag gaggccgaga agttctttgt
6661 atctgttggt cttcctaata tgactcaagg attctgggaa aattccatgc taacggaccc
6721 aggaaatgtt cagaaagcag tctgccatcc cacagcttgg gacctgggga agggcgactt
6781 caggatcctt atgtgcacaa aggtgacaat ggacgacttc ctgacagctc atcatgagat
6841 ggggcatatc cagtatgata tggcatatgc tgcacaacct tttctgctaa gaaatggagc
6901 taatgaagga ttccatgaag ctgttgggga aatcatgtca ctttctgcag ccacacctaa
6961 gcatttaaaa tccattggtc ttctgtcacc cgattttcaa gaagacaatg aaacagaaat
7021 aaacttcctg ctcaaacaag cactcacgat tgttgggact ctgccattta cttacatgtt
7081 agagaagtgg aggtggatgg tctttaaagg ggaaattccc aaagaccagt ggatgaaaaa
7141 gtggtgggag atgaagcgag agatagttgg ggtggtggaa cctgtgcccc atgatgaaac

도면24ae

7201 atactgtgac cccgcatctc tgttccatgt ttctaatgat tactcattca ttcgatatta
7261 cacaaggacc ctttaccaat tccagtttca agaagcactt tgtcaagcag ctaaacatga
7321 aggccctctg cacaaatgtg acatctcaaa ctctacagaa gctggacaga aactgttcaa
7381 tatgctgagg cttggaaaat cagaaccctg gaccctagca ttggaaaatg ttgtaggagc
7441 aaagaacatg aatgtaaggc cactgctcaa ctactttgag cccttattta cctggctgaa
7501 agaccagaac aagaattctt ttgtgggatg gagtaccgac tggagtccat atgcagacca
7561 aagcatcaaa gtgaggataa gcctaaaatc agctcttgga gataaagcat atgaatggaa
7621 cgacaatgaa atgtacctgt tccgatcatc tgttgcatat gctatgaggc agtacttttt
7681 aaaagtaaaa aatcagatga ttctttttgg ggaggaggat gtgcgagtgg ctaatttgaa
7741 accaagaatc tcctttaatt tctttgtcac tgcacctaaa aatgtgtctg atatcattcc
7801 tagaactgaa gttgaaaagg ccatcaggat gtcccggagc cgtatcaatg atgctttccg
7861 tctgaatgac aacagcctag agtttctggg gatacagcca acacttggac ctcctaacca
7921 gccccctgtt tccatatggc tgattgtttt tggagttgtg atgggagtga tagtggttgg
7981 cattgtcatc ctgatcttca ctgggatcag agatcggaag aagaaaaata aagcaagaag
8041 tggagaaaat ccttatgcct ccatcgatat tagcaaagga gaaaataatc caggattcca
8101 aaacactgat gatgttcaga cctcctttta actcgagctc aagcttcgaa ttcccgataa
8161 tcaacctctg gattacaaaa tttgtgaaag attgactggt attcttaact atgttgctcc
8221 ttttacgcta tgtggatacg ctgctttaat gcctttgtat catgctattg cttcccgtat
8281 ggctttcatt ttctcctcct tgtataaatc ctggttgctg tctctttatg aggagttgtg
8341 gcccgttgtc aggcaacgtg gcgtggtgtg cactgtgttt gctgacgcaa cccccactgg
8401 ttggggcatt gccaccacct gtcagctcct ttccgggact ttcgctttcc ccctccctat
8461 tgccacggcg gaactcatcg ccgcctgcct tgcccgctgc tggacagggg ctcggctgtt
8521 gggcactgac aattccgtgg tgttgtcggg gaagctgacg tcctttccat ggctgctcgc
8581 ctgtgttgcc acctggattc tgcgcgggac gtccttctgc tacgtccctt cggccctcaa
8641 tccagcggac cttccttccc gcggcctgct gccggctctg cggcctcttc cgcgtcttcg
8701 ccttcgccct cagacgagtc ggatctccct ttgggccgcc tccccgcatc gggaattctg
8761 cagtcgacgg tacctttaag accaatgact tacaaggcag ctgtagatct tagccacttt
8821 ttaaaagaaa agggggggact ggaagggcta attcactccc aacgaagaca agatcgtcga
8881 gagatgctgc atataagcag ctgctttttg cttgtactgg gtctctctgg ttagaccaga
8941 tctgagcctg ggagctctct ggctaactag ggaacccact gcttaagcct caataaagct
9001 tgccttgagt gcttcaagta gtgtgtgccc gtctgttgtg tgactctggt aactagagat
9061 ccctcagacc cttttagtca gtgtggaaaa tctctagcag ttctagaggg cccgtttaaa
9121 cccgctgatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt tgcccctccc
9181 ccgtgccttc cttgaccctg gaaggtgcca ctcccactgt cctttcctaa taaaatgagg
9241 aaattgcatc gcattgtctg agtaggtgtc attctattct ggggggtggg gtggggcagg
9301 acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg gtgggctcta
9361 tggcttctac tgggcggttt tatggacagc aagcgaaccg gaattgccag ctggggcgcc
9421 ctctggtaag gttgggaagc cctgcaaagt aaactggatg gctttctcgc cgccaaggat
9481 ctgatggcgc aggggatcaa gctctgatca agagacagga tgaggatcgt ttcgcatgat
9541 tgaacaagat ggattgcacg caggttctcc ggccgcttgg gtggagaggc tattcggcta
9601 tgactgggca caacagacaa tcggctgctc tgatgccgcc gtgttccggc tgtcagcgca
9661 ggggcgcccg gttctttttg tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg aactgcaaga
9721 cgaggcagcg cggctatcgt ggctggccac gacgggcgtt ccttgcgcag ctgtgctcga
9781 cgttgtcact gaagcgggaa gggactggct gctattgggc gaagtgccgg ggcaggatct
9841 cctgtcatct caccttgctc ctgccgagaa agtatccatc atggctgatg caatgcggcg

도면24af

```
  9901 gctgcatacg cttgatccgg ctacctgccc attcgaccac caagcgaaac atcgcatcga
 9961 gcgagcacgt actcggatgg aagccggtct tgtcgatcag gatgatctgg acgaagagca
10021 tcaggggctc gcgccagccg aactgttcgc caggctcaag gcgagcatgc ccgacggcga
10081 ggatctcgtc gtgacccatg gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg aaaatggccg
10141 cttttctgga ttcatcgact gtggccggct gggtgtggcg gaccgctatc aggacatagc
10201 gttggctacc cgtgatattg ctgaagagct tggcggcgaa tgggctgacc gcttcctcgt
10261 gctttacggt atcgccgctc ccgattcgca gcgcatcgcc ttctatcgcc ttcttgacga
10321 gttcttctga attattaacg cttacaattt cctgatgcgg tattttctcc ttacgcatct
10381 gtgcggtatt tcacaccgca tacaggtggc acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct
10441 atttgtttat ttttctaaat acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga
10501 taaatgcttc aataatagca cgtgctaaaa cttcattttt aatttaaaag gatctaggtg
10561 aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac gtgagttttc gttccactga
10621 gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atccttttt tctgcgcgta
10681 atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa
10741 gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat accaaatact
10801 gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc accgcctaca
10861 tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt
10921 accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg
10981 ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag atacctacag
11041 cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag gtatccggta
11101 agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat
11161 ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg
11221 tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg gttcctgggc
11281 ttttgctggc cttttgctca catgttcttg actcttcgcg atgtacgggc cagatatacg
11341 cg
//
```

도면24ba

도 24B: K18 프로모터(서열번호 26) (**굵게 밑줄친 부분** = 변형된 스플라이싱 공여(서열번호 27) 및 수용 부위(서열번호 28))(서열번호 25에서 뉴클레오티드 2453 내지 3249)

ATCCAGTGGGGGAATATAAAGGTGAAAGCAGGAGAGACCCCTCTGACTGGAACCTCTTACCTCCCAGAAGCCTTGTA
TGCAAAACCAGTGGGCATTCATTTGTATGTTATTTTGCATCCCGTTTGCCTCCCAGCCTTCAGCAGGCCCCGACCCT
CCCCTGGCCAGCTTCCACCCTGACTGCCCCCTGGCTGGCTCCCATTGAGCACTGTGGGCTCTCCCCCACCATTAGGTG
ACAGATCAGGAACAATCCAGGCTCAGGCTCTTTATCTGTGCTCTGCCTCCCACCTGGCAGGTCCACTGGCCAGGCTT
TTCCAGGGTCCCTTCTCTCCCAGGTCTGCCCTACTATTTGTCCTCCCCTTCCCCCTCAGCTGGTAGCTCGATAAGAA
TCAATAGGTCCACTCCAGAGCAAAGAACACAGCCAAATGTGTCATACCAGGCCCTGCCAGAAAAACGAGCTGCTGGA
GCTGACAAACTTGAAGGCCAAACACCTAAGGTTCCCCCCAACACTTCATTCAGCAGGGATGGTCATTCAGCTTCAGG
GGGCAGGCAGCATGAAAGCCTCCCTACCTCCATCCTTCTCACACAGAGGCTGGGGAGAGCATCTTGGAGGATGCAGT
CCCCTGGGGCCAGGCTTCTAATCCAGACAGCCCTTACAAGGGGGGACAGGGGAAGGACTGGCTTGGAGAAAAGTCCT
AGAAAAGAGGGGAGGGGCACTGGCCACCAGGGCTGGGTCGCTGCTATGATGGTCCTAGGAGTGCCTGCCTGTCCTCT
CAGGCCCCATGCGATGTAGGACACATTACTTTTATTTATTTATTTATTTATTTTGAGTCAGAGTTTCGCTCTGGTTG
CCCAGGCTGGAGCGCGACGGCACGATCTTGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTC
AGCCTCCTGAGTAGCTGGGATTACAGGCACACACTGTGCTGGTTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGAAGGGGTGTCA
CCATGTTGGTCAGGCTGGTCTCAAATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTTGCTCTGTTGTCT
AGGCTGGAGTGCAGTGGCATCGAACTCTTGACCTCAAGTGATCCACCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTTGGATTAC
AGGCATGAGCCACTGTGCCCGGCGATGTGGGACACATTATCATCTCTGTGAGAGATTTTTGGTCTCTTTTGTCACCG
CCCTTCTCTCCCAGCTCCTAGAACTGGGCCTGGCTCACAGTAGGTGCTGAATGCATACTGGTTGAATTGTAAATGCT
CAGGATTTGTTTAATTAAGGATGCAGGAAAGGTGATATACCGGTGTGCAGAAGTCAGGATGCATTCCCTGTCCAAAT
CACAGTGTTCCACTGAGGCAAGGCCCTTGGGAGTGAGGTCGGGAGAGGGGAGGGTGGTGGAGGGGGCTCAGAGACTG
GGTTTGTTTTGGGGAGTCTGCACCTATTTGCTGAGTGAATGTATGTGTGTGTGCATTTGAGAGCACACCTCTGTATG
ATTCGGGTGTGAGTGTGTGTGAGGAAACGTGGGCAGGCGAGGAGTGTTTGGGAGCCAGGTGCAGCTGGGGTGTGAGT
GTGTAAGCAAGCAGCTATGAGGCTGGGCATTGCTTCTCCTCCTCTTCTCCAGCTCCCAGCCTTTCTTCCCCGGGACT
CCTGGGGCTCCAGGATGCCCCCAAGATCCCCTCCACAAGTGGATAATTTGGGCTGCAGGTTAAGGACAGCTAGAGGG
ACTCACAGGCCATTCCACCCGCACACCACCAGACCCCCAAATTTCTTTTTTCTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTCAC
TCTGTCGCCAGGCTGCAGTGGCGCGATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCCAGGTTCAAGCGATTCCCCTTCCT
CAGCCTCCCAAGTAGCTGAGACTACAGGCGTGCACCATCACGTCCGGCTAATTTTTTGTATTTTAGTAGAGAGGGGT
TTCACCATGTTGGCTAGGATGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCCGCCCACCTAGGCCTCCCAAAGTGCTGAGAT
TACAGGCGTGAGCCACTGCGCCCGGTCAAGACTCCCAAATTTCAAACTCGCCAGCACCTCCTCCACCTGGGGGAGAA
GAGCATAATAACGTCATTTCCTGCCCTGAAAGCAGCCTCGAGGGCCAACAACACCTGCTGTCCGTGTCCATGCCCGG
TTGGCCACCCCGTTTCTGGGGGGTGAGCGGGGCTTGGCAGGGCTGCGCGGAGGGCGCGGGGGTGGGGCCCGGGGCGG
AGCGGCCCGGGGCGGAGGGCGCGGGCTCCGAGCCGTCCACCTGTGGCTCCGGCTTCCGAAGCGGCTCCGGGGCGGGG
GCGGGGCCTCACTCTGCGATATAACTCGGGTCGCGCGGCTCGCGCAGGCCGCCACCGTCGTCCGCAAAGCCTGAGTC
CTGTCCTTTCTCTCTCCCCGGACAGCAATCGATAGGGCTCAGGT**AAGTGGTAG**GAGGGACCTCAACTCCCAGCCTTG
TCTGACCCTCCAATTATACACTCCTTTGCCTCTTTCCGTCATTCCATAACCACCCCAACCCCTACTCCACCGGGAGG
GGGTTGGGCATACCTGGATTTCCATCCGCGCACCTAGCCACAGGGTCCCTAAGAGCAGCAGCAGCTAGGCATGGGAG
GGCTCTTTCCCAGGAGAGAGGGGGAAGGGGACAGGGTTGAGAGCTTTACAGAGGAAGTGGACAGCATGGAGGGAGGT
AAGGAAAGGCCTGTAAAGAGGAGGAGAC

도면24bb

ACTGGCTCTGGCGGAATGGGGACTATTGGAGGGTTAAGCGGATGTGGCTAAGGCTGAGTCATCTAGGAGTAAACAAGAGGCCTT
CCTTTGGGAGGAGCCAATCCAGGGTGTAGGGGGCCCAGAGTGACCAGGTGCACTAGGGAAAAAATGCCAGGAGAGGGCCAGGAA
GAGGACTTGTTAGTAGCGACTCACTTCTGGGCAGGCAGGCCAGCCAGCTAGCCAGCCTGCTGAGGCTTCCCAAGAGGGGCAGAG
TGCTGGGATCTGGGAATCCAGGAAAGGAGGGAATGGGGTGGGGCTAGATGAAAAGGGATAGGTGTCCAGGGAGAGCCTCTGGCT
ATTCCTGGGACCAGGAAGTTTTCACTAGGATACATAACACTTTTTACACACTCACCCCACCCATCCCTGGCTTTCTATTCATGG
AACAACCTCTCTC**CTTTTTCCTTCCAGGT**

도면24c

도 24C: hACE2 – 서열번호 29(서열번호 25에서 뉴클레오티드 5714 내지 8131)

ATGTCAAGCTCTTCCTGGCTCCTTCTCAGCCTTGTTGCTGTAACTGCTGCTCAGTCCACCATTGAGGAACAGGCCAAGACATTT
TTGGACAAGTTTAACCACGAAGCCGAAGACCTGTTCTATCAAAGTTCACTTGCTTCTTGGAATTATAACACCAATATTACTGAA
GAGAATGTCCAAAACATGAATAATGCTGGGGACAAATGGTCTGCCTTTTTAAAGGAACAGTCCACACTTGCCCAAATGTATCCA
CTACAAGAAATTCAGAATCTCACAGTCAAGCTTCAGCTGCAGGCTCTTCAGCAAAATGGGTCTTCAGTGCTCTCAGAAGACAAG
AGCAAACGGTTGAACACAATTCTAAATACAATGAGCACCATCTACAGTACTGGAAAAGTTTGTAACCCAGATAATCCACAAGAA
TGCTTATTACTTGAACCAGGTTTGAATGAAATAATGGCAAACAGTTTAGACTACAATGAGAGGCTCTGGGCTTGGGAAAGCTGG
AGATCTGAGGTCGGCAAGCAGCTGAGGCCATTATATGAAGAGTATGTGGTCTTGAAAAATGAGATGGCAAGAGCAAATCATTAT
GAGGACTATGGGGATTATTGGAGAGGAGACTATGAAGTAAATGGGGTAGATGGCTATGACTACAGCCGCGGCCAGTTGATTGAA
GATGTGGAACATACCTTTGAAGAGATTAAACCATTATATGAACATCTTCATGCCTATGTGAGGGCAAAGTTGATGAATGCCTAT
CCTTCCTATATCAGTCCAATTGGATGCCTCCCTGCTCATTTGCTTGGTGATATGTGGGGTAGATTTTGGACAAATCTGTACTCT
TTGACAGTTCCCTTTGGACAGAAACCAAACATAGATGTTACTGATGCAATGGTGGACCAGGCCTGGGATGCACAGAGAATATTC
AAGGAGGCCGAGAAGTTCTTTGTATCTGTTGGTCTTCCTAATATGACTCAAGGATTCTGGGAAAATTCCATGCTAACGGACCCA
GGAAATGTTCAGAAAGCAGTCTGCCATCCCACAGCTTGGGACCTGGGGAAGGGCGACTTCAGGATCCTTATGTGCACAAAGGTG
ACAATGGACGACTTCCTGACAGCTCATCATGAGATGGGGCATATCCAGTATGATATGGCATATGCTGCACAACCTTTTCTGCTA
AGAAATGGAGCTAATGAAGGATTCCATGAAGCTGTTGGGGAAATCATGTCACTTTCTGCAGCCACACCTAAGCATTTAAAATCC
ATTGGTCTTCTGTCACCCGATTTTCAAGAAGACAATGAAACAGAAATAAACTTCCTGCTCAAACAAGCACTCACGATTGTTGGG
ACTCTGCCATTTACTTACATGTTAGAGAAGTGGAGGTGGATGGTCTTTAAAGGGGAAATTCCCAAAGACCAGTGGATGAAAAAG
TGGTGGGAGATGAAGCGAGAGATAGTTGGGGTGGTGGAACCTGTGCCCCATGATGAAACATACTGTGACCCCGCATCTCTGTTC
CATGTTTCTAATGATTACTCATTCATTCGATATTACACAAGGACCCTTTACCAATTCCAGTTTCAAGAAGCACTTTGTCAAGCA
GCTAAACATGAAGGCCCTCTGCACAAATGTGACATCTCAAACTCTACAGAAGCTGGACAGAAACTGTTCAATATGCTGAGGCTT
GGAAAATCAGAACCCTGGACCCTAGCATTGGAAAATGTTGTAGGAGCAAAGAACATGAATGTAAGGCCACTGCTCAACTACTTT
GAGCCCTTATTTACCTGGCTGAAAGACCAGAACAAGAATTCTTTTGTGGGATGGAGTACCGACTGGAGTCCATATGCAGACCAA
AGCATCAAAGTGAGGATAAGCCTAAAATCAGCTCTTGGAGATAAAGCATATGAATGGAACGACAATGAAATGTACCTGTTCCGA
TCATCTGTTGCATATGCTATGAGGCAGTACTTTTTAAAAGTAAAAAATCAGATGATTCTTTTTGGGGAGGAGGATGTGCGAGTG
GCTAATTTGAAACCAAGAATCTCCTTTAATTTCTTTGTCACTGCACCTAAAAATGTGTCTGATATCATTCCTAGAACTGAAGTT
GAAAAGGCCATCAGGATGTCCCGGAGCCGTATCAATGATGCTTTCCGTCTGAATGACAACAGCCTAGAGTTTCTGGGGATACAG
CCAACACTTGGACCTCCTAACCAGCCCCCTGTTTCCATATGGCTGATTGTTTTTGGAGTTGTGATGGGAGTGATAGTGGTTGGC
ATTGTCATCCTGATCTTCACTGGGATCAGAGATCGGAAGAAGAAAAATAAAGCAAGAAGTGGAGAAAATCCTTATGCCTCCATC
GATATTAGCAAAGGAGAAAATAATCCAGGATTCCAAAACACTGATGATGTTCAGACCTCCTTTTAA

도면24d

도 24D: hACE2 단백질(서열번호 30)
MKRDRCPGRASGYSWDQEVFTRIHNTFYTLTPPIPGFLFMEQPLSFFLPGGSATMSSSSWLLLSLVAVTAAQSTIEE
QAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSLASWNYNTNITEENVQNMNNAGDKWSAFLKEQSTLAQMYPLQEIQNLTVKLQLQAL
QQNGSSVLSEDKSKRLNTILNTMSTIYSTGKVCNPDNPQECLLLEPGLNEIMANSLDYNERLWAWESWRSEVGKQLR
PLYEEYVVLKNEMARANHYEDYGDYWRGDYEVNGVDGYDYSRGQLIEDVEHTFEEIKPLYEHLHAYVRAKLMNAYPS
YISPIGCLPAHLLGDMWGRFWTNLYSLTVPFGQKPNIDVTDAMVDQAWDAQRIFKEAEKFFVSVGLPNMTQGFWENS
MLTDPGNVQKAVCHPTAWDLGKGDFRILMCTKVTMDDFLTAHHEMGHIQYDMAYAAQPFLLRNGANEGFHEAVGEIM
SLSAATPKHLKSIGLLSPDFQEDNETEINFLLKQALTIVGTLPFTYMLEKWRWMVFKGEIPKDQWMKKWWEMKREIV
GVVEPVPHDETYCDPASLFHVSNDYSFIRYYTRTLYQFQFQEALCQAAKHEGPLHKCDISNSTEAGQKLFNMLRLGK
SEPWTLALENVVGAKNMNVRPLLNYFEPLFTWLKDQNKNSFVGWSTDWSPYADQSIKVRISLKSALGDKAYEWNDNE
MYLFRSSVAYAMRQYFLKVKNQMILFGEEDVRVANLKPRISFNFFVTAPKNVSDIIPRTEVEKAIRMSRSRINDAFR
LNDNSLEFLGIQPTLGPPNQPPVSIWLIVFGVVMGVIVVGIVILIFTGIRDRKKKNKARSGENPYASIDISKGENNP
GFQNTDDVQTSF*

도면24e

도 24E: WPRE WT - 서열번호 31(서열번호 25에서 뉴클레오티드 8149 내지 8753)
AATTCCCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTA
CGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTG
TATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTT
TGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCC
CTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAAT
TCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGAC
GTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTC
TTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGGG

도면24f

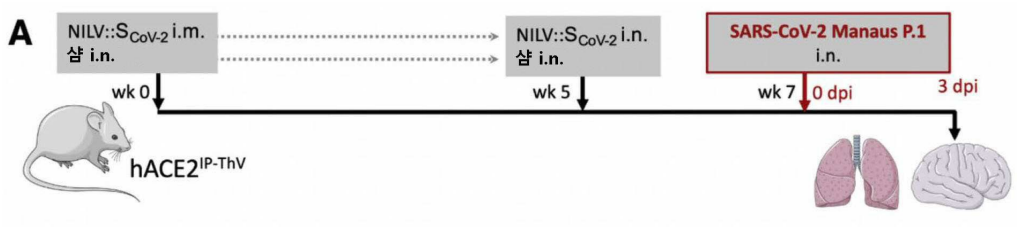
도 24F: Kan/neoR 유전자에 의해 암호화되는 폴리펩티드(서열번호 33)
IEQDGLHAGSPAAWVERLFGYDWAQQTIGCSDAAVFRLSAQGRPV
LFVKTDLSGALNELQDEAARLSWLATTGVPCAAVLDVVTEAGRDWLLLGEVPGQDLLSS
HLAPAEKVSIMADAMRRLHTLDPATCPFDHQAKHRIERARTRMEAGLVDQDDLDEEHQG
LAPAELFARLKASMPDGEDLVVTHGDACLPNIMVENGRFSGFIDCGRLGVADRYQDIAL
ATRDIAEELGGEWADRFLVLYGIAAPDSQRIAFYRLLDEFF"

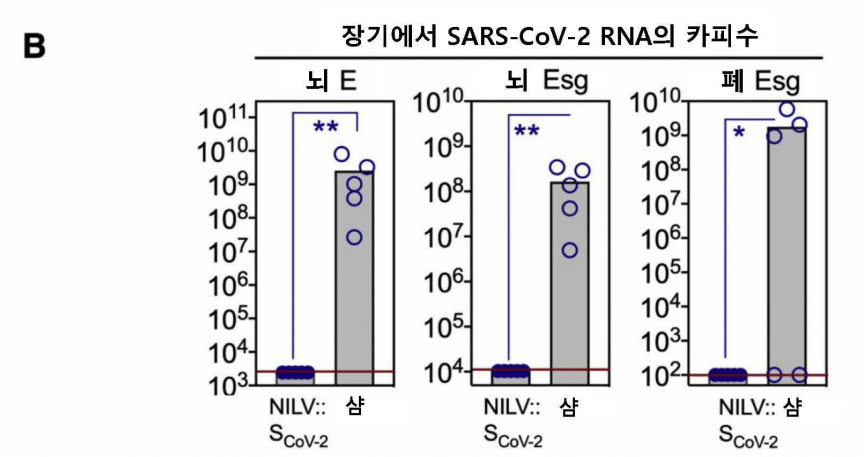
도면24g

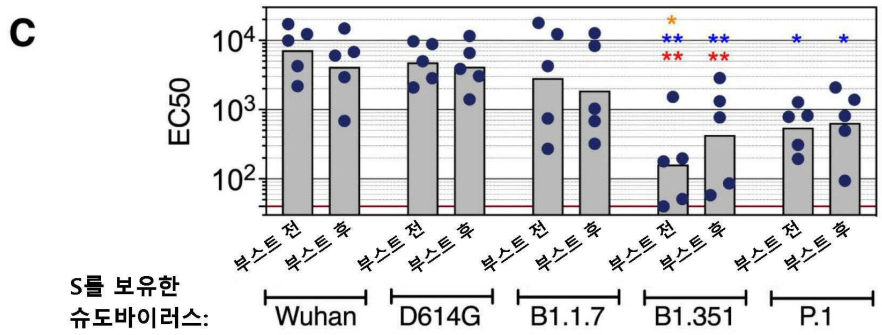
도 24G: WPREm - 서열번호 98

```
aattcccgataatcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggtattcttaactatgttgctccttttacgc
tatgtggatacgctgctttaatgccttt gtatcatgctattgcttcccgtatggctttcattttctcctccttgtataaa
tcctggttgctgtctctttatgaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcactgtgtttgctgacgc
aacccccactggttggggcattgccaccacctgtcagctcctttccgggactttcgctttcccctccctattgccacgg
cggaactcatcgccgcctgccttgcccgctgctggacaggggctcggctgttgggcactgacaattccgtggtgttgtcg
gggaagctgacgtcctttcc gcg gctgctcgcctgtgttgccacctggattctgcgcgggacgtccttctgctacgtccc
ttcggccctcaatccagcggaccttccttcccgcggcctgctgccggctctgcggcctcttccgcgtcttcgccttcgcc
ctcagacgagtcggatctccctttgggccgcctccccgcatcggg
```

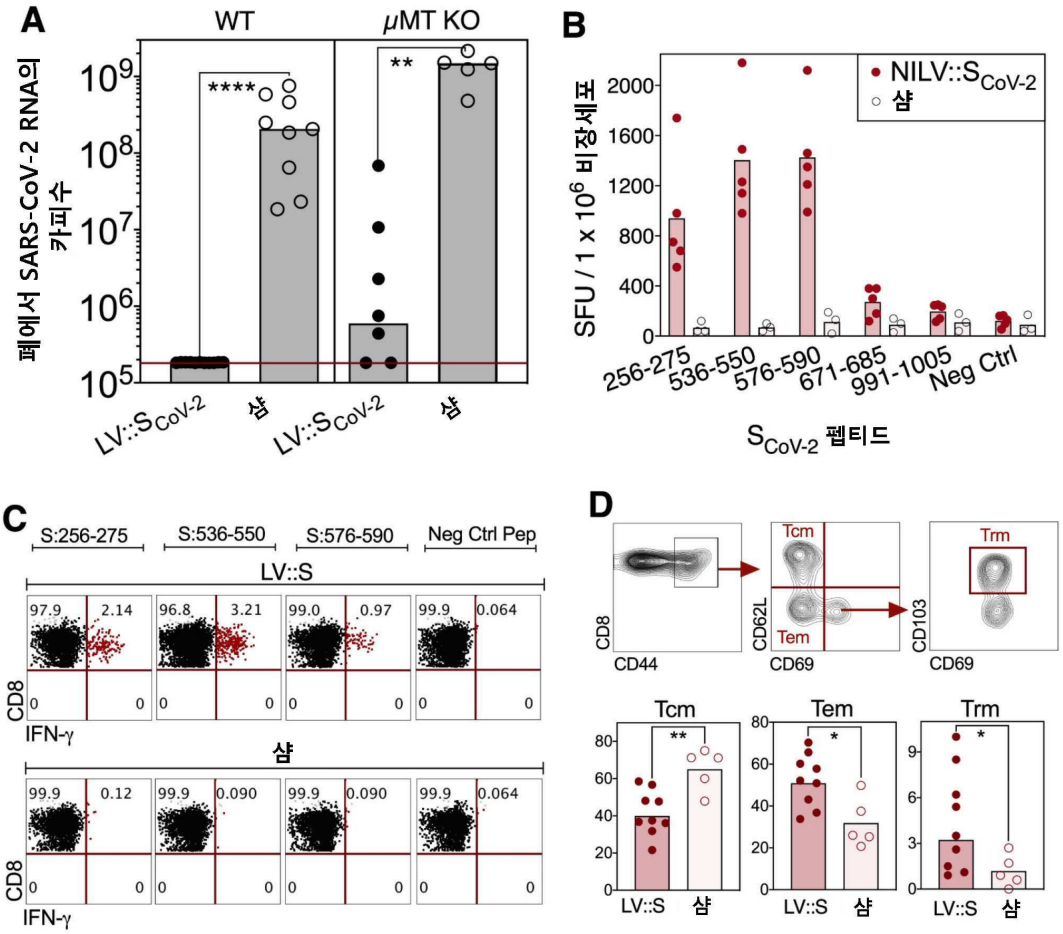
도면25



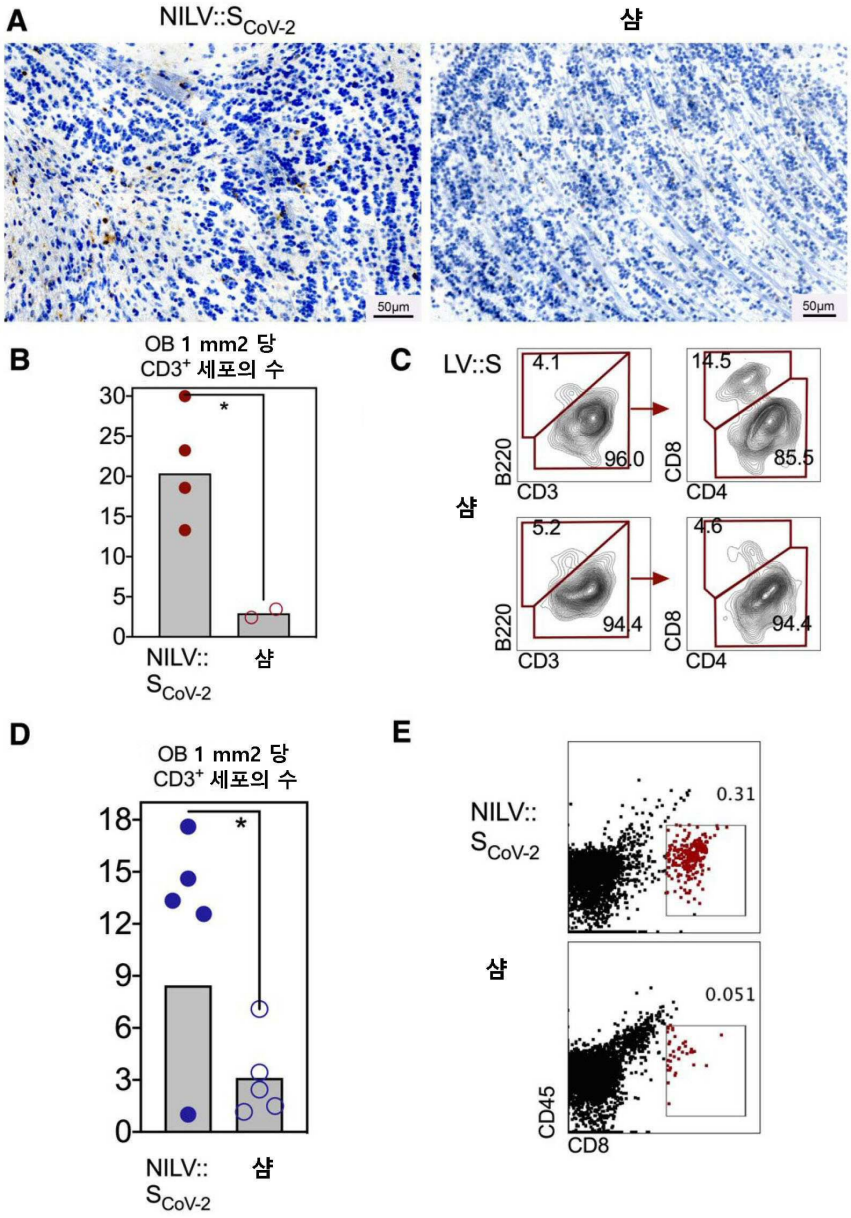




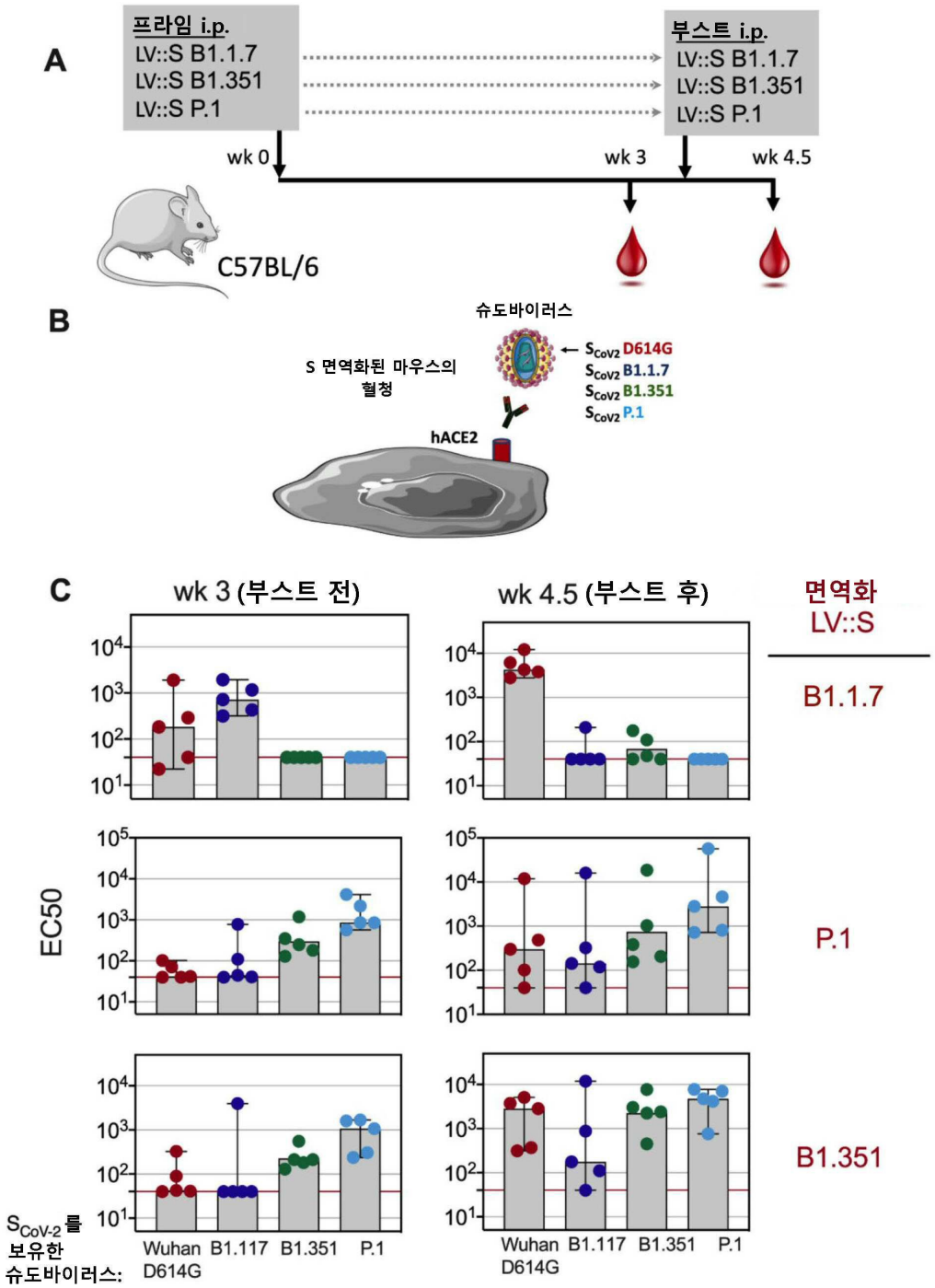
도면26


A
WT
μMT KO
폐에서 SARS-CoV-2 RNA의 카피수
****
**
LV::SCoV-2
샴
B
NILV::SCoV-2
샴
SFU / 1 x 10^6 비장세포
256-275
536-550
576-590
671-685
991-1005
Neg Ctrl
SCoV-2 펩티드
C
S:256-275
S:536-550
S:576-590
Neg Ctrl Pep
LV::S
샴
CD8
IFN-γ
D
CD8
CD44
CD62L
CD69
CD103
Tcm
Tem
Trm

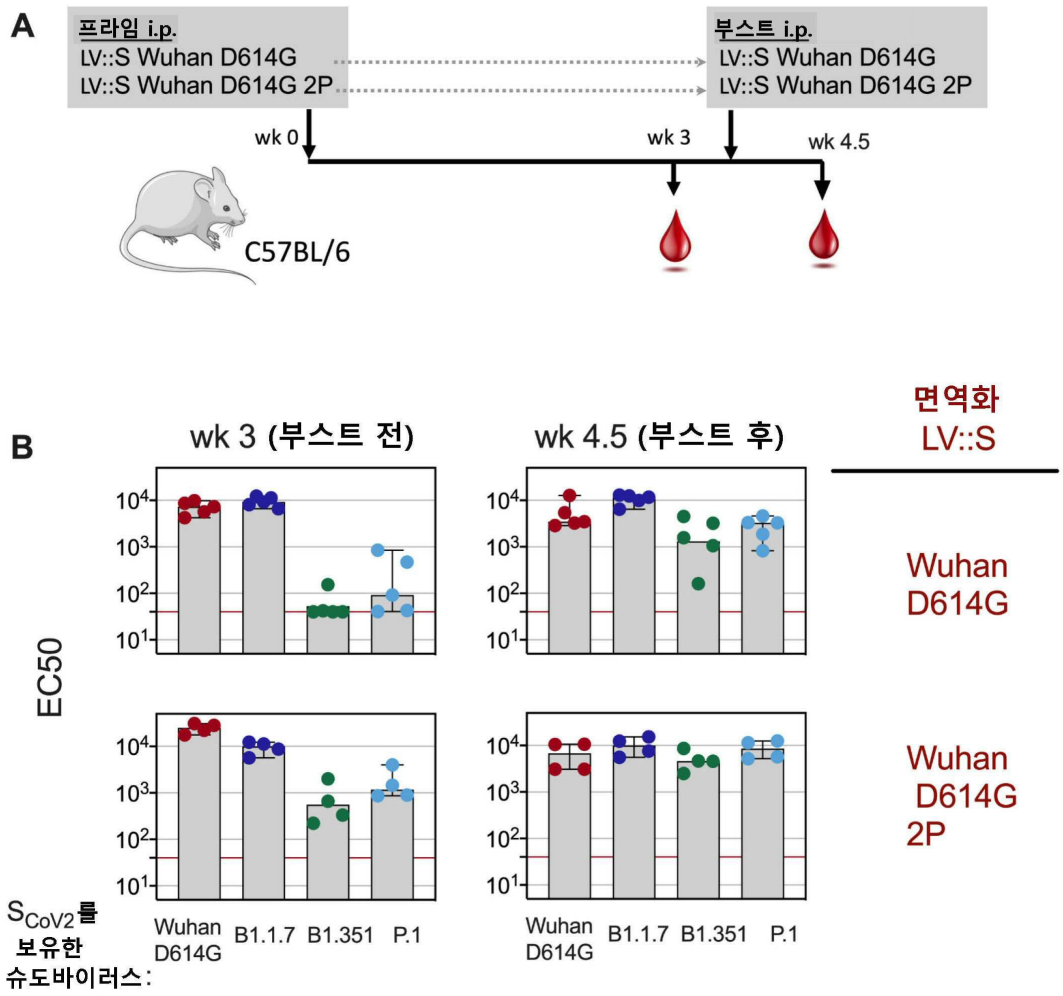
도면27


A
NILV::S CoV-2
샴
50μm
50μm
B
OB 1 mm2 당
CD3+ 세포의 수
30
25
20
15
10
5
0
*
NILV::
S CoV-2
샴
C
LV::S
4.1
96.0
B220
CD3
14.5
85.5
CD8
CD4
샴
5.2
94.4
4.6
94.4
D
OB 1 mm2 당
CD3+ 세포의 수
18
15
12
9
6
3
0
*
NILV::
S CoV-2
샴
E
NILV::
S CoV-2
0.31
샴
0.051
CD45
CD8

도면28


A
프라임 i.p.
LV::S B1.1.7
LV::S B1.351
LV::S P.1
부스트 i.p.
LV::S B1.1.7
LV::S B1.351
LV::S P.1
wk 0
wk 3
wk 4.5
C57BL/6
B
슈도바이러스
S 면역화된 마우스의 혈청
hACE2
SCoV2 D614G
SCoV2 B1.1.7
SCoV2 B1.351
SCoV2 P.1
C
wk 3 (부스트 전)
wk 4.5 (부스트 후)
면역화 LV::S
B1.1.7
P.1
B1.351
EC50
SCoV-2 를 보유한 슈도바이러스:
Wuhan D614G
B1.117
B1.351
P.1

도면29


A
프라임 i.p.
LV::S Wuhan D614G
LV::S Wuhan D614G 2P
부스트 i.p.
LV::S Wuhan D614G
LV::S Wuhan D614G 2P
wk 0
wk 3
wk 4.5
C57BL/6
B
wk 3 (부스트 전)
wk 4.5 (부스트 후)
면역화
LV::S
Wuhan
D614G
Wuhan
D614G
2P
EC50
Wuhan D614G
B1.1.7
B1.351
P.1
SCoV2를 보유한 슈도바이러스:

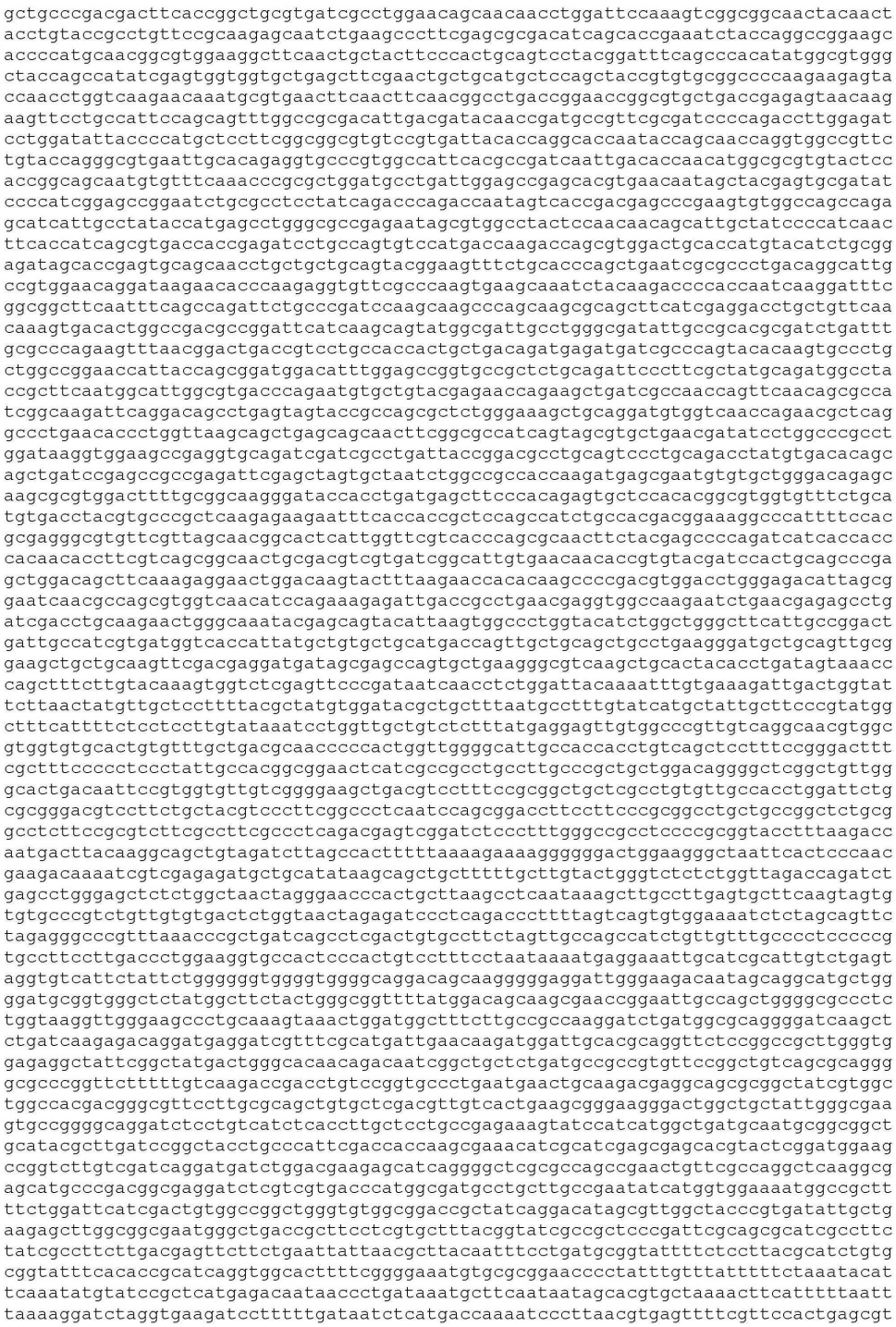
도면30aa

pFlap-ieCMV-S-B117-WPREm

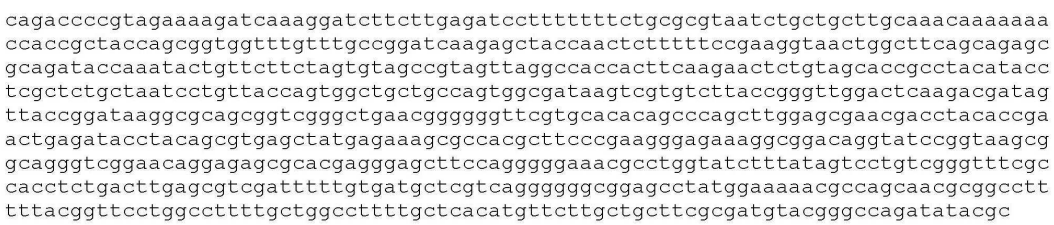
도 30A: pFlap-ieCMV-S-B117-WPREm의 완전한 뉴클레오티드 서열(10077pb) (서열번호 106)

ggcgttgggagcttttgcaaaagcctaggcctccaaaaaagcctcctcactacttctggaatagctcagaggcagaggc
ggcctcggcctctgcataaataaaaaaaattagtcagccatggggcggagaatgggcggaactgggcggagttaggggcg
ggatgggcggagttaggggcgggactatggttgctgactaattgagatgcccgacattgattattgactagttggaaggg
ctaattcactcccaaagaagacaagatatccttgatctgtggatctaccacacacaaggctacttccctgattagcagaa
ctacacaccagggccaggggtcagatatccactgacctttggatggtgctacaagctagtaccagttgagccagataagg
tagaagaggccaataaaggagagaacaccagcttgttacaccctgtgagcctgcatgggatggatgacccggagagagaa
gtgttagagtggaggtttgacagccgcctagcatttcatcacgtggcccgagagctgcatccggagtacttcaagaactg
ctgatatcgagcttgctacaagggactttccgctggggactttccagggaggcgtggcctgggcgggactggggagtggc
gagccctcagatcctgcatataagcagctgctttttgcctgtactgggtctctctggttagaccagatctgagcctggga
gctctctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgtgcccgtc
tgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctctagcagtggcgcccgaaca
gggacttgaaagcgaaagggaaaccagaggagctctctcgacgcaggactcggcttgctgaagcgcgcacggcaagaggc
gaggggcggcgactggtgagtacgccaaaaattttgactagcggaggctagaaggagagagatgggtgcgagagcgtcag
tattaagcgggggagaattagatcgcgatgggaaaaaattcggttaaggccaggggggaaagaaaaatataaattaaaac
atatagtatgggcaagcagggagctagaacgattcgcagttaatcctggcctgttagaaacatcagaaggctgtagacaa
atactgggacagctacaaccatcccttcagacaggatcagaagaacttagatcattatataatacagtagcaaccctcta
ttgtgtgcatcaaaggatagagataaaagacaccaaggaagctttagacaagatagaggaagagcaaaacaaaagtaaga
ccaccgcacagcaagcggccgctgatcttcagacctggaggaggagatatgagggacaattggagaagtgaattatataa
atataaagtagtaaaaattgaaccattaggagtagcacccaccaaggcaaagagaagagtggtgcagagagaaaaaagag
cagtgggaataggagctttgttccttgggttcttgggagcagcaggaagcactatgggcgcagcgtcaatgacgctgacg
gtacaggccagacaattattgtctggtatagtgcagcagcagaacaatttgctgagggctattgaggcgcaacagcatct
gttgcaactcacagtctggggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctgtggaaagatacctaaaggatcaacagc
tcctggggatttggggttgctctggaaaactcatttgcaccactgctgtgccttggaatgctagttggagtaataaatct
ctggaacagatttggaatcacacgacctggatggagtgggacagagaaattaacaattacacaagcttaatacactcctt
aattgaagaatcgcaaaaccagcaagaaaagaatgaacaagaattattggaattagataaatgggcaagtttgtggaatt
ggtttaacataacaaattggctgtggtatataaaattattcataatgatagtaggaggcttggtaggtttaagaatagtt
tttgctgtactttctatagtgaatagagttaggcagggatattcaccattatcgtttcagacccacctcccaaccccgag
gggacccgacaggcccgaaggaatagaagaagaaggtggagagagagacagagacagatccattcgattagtgaacggat
ctcgacggtatcgccgaattcacaaatggcagtattcatccacaattttaaaagaaaaggggggattgggggtacagtg
cagggaaagaatagtagacataatagcaacagacatacaaactaaagaattacaaaaacaaattacaaaaattcaaaat
tttcgggtttattacagggacagcagagatccactttggctgatacgcgtggagttccgcgttacataacttacggtaaa
tggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgcca
agtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggat
agcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgg
gactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataag
cagagcttcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgcgatcggatccacaagtttgtaca
aaaaagcaggctgccaccatgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagtgcgtgaacctgaccacacg
aacacagctgccaccagcctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaaggtgttccgcagcagcgtgc
tgcatagcacccaggatctgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccatctccggcaccaatggcacc
aagcgcttcgataatcccgtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagcaccgagaagtccaatatcatccgcgg
ctggatcttcggcaccacactggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaacaacgccaccaacgtggtcatcaaag
tgtgcgagttccagttctgcaacgacccctcctgggcgtctaccacaagaacaacaagagctggatggaaagcgagttc
cgcgtgtacagcagcgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccattcctgatggacctggaaggcaagcaggg
caacttcaagaacctgcgcgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaaaatctacagcaagcacaccccaatca
acctcgtgcgcgatctgccacagggattcagtgctctggaacccctggtggatctgcccatcggcatcaacattacccgc
tttcagacactgctggccctgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggatggacagctggtgccgccgc
ttactacgttggatatctgcagccacgcacctttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacgccgtggatt
gtgctctcgatcccctgagcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaagggcatctaccagaccagcaat
ttccgcgtgcagcccaccgagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgccccttcggcgaggtgttcaatgc
cacacgctttgcctccgtgtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgactactccgtgctgtacaata
gcgccagcttcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaatgtgtacgcc
gacagcttcgtgatccgcggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaagatcgccgactacaattacaa

도면30ab



도면30ac



도면30b

도 30B: Spike SARS-Cov2 B.1.1.7 유전자의 뉴클레오티드 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 107)

S-B117 (3813pb)

```
atgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagtgcgtgaacctgaccacacgaacacagctgccaccagc
ctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaaggtgttccgcagcagcgtgctgcatagcacccaggatc
tgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccatctccggcaccaatggcaccaagcgcttcgataatccc
gtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagcaccgagaagtccaatatcatccgcggctggatcttcggcaccac
actggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaacaacgccaccaacgtggtcatcaaagtgtgcgagttccagttct
gcaacgacccccttcctgggcgtctaccacaagaacaacaagagctggatggaaagcgagttccgcgtgtacagcagcgcc
aacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccattcctgatggacctggaaggcaagcagggcaacttcaagaacctgcg
cgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaaaatctacagcaagcacaccccaatcaacctcgtgcgcgatctgc
cacagggattcagtgctctggaacccctggtggatctgcccatcggcatcaacattacccgctttcagacactgctggcc
ctgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggatggacagctggtgccgccgcttactacgttggatatct
gcagccacgcacctttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacgccgtggattgtgctctcgatcccctga
gcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaagggcatctaccagaccagcaatttccgcgtgcagcccacc
gagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgccccttcggcgaggtgttcaatgccacacgctttgcctccgt
gtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgactactccgtgctgtacaatagcgccagcttcagcacct
tcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaatgtgtacgccgacagcttcgtgatccgc
ggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaagatcgccgactacaattacaagctgcccgacgacttcac
cggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggattccaaagtcggcggcaactacaactacctgtaccgcctgttcc
gcaagagcaatctgaagcccttcgagcgcgacatcagcaccgaaatctaccaggccggaagcaccccatgcaacggcgtg
gaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggatttcagcccacatatggcgtgggctaccagccatatcgagt
ggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgctccagctaccgtgtgcggccccaagaagagtaccaacctggtcaagaaca
aatgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggaaccggcgtgctgaccgagagtaacaagaagttcctgccattccag
cagtttggccgcgacattgacgatacaaccgatgccgttcgcgatccccagaccttggagatcctggatattaccccatg
ctccttcggcggcgtgtccgtgattacaccaggcaccaataccagcaaccaggtggccgttctgtaccagggcgtgaatt
gcacagaggtgcccgtggccattcacgccgatcaattgacaccaacatggcgcgtgtactccaccggcagcaatgtgttt
caaacccgcgctggatgcctgattggagccgagcacgtgaacaatagctacgagtgcgatatccccatcggagccggaat
ctgcgcctcctatcagacccagaccaatagtcaccgacgagcccgaagtgtggccagccagagcatcattgcctatacca
tgagcctgggcgccgagaatagcgtggcctactccaacaacagcattgctatccccatcaacttcaccatcagcgtgacc
accgagatcctgccagtgtccatgaccaagaccagcgtggactgcaccatgtacatctgcggagatagcaccgagtgcag
caacctgctgctgcagtacggaagtttctgcacccagctgaatcgcgccctgacaggcattgccgtggaacaggataaga
acacccaagaggtgttcgcccaagtgaagcaaatctacaagacccccaccaatcaaggatttcggcggcttcaatttcagc
cagattctgcccgatccaagcaagcccagcaagcgcagcttcatcgaggacctgctgttcaacaaagtgacactggccga
cgccggattcatcaagcagtatggcgattgcctgggcgatattgccgcacgcgatctgatttgcgcccagaagtttaacg
gactgaccgtcctgccaccactgctgacagatgagatgatcgcccagtacacaagtgccctgctggccggaaccattacc
agcggatggacatttggagccggtgccgctctgcagattcccttcgctatgcagatggcctaccgcttcaatggcattgg
cgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaaccagttcaacagcgccatcggcaagattcaggaca
gcctgagtagtaccgccagcgctctgggaaagctgcaggatgtggtcaaccagaacgctcaggccctgaacaccctggtt
aagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagtagcgtgctgaacgatatcctggcccgcctggataaggtggaagccga
ggtgcagatcgatcgcctgattaccggacgcctgcagtccctgcagacctatgtgacacagcagctgatccgagccgccg
agattcgagctagtgctaatctggccgccaccaagatgagcgaatgtgtgctgggacagagcaagcgcgtggacttttgc
ggcaagggataccacctgatgagcttcccacagagtgctccacacggcgtggtgtttctgcatgtgacctacgtgcccgc
tcaagagaagaatttcaccaccgctccagccatctgccacgacggaaaggcccattttccacgcgagggcgtgttcgtta
gcaacggcactcattggttcgtcacccagcgcaacttctacgagccccagatcatcaccacccacaacaccttcgtcagc
ggcaactgcgacgtcgtgatcggcattgtgaacaacaccgtgtacgatccactgcagcccgagctggacagcttcaaaga
ggaactggacaagtactttaagaaccacacaagccccgacgtggacctgggagacattagcggaatcaacgccagcgtgg
tcaacatccagaaagagattgaccgcctgaacgaggtggccaagaatctgaacgagagcctgatcgacctgcaagaactg
ggcaaatacgagcagtacattaagtggccctggtacatctggctgggcttcattgccggactgattgccatcgtgatggt
caccattatgctgtgctgcatgaccagttgctgcagctgcctgaagggatgctgcagttgcggaagctgctgcaagttcg
acgaggatgatagcgagccagtgctgaagggcgtcaagctgcactacacctga
```

도면30c

도 30C: Spike SARS-Cov2 B.1.1.7 유전자의 아미노산 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 108)

S-B117 (1270aa)

```
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAISGTNGTKRFDNP
VLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYHKNNKSWMESEFRVYSSA
NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLA
LHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT
ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIR
GDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGV
EGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ
QFGRDIDDTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVF
QTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSHRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPINFTISVT
TEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFS
QILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT
SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLV
KQLSSNFGAISSVLNDILARLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC
GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTHNTFVS
GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL
GKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
```

도면31aa

pFlap-ieCMV-S-B351-WPREm

도 31A: pFlap-ieCMV-S-B351-WPREm의 완전한 뉴클레오티드 서열(10077pb)(서열번호 109)

ggcgttgggagctttttgcaaaagcctaggcctccaaaaaagcctcctcactacttctggaatagctcagaggcagaggc
ggcctcggcctctgcataaataaaaaaaattagtcagccatggggcggagaatgggcggaactgggcggagttaggggcg
ggatgggcggagttaggggcgggactatggttgctgactaattgagatgcccgacattgattattgactagttggaaggg
ctaattcactcccaaagaagacaagatatccttgatctgtggatctaccacacacaaggctacttccctgattagcagaa
ctacacaccagggccaggggtcagatatccactgacctttggatggtgctacaagctagtaccagttgagccagataagg
tagaagaggccaataaaggagagaacaccagcttgttacaccctgtgagcctgcatgggatggatgacccggagagagaa
gtgttagagtggaggtttgacagccgcctagcatttcatcacgtggcccgagagctgcatccggagtacttcaagaactg
ctgatatcgagcttgctacaagggactttccgctggggactttccagggaggcgtggcctgggcgggactggggagtggc
gagccctcagatcctgcatataagcagctgctttttgcctgtactgggtctctctggttagaccagatctgagcctggga
gctctctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgtgcccgtc
tgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctctagcagtggcgcccgaaca
gggacttgaaagcgaaagggaaaccagaggagctctctcgacgcaggactcggcttgctgaagcgcgcacggcaagaggc
gaggggcggcgactggtgagtacgccaaaaattttgactagcggaggctagaaggagagagatgggtgcgagagcgtcag
tattaagcgggggagaattagatcgcgatgggaaaaaattcggttaaggccaggggaaagaaaaatataaattaaaac
atatagtatgggcaagcagggagctagaacgattcgcagttaatcctggcctgttagaaacatcagaaggctgtagacaa
atactgggacagctacaaccatcccttcagacaggatcagaagaacttagatcattatataatacagtagcaaccctcta
ttgtgtgcatcaaaggatagagataaaagacaccaaggaagctttagacaagatagaggaagagcaaaacaaaagtaaga
ccaccgcacagcaagcggccgctgatcttcagacctggaggaggagatatgagggacaattggagaagtgaattatataa
atataaagtagtaaaaattgaaccattaggagtagcacccaccaaggcaaagagaagagtggtgcagagagaaaaaagag
cagtgggaataggagctttgttccttgggttcttgggagcagcaggaagcactatgggcgcagcgtcaatgacgctgacg
gtacaggccagacaattattgtctggtatagtgcagcagcagaacaatttgctgagggctattgaggcgcaacagcatct
gttgcaactcacagtctggggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctgtggaaagatacctaaaggatcaacagc
tcctggggatttggggttgctctggaaaactcatttgcaccactgctgtgccttggaatgctagttggagtaataaatct
ctggaacagatttggaatcacacgacctggatggagtgggacagagaaattaacaattacacaagcttaatacactcctt
aattgaagaatcgcaaaaccagcaagaaaagaatgaacaagaattattggaattagataaatgggcaagtttgtggaatt
ggtttaacataacaaattggctgtggtatataaaattattcataatgatagtaggaggcttggtaggtttaagaatagtt
tttgctgtactttctatagtgaatagagttaggcagggatattcaccattatcgtttcagacccacctcccaaccccgag
gggacccgacaggcccgaaggaatagaagaagaaggtggagagagagacagagacagatccattcgattagtgaacggat
ctcgacggtatcgccgaattcacaaatggcagtattcatccacaattttaaaagaaaaggggggattgggggtacagtg
caggggaaagaatagtagacataatagcaacagacatacaaactaaagaattacaaaaacaaattacaaaaattcaaaat
tttcgggtttattacagggacagcagagatccactttggctgatacgcgtggagttccgcgttacataacttacggtaaa
tggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgcca
agtacgcccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggat
agcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgg
gactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataag
cagagcttcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgcgatcggatccacaagtttgtaca
aaaaagcaggctgccaccatgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagtgcgtgaacttcaccacacg
aacacagctgccaccagcctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaaggtgttccgcagcagcgtgc
tgcatagcacccaggatctgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgtccggcaccaat
ggcaccaagcgcttcgctaatcccgtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagcaccgagaagtccaatatcat
ccgcggctggatcttcggcaccacactggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaacaacgccaccaacgtggtca
tcaaagtgtgcgagttccagttctgcaacgacccctcctgggcgtctactaccacaagaacacaagagctggatggaa
agcgagttccgcgtgtacagcagcgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccattcctgatggacctggaagg
caagcagggcaacttcaagaacctgcgcgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaaaatctacagcaagcaca
ccccaatcaacctcgtgcgcggcctgccacagggattcagtgctctggaaccccctggtggatctgcccatcggcatcaac
attacccgctttcagacactgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggatggacagctggtgccgccgc
ttactacgttggatatctgcagccacgcacctttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacgccgtggatt
gtgctctcgatcccctgagcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaagggcatctaccagaccagcaat
ttccgcgtgcagcccaccgagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgccccttcggcgaggtgttcaatgc
cacacgctttgcctccgtgtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgactactccgtgctgtacaata
gcgccagcttcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaatgtgtacgcc
gacagcttcgtgatccgcggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaacatcgccgactacaattacaa

도면31ab

gctgcccgacgacttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggattccaaagtcggcggcaactacaact
acctgtaccgcctgttccgcaagagcaatctgaagcccttcgagcgcgacatcagcaccgaaatctaccaggccggaagc
accccatgcaacggcgtgaaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggatttcagcccacatatggcgtggg
ctaccagccatatcgagtggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgctccagctaccgtgtgcggccccaagaagagta
ccaacctggtcaagaacaaatgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggaaccggcgtgctgaccgagagtaacaag
aagttcctgccattccagcagtttggccgcgacattgccgatacaaccgatgccgttcgcgatccccagaccttggagat
cctggatattaccccatgctccttcggcggcgtgtccgtgattacaccaggcaccaataccagcaaccaggtggccgttc
tgtaccagggcgtgaattgcacagaggtgcccgtggccattcacgccgatcaattgacaccaacatggcgcgtgtactcc
accggcagcaatgtgtttcaaacccgcgctggatgcctgattggagccgagcacgtgaacaatagctacgagtgcgatat
ccccatcggagccggaatctgcgcctcctatcagacccagaccaatagtccacgacgagcccgaagtgtggccagccaga
gcatcattgcctataccatgagcctgggcgtggagaatagcgtggcctactccaacaacagcattgctatccccaccaac
ttcaccatcagcgtgaccaccgagatcctgccagtgtccatgaccaagaccagcgtggactgcaccatgtacatctgcgg
agatagcaccgagtgcagcaacctgctgctgcagtacggaagtttctgcacccagctgaatcgcgccctgacaggcattg
ccgtggaacaggataagaacacccaagaggtgttcgcccaagtgaagcaaatctacaagacccccaccaatcaaggatttc
ggcggcttcaatttcagccagattctgcccgatccaagcaagcccagcaagcgcagcttcatcgaggacctgctgttcaa
caaagtgacactggccgacgccggattcatcaagcagtatggcgattgcctgggcgatattgccgcacgcgatctgattt
gcgcccagaagtttaacggactgaccgtcctgccaccactgctgacagatgagatgatcgcccagtacacaagtgccctg
ctggccggaaccattaccagcggatggacatttggagccggtgccgctctgcagattcccttcgctatgcagatggccta
ccgcttcaatggcattggcgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaaccagttcaacagcgcca
tcggcaagattcaggacagcctgagtagtaccgccagcgctctgggaaagctgcaggatgtggtcaaccagaacgctcag
gccctgaacaccctggttaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagtagcgtgctgaacgatatcctgagccgcct
ggataaggtggaagccgaggtgcagatcgatcgcctgattaccggacgcctgcagtccctgcagacctatgtgacacagc
agctgatccgagccgccgagattcgagctagtgctaatctggccgccaccaagatgagcgaatgtgtgctgggacagagc
aagcgcgtggacttttgcggcaagggataccacctgatgagcttcccacagagtgctccacacggcgtggtgtttctgca
tgtgacctacgtgcccgctcaagagaaggaatttcaccaccgctccagccatctgccacgacggaaaggcccatttccac
gcgagggcgtgttcgttagcaacggcactcattggttcgtcacccagcgcaacttctacgagccccagatcatcaccacc
gacaacaccttcgtcagcggcaactgcgacgtcgtgatcggcattgtgaacaacaccgtgtacgatccactgcagcccga
gctggacagcttcaaagaggaactggacaagtactttaagaaccacacaagccccgacgtggacctgggagacattagcg
gaatcaacgccagcgtggtcaacatccagaaagagattgaccgcctgaacgaggtggccaagaatctgaacgagagcctg
atcgacctgcaagaactgggcaaatacgagcagtacattaagtggccctggtacatctggctgggcttcattgccggact
gattgccatcgtgatggtcaccattatgctgtgctgcatgaccagttgctgcagctgcctgaagggatgctgcagttgcg
gaagctgctgcaagttcgacgaggatgatagcgagccagtgctgaagggcgtcaagctgcactacacctgatagtaaacc
cagctttcttgtacaaagtggtctcgagttcccgataatcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggtat
tcttaactatgttgctccttttacgctatgtggatacgctgctttaatgcctttgtatcatgctattgcttcccgtatgg
ctttcattttctcctccttgtataaatcctggttgctgtctctttatgaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtggc
gtggtgtgcactgtgtttgctgacgcaacccccactggttggggcattgccaccacctgtcagctcctttccgggacttt
cgctttcccctccctattgccacggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgctgctggacaggggctcggctgttgg
gcactgacaattccgtggtgttgtcggggaagctgacgtcctttccgcggctgctcgcctgtgttgccacctggattctg
cgcgggacgtccttctgctacgtcccttcggccctcaatccagcggaccttccttcccgcggcctgctgccggctctgcg
gcctcttccgcgtcttcgccttcgccctcagacgagtcggatctcccttgggccgcctccccgcggtaccttaagacc
aatgacttacaaggcagctgtagatcttagccacttttaaaagaaaaggggggactggaagggctaattcactcccaac
gaagacaaaatcgtcgagagatgctgcatataagcagctgctttttgcttgtactgggtctctctggttagaccagatct
gagcctgggagctctctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtg
tgtgcccgtctgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctctagcagttc
tagagggcccgtttaaacccgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccg
tgccttccttgaccctggaagggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagt
aggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctgg
ggatgcggtgggctctatggcttctactgggcggttttatggacagcaagcgaaccggaattgccagctggggcgccctc
tggtaaggttgggaagccctgcaaagtaaactggatggctttcttgccgccaaggatctgatggcgcaggggatcaagct
ctgatcaagagacaggatgaggatcgtttcgcatgattgaacaagatggattgcacgcaggttctccggccgcttgggtg
gagaggctattcggctatgactgggcacaacagacaatcggctgctctgatgccgccgtgttccggctgtcagcgcaggg
gcgcccggttctttttgtcaagaccgacctgtccggtgccctgaatgaactgcaagacgaggcagcgcggctatcgtggc
tggccacgacgggcgttccttgcgcagctgtgctcgacgttgtcactgaagcgggaagggactggctgctattgggcgaa
gtgccggggcaggatctcctgtcatctcaccttgctcctgccgagaaagtatccatcatggctgatgcaatgcggcggct
gcatacgcttgatccggctacctgcccattcgaccaccaagcgaaacatcgcatcgagcgagcacgtactcggatggaag
ccggtcttgtcgatcaggatgatctggacgaagagcatcaggggctcgcgccagccgaactgttcgccaggctcaaggcg
agcatgcccgacggcgaggatctcgtcgtgacccatggcgatgcctgcttgccgaatatcatggtggaaaatggccgctt
ttctggattcatcgactgtggccggctgggtgtggcggaccgctatcaggacatagcgttggctacccgtgatattgctg
aagagcttggcggcgaatgggctgaccgcttcctcgtgctttacggtatcgccgctcccgattcgcagcgcatcgccttc
tatcgccttcttgacgagttcttctgaattattaacgcttacaatttcctgatgcggtattttctccttacgcatctgtg
cggtatttcacaccgcatcaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttgtttatttttctaaatacat
tcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgcttcaataatagcacgtgctaaaacttcatttttaatt
taaaaggatctaggtgaagatccttttgataatctcatgaccaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgt

도면31ac

cagaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatcctttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaaacaaaaaaa
ccaccgctaccagcggtggtttgtttgccggatcaagagctaccaactctttttccgaaggtaactggcttcagcagagc
gcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacc
tcgctctgctaatcctgttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggactcaagacgatag
ttaccggataaggcgcagcggtcgggctgaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccga
actgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaagggagaaaggcggacaggtatccggtaagcg
gcagggtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggtatctttatagtcctgtcgggtttcgc
cacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggcggagcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctt
ttacggttcctggccttttgctggccttttgctcacatgttcttgctgcttcgcgatgtacgggccagatatacgc

도면31b

도 31B: Spike SARS-Cov2 B.351 유전자의 뉴클레오티드 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 110)

S-B351 (3813pb)

atgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagtgcgtgaacttcaccacacgaacacagctgccaccagc
ctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaaggtgttccgcagcagcgtgctgcatagcacccaggatc
tgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgtccggcaccaatggcaccaagcgcttcgct
aatcccgtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagcaccgagaagtccaatatcatccgcggctggatcttcgg
caccacactggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaacaacgccaccaacgtggtcatcaaagtgtgcgagttcc
agttctgcaacgacccccttcctgggcgtctactaccacaagaacaacaagagctggatggaaagcgagttccgcgtgtac
agcagcgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccattcctgatggacctggaaggcaagcagggcaacttcaa
gaacctgcgcgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaaaatctacagcaagcacaccccaatcaacctcgtgc
gcggcctgccacagggattcagtgctctggaacccctggtggatctgcccatcggcatcaacattacccgctttcagaca
ctgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggatggacagctggtgccgccgcttactacgttggatatct
gcagccacgcacctttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacgccgtggattgtgctctcgatcccctga
gcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaagggcatctaccagaccagcaatttccgcgtgcagcccacc
gagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgccccttcggcgaggtgttcaatgccacacgctttgcctccgt
gtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgactactccgtgctgtacaatagcgccagcttcagcacct
tcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaatgtgtacgccgacagcttcgtgatccgc
ggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaacatcgccgactacaattacaagctgcccgacgacttcac
cggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggattccaaagtcggcggcaactacaactacctgtaccgcctgttcc
gcaagagcaatctgaagcccttcgagcgcgacatcagcaccgaaatctaccaggccggaagcaccccatgcaacggcgtg
aaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggatttcagcccacatatggcgtgggctaccagccatatcgagt
ggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgctccagctaccgtgtgcggccccaagaagagtaccaacctggtcaagaaca
aatgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggaaccggcgtgctgaccgagagtaacaagaagttcctgccattccag
cagtttggccgcgacattgccgatacaaccgatgccgttcgcgatccccagaccttggagatcctggatattaccccatg
ctccttcggcggcgtgtccgtgattacaccaggcaccaataccagcaaccaggtggccgttctgtaccagggcgtgaatt
gcacagaggtgcccgtggccattcacgccgatcaattgacaccaacatggcgcgtgtactccaccggcagcaatgtgttt
caaacccgcgctggatgcctgattggagccgagcacgtgaacaatagctacgagtgcgatatccccatcggagccggaat
ctgcgcctcctatcagacccagaccaatagtccacgacgagcccgaagtgtggccagccagagcatcattgcctatacca
tgagcctgggcgtggagaatagcgtggcctactccaacaacagcattgctatccccaccaacttcaccatcagcgtgacc
accgagatcctgccagtgtccatgaccaagaccagcgtggactgcaccatgtacatctgcggagatagcaccgagtgcag
caacctgctgctgcagtacggaagtttctgcacccagctgaatcgcgccctgacaggcattgccgtggaacaggataaga
acacccaagaggtgttcgcccaagtgaagcaaatctacaagaccccaccaatcaaggatttcggcggcttcaatttcagc
cagattctgcccgatccaagcaagcccagcaagcgcagcttcatcgaggacctgctgttcaacaaagtgacactggccga
cgccggattcatcaagcagtatggcgattgcctgggcgatattgccgcacgcgatctgatttgcgcccagaagtttaacg
gactgaccgtcctgccaccactgctgacagatgagatgatcgcccagtacacaagtgccctgctggccggaaccattacc
agcggatggacatttggagccggtgccgctctgcagattcccttcgctatgcagatggcctaccgcttcaatggcattgg
cgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaaccagttcaacagcgccatcggcaagattcaggaca
gcctgagtagtaccgccagcgctctgggaaagctgcaggatgtggtcaaccagaacgctcaggccctgaacaccctggtt
aagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagtagcgtgctgaacgatatcctgagccgcctggataaggtggaagccga
ggtgcagatcgatcgcctgattaccggacgcctgcagtccctgcagacctatgtgacacagcagctgatccgagccgccg
agattcgagctagtgctaatctggccgccaccaagatgagcgaatgtgtgctgggacagagcaagcgcgtggacttttgc
ggcaagggataccacctgatgagcttcccacagagtgctccacacggcgtggtgtttctgcatgtgacctacgtgcccgc
tcaagagaagaatttcaccaccgctccagccatctgccacgacggaaaggcccatttccacgcgagggcgtgttcgtta
gcaacggcactcattggttcgtcacccagcgcaacttctacgagccccagatcatcaccaccgacaacaccttcgtcagc
ggcaactgcgacgtcgtgatcggcattgtgaacaacaccgtgtacgatccactgcagcccgagctggacagcttcaaaga
ggaactggacaagtactttaagaaccacacaagccccgacgtggacctgggagacattagcggaatcaacgccagcgtgg
tcaacatccagaaagagattgaccgcctgaacgaggtggccaagaatctgaacgagagcctgatcgacctgcaagaactg
ggcaaatacgagcagtacattaagtggccctggtacatctggctgggcttcattgccggactgattgccatcgtgatggt
caccattatgctgtgctgcatgaccagttgctgcagctgcctgaagggatgctgcagttgcggaagctgctgcaagttcg
acgaggatgatagcgagccagtgctgaagggcgtcaagctgcactacacctga

도면31c

도 31C: Spike SARS-Cov2 B.351 유전자의 아미노산 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 111)

S-B351 (1270aa)

MFVFLVLLPLVSSQCVNFTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFA
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT
ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIR
GDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGV
KGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ
QFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVF
QTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGVENSVAYSNNSIAIPTNFTISVT
TEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFS
QILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT
SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLV
KQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC
GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVS
GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL
GKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

도면32aa

pFlap-ieCMV-S-B351-2P-WPREm

도 32A: pFlap-ieCMV-S-B351-2p-WPREm (10096pb) K986P-V987P = 2P의 완전한 뉴클레오티드 서열 (서열번호 112)

ggcgttgggagctttttgcaaaagcctaggcctccaaaaaagcctcctcactacttctggaatagctcagaggcagaggc
ggcctcggcctctgcataaataaaaaaaattagtcagccatggggcggagaatgggcggaactgggcggagttaggggcg
ggatgggcggagttaggggcgggactatggttgctgactaattgagatgcccgacattgattattgactagttggaaggg
ctaattcactcccaaagaagacaagatatccttgatctgtggatctaccacacacaaggctacttccctgattagcagaa
ctacacaccagggccaggggtcagatatccactgacctttggatggtgctacaagctagtaccagttgagccagataagg
tagaagaggccaataaaggagagaaccaccagcttgttacaccctgtgagcctgcatgggatggatgacccggagagagaa
gtgttagagtggaggtttgacagccgcctagcatttcatcacgtggcccgagagctgcatccggagtacttcaagaactg
ctgatatcgagcttgctacaagggactttccgctggggactttccagggaggcgtggcctgggcgggactggggagtggc
gagccctcagatcctgcatataagcagctgctttttgcctgtactgggtctctctggttagaccagatctgagcctggga
gctctctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgtgcccgtc
tgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctctagcagtggcgcccgaaca
gggacttgaaagcgaaagggaaaccagaggagctctctcgacgcaggactcggcttgctgaagcgcgcacggcaagaggc
gaggggcggcgactggtgagtacgccaaaaattttgactagcggaggctagaaggagagagatgggtgcgagagcgtcag
tattaagcgggggagaattagatcgcgatgggaaaaaattcggttaaggccaggggaaagaaaaaatataaattaaaac
atatagtatgggcaagcagggagctagaacgattcgcagttaatcctggcctgttagaaacatcagaaggctgtagacaa
atactgggacagctacaaccatcccttcagacaggatcagaagaacttagatcattatataatacagtagcaaccctcta
ttgtgtgcatcaaaggatagagataaaagacaccaaggaagctttagacaagatagaggaagagcaaaacaaaagtaaga
ccaccgcacagcaagcggccgctgatcttcagacctggaggaggagatatgagggacaattggagaagtgaattatataa
atataaagtagtaaaaattgaaccattaggagtagcacccaccaaggcaaagagaagagtggtgcagagagaaaaaagag
cagtgggaataggagctttgttccttgggttcttgggagcagcaggaagcactatgggcgcagcgtcaatgacgctgacg
gtacaggccagacaattattgtctggtatagtgcagcagcagaacaatttgctgagggctattgaggcgcaacagcatct
gttgcaactcacagtctggggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctgtggaaagatacctaaaggatcaacagc
tcctggggatttggggttgctctggaaaactcatttgcaccactgctgtgccttggaatgctagttggagtaataaatct
ctggaacagatttggaatcacacgacctggatggagtgggacagagaaattaacaattacacaagcttaatacactcctt
aattgaagaatcgcaaaaccagcaagaaaagaatgaacaagaattattggaattagataaatgggcaagtttgtggaatt
ggtttaacataacaaattggctgtggtatataaaattattcataatgatagtaggaggcttggtaggtttaagaatagtt
tttgctgtactttctatagtgaatagagttaggcagggatattcaccattatcgtttcagacccacctcccaaccccgag
gggacccgacaggcccgaaggaatagaagaagaaggtggagagagagacagagacagatccattcgattagtgaacggat
ctcgacggtatcgccgaattcacaaatggcagtattcatccacaattttaaaagaaaaggggggattgggggtacagtg
caggggaaagaatagtagacataatagcaacagacatacaaactaaagaattacaaaaacaaattacaaaaattcaaaat
tttcgggtttattacagggacagcagagatccactttggctgatacgcgtggagttccgcgttacataacttacggtaaa
tggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgcca
agtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggat
agcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgg
gactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataag
cagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgcgatc
ggatccacaagtttgtacaaaaaagcaggctgccaccatgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagt
gcgtgaacttcaccacacgaacacagctgccaccagcctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaag
gtgttccgcagcagcgtgctgcatagcacccaggatctgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccat
ccacgtgtccggcaccaatggcaccaagcgcttcgctaatcccgtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagca
ccgagaagtccaatatcatccgcggctggatcttcggcaccacactggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaac
aacgccaccaacgtggtcatcaaagtgtgcgagttccagttctgcaacgacccctcctgggcgtctactaccacaagaa
caacaagagctggatggaaagcgagttccgcgtgtacagcagcgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccat
tcctgatggacctggaaggcaagcagggcaacttcaagaacctgcgcgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttc
aaaatctacagcaagcacaccccaatcaacctcgtgcgcggcctgccacagggattcagtgctctggaacccctggtgga
tctgcccatcggcatcaacattacccgctttcagacactgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggat
ggacagctggtgccgccgcttactacgttggatatctgcagccacgcacctttctgctgaagtacaacgagaacggcacc
atcaccgacgccgtggattgtgctctcgatcccctgagcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaaggg
catctaccagaccagcaatttccgcgtgcagcccaccgagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgcccct
tcggcgaggtgttcaatgccacacgctttgcctccgtgtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgac
tactccgtgctgtacaatagcgccagcttcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtg
cttcaccaatgtgtacgccgacagcttcgtgatccgcggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaaca

도면32ab

tcgccgactacaattacaagctgcccgacgacttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggattccaaa
gtcggcggcaactacaactacctgtaccgcctgttccgcaagagcaatctgaagcccttcgagcgcgacatcagcaccga
aatctaccaggccggaagcaccccatgcaacggcgtgaaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggatttc
agcccacatatggcgtgggctaccagccatatcgagtggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgctccagctaccgtg
tgcggccccaagaagagtaccaacctggtcaagaacaaatgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggaaccggcgt
gctgaccgagagtaacaagaagttcctgccattccagcagtttggccgcgacattgccgatacaaccgatgccgttcgcg
atccccagaccttggagatcctggatattaccccatgctccttcggcggcgtgtccgtgattacaccaggcaccaatacc
agcaaccaggtggccgttctgtaccagggcgtgaattgcacagaggtgcccgtggccattcacgccgatcaattgacacc
aacatggcgcgtgtactccaccggcagcaatgtgtttcaaacccgcgctggatgcctgattggagccgagcacgtgaaca
atagctacgagtgcgatatccccatcggagccggaatctgcgcctcctatcagacccagaccaatagtccacgacgagcc
cgaagtgtggccagccagagcatcattgcctataccatgagcctgggcgtggagaatagcgtggcctactccaacaacag
cattgctatccccaccaacttcaccatcagcgtgaccaccgagatcctgccagtgtccatgaccaagaccagcgtggact
gcaccatgtacatctgcggagatagcaccgagtgcagcaacctgctgctgcagtacggaagtttctgcacccagctgaat
cgcgccctgacaggcattgccgtggaacaggataagaacacccaagaggtgttcgcccaagtgaagcaaatctacaagac
cccaccaatcaaggatttcggcggcttcaatttcagccagattctgcccgatccaagcaagcccagcaagcgcagcttca
tcgaggacctgctgttcaacaaagtgacactggccgacgccggattcatcaagcagtatggcgattgcctgggcgatatt
gccgcacgcgatctgatttgcgcccagaagtttaacggactgaccgtcctgccaccactgctgacagatgagatgatcgc
ccagtacacaagtgccctgctggccggaaccattaccagcggatggacatttggagccggtgccgctctgcagattccct
tcgctatgcagatggcctaccgcttcaatggcattggcgtgacccagaatgtgctgtacgagaacccagaagctgatcgcc
aaccagttcaacagcgccatcggcaagattcaggacagcctgagtagtaccgccagcgctctgggaaagctgcaggatgt
ggtcaaccagaacgctcaggccctgaacaccctggttaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagtagcgtgctga
acgatatcctgagccgcctggatccgccgaagccgaggtgcagatcgatcgcctgattaccggacgcctgcagtccctg
cagacctatgtgacacagcagctgatccgagccgccgagattcgagctagtgctaatctggccgccaccaagatgagcga
atgtgtgctgggacagagcaagcgcgtggacttttgcggcaagggataccacctgatgagcttcccacagagtgctccac
acggcgtggtgtttctgcatgtgacctacgtgcccgctcaagagaagaatttcaccaccgctccagccatctgccacgac
ggaaaggcccatttccacgcgagggcgtgttcgttagcaacggcactcattggttcgtcacccagcgcaacttctacga
gccccagatcatcaccaccgacaacaccttcgtcagcggcaactgcgacgtcgtgatcggcattgtgaacaacaccgtgt
acgatccactgcagcccgagctggacagcttcaaagaggaactggacaagtactttaagaaccacacaagccccgacgtg
gacctgggagacattagcggaatcaacgccagcgtggtcaacatccagaaagagattgaccgcctgaacgaggtggccaa
gaatctgaacgagagcctgatcgacctgcaagaactgggcaaatacgagcagtacattaagtggccctggtacatctggc
tgggcttcattgccggactgattgccatcgtgatggtcaccattatgctgtgctgcatgaccagttgctgcagctgcctg
aagggatgctgcagttgcggaagctgctgcaagttcgacgaggatgatagcgagccagtgctgaagggcgtcaagctgca
ctacacctgatagtaaacccagctttcttgtacaaagtggtctcgagttcccgataatcaacctctggattacaaaattt
gtgaaagattgactggtattcttaactatgttgctccttttacgctatgtggatacgctgctttaatgcctttgtatcat
gctattgcttcccgtatggctttcattttctcctccttgtataaatcctggttgctgtctctttatgaggagttgtggcc
cgttgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcactgtgtttgctgacgcaacccccactggttggggcattgccaccacctgtc
agctcctttccgggactttcgctttcccctccctattgccacggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgctgctgg
acaggggctcggctgttgggcactgacaattccgtggtgttgtcggggaagctgacgtcctttccgcggctgctcgcctg
tgttgccacctggattctgcgcgggacgtccttctgctacgtcccttcggccctcaatccagcggaccttccttcccgcg
gcctgctgccggctctgcggcctcttccgcgtcttcgccttcgccctcagacgagtcggatctccctttgggccgcctcc
ccgcggtacctttaagaccaatgacttacaaggcagctgtagatcttagccacttttaaaagaaaaggggggactggaa
gggctaattcactcccaacgaagacaaaatcgtcgagagatgctgcatataagcagctgctttttgcttgtactgggtct
ctctggttagaccagatctgagcctgggagctctctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgcc
ttgagtgcttcaagtagtgtgtgcccgtctgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgt
ggaaaatctctagcagttctagagggcccgtttaaacccgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatct
gttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtccttcctaataaaatgaggaaat
tgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaag
acaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctactgggcggttttatggacagcaagcgaaccggaat
tgccagctggggcgccctctggtaaggttgggaagccctgcaaagtaaactggatggctttcttgccgccaaggatctga
tggcgcaggggatcaagctctgatcaagagacaggatgaggatcgtttcgcatgattgaacaagatggattgcacgcagg
ttctccggccgcttgggtggagaggctattcggctatgactgggcacaacagacaatcggctgctctgatgccgccgtgt
tccggctgtcagcgcaggggcgcccggttctttttgtcaagaccgacctgtccggtgccctgaatgaactgcaagacgag
gcagcgcggctatcgtggctggccacgacgggcgttccttgcgcagctgtgctcgacgttgtcactgaagcgggaaggga
ctggctgctattgggcgaagtgccggggcaggatctcctgtcatctcaccttgctcctgccgagaaagtatccatcatgg
ctgatgcaatgcggcggctgcatacgcttgatccggctacctgcccattcgaccaccaagcgaaacatcgcatcgagcga
gcacgtactcggatggaagccggtcttgtcgatcaggatgatctggacgaagagcatcaggggctcgcgccagccgaact
gttcgccaggctcaaggcgagcatgcccgacggcgaggatctcgtcgtgacccatggcgatgcctgcttgccgaatatca
tggtggaaaatggccgcttttctggattcatcgactgtggccggctgggtgtggcggaccgctatcaggacatagcgttg
gctacccgtgatattgctgaagagcttggcggcgaatgggctgaccgcttcctcgtgctttacggtatcgccgctcccga
ttcgcagcgcatcgccttctatcgccttcttgacgagttcttctgaattattaacgcttacaatttcctgatgcggtatt
ttctccttacgcatctgtgcggtatttcacaccgcatcaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaaccctatttg
tttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgcttcaataatagcacgtgc
taaaacttcatttttaatttaaaaggatctaggtgaagatccttttgataatctcatgaccaaaatcccttaacgtgag

도면32ac

ttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatcctttttttctgcgcgtaatctg
ctgcttgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagcggtggtttgtttgccggatcaagagctaccaactctttttccgaagg
taactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactct
gtagcaccgcctacatacctcgctctgctaatcctgttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgg
gttggactcaagacgatagttaccggataaggcgcagcggtcgggctgaacgggggttcgtgcacacagcccagcttgg
agcgaacgacctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaagggagaaaggcg
gacaggtatccggtaagcggcagggtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggtatcttta
tagtcctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggcggagcctatggaaaa
acgccagcaacgcggcctttttacggttcctggccttttgctggccttttgctcacatgttcttgctgcttcgcgatgta
cgggccagatatacgc

도면32b

도 32B: Spike SARS-Cov2 B.351-2P 유전자의 뉴클레오티드 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 113)

S-B351-2P (3813pb)
K986P-V987P = 2P

atgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagtgcgtgaacttcaccacacgaacacagctgccaccagc
ctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaaggtgttccgcagcagcgtgctgcatagcacccaggatc
tgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgtccggcaccaatggcaccaagcgcttcgct
aatcccgtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagcaccgagaagtccaatatcatccgcggctggatcttcgg
caccacactggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaacaacgccaccaacgtggtcatcaaagtgtgcgagttcc
agttctgcaacgacccccttcctgggcgtctactaccacaagaacaacaagagctggatggaaagcgagttccgcgtgtac
agcagcgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccattcctgatggacctggaaggcaagcagggcaacttcaa
gaacctgcgcgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaaaatctacagcaagcacaccccaatcaacctcgtgc
gcggcctgccacagggattcagtgctctggaacccctggtggatctgcccatcggcatcaacattacccgctttcagaca
ctgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggatggacagctggtgccgccgcttactacgttggatatct
gcagccacgcacctttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacgccgtggattgtgctctcgatcccctga
gcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaagggcatctaccagaccagcaatttccgcgtgcagcccacc
gagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgccccttcggcgaggtgttcaatgccacacgctttgcctccgt
gtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgactactccgtgctgtacaatagcgccagcttcagcacct
tcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaatgtgtacgccgacagcttcgtgatccgc
ggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaacatcgccgactacaattacaagctgcccgacgacttcac
cggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggattccaaagtcggcggcaactacaactacctgtaccgcctgttcc
gcaagagcaatctgaagcccttcgagcgcgacatcagcaccgaaatctaccaggccggaagcaccccatgcaacggcgtg
aaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggatttcagcccacatatggcgtgggctaccagccatatcgagt
ggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgctccagctaccgtgtgcggcccccaagaagagtaccaacctggtcaagaaca
aatgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggaaccggcgtgctgaccgagagtaacaagaagttcctgccattccag
cagtttggccgcgacattgccgatacaaccgatgccgttcgcgatccccagaccttggagatcctggatattaccccatg
ctccttcggcggcgtgtccgtgattacaccaggcaccaataccagcaaccaggtggccgttctgtaccagggcgtgaatt
gcacagaggtgcccgtggccattcacgccgatcaattgacaccaacatggcgcgtgtactccaccggcagcaatgtgttt
caaacccgcgctggatgcctgattggagccgagcacgtgaacaatagctacgagtgcgatatccccatcggagccggaat
ctgcgcctcctatcagacccagaccaatagtccacgacgagcccgaagtgtggccagccagagcatcattgcctatacca
tgagcctgggcgtggagaatagcgtggcctactccaacaacagcattgctatccccaccaacttcaccatcagcgtgacc
accgagatcctgccagtgtccatgaccaagaccagcgtggactgcaccatgtacatctgcggagatagcaccgagtgcag
caacctgctgctgcagtacggaagtttctgcacccagctgaatcgcgccctgacaggcattgccgtggaacaggataaga
acacccaagaggtgttcgcccaagtgaagcaaatctacaagaccccaccaatcaaggatttcggcggcttcaatttcagc
cagattctgcccgatccaagcaagcccagcaagcgcagcttcatcgaggacctgctgttcaacaaagtgacactggccga
cgccggattcatcaagcagtatggcgattgcctgggcgatattgccgcacgcgatctgatttgcgcccagaagtttaacg
gactgaccgtcctgccaccactgctgacagatgagatgatcgcccagtacacaagtgccctgctggccggaaccattacc
agcggatggacatttggagccggtgccgctctgcagattcccttcgctatgcagatggcctaccgcttcaatggcattgg
cgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaaccagttcaacagcgccatcggcaagattcaggaca
gcctgagtagtaccgccagcgctctgggaaagctgcaggatgtggtcaaccagaacgctcaggccctgaacaccctggtt
aagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagtagcgtgctgaacgatatcctgagccgcctggat**ccgccg**gaagccga
ggtgcagatcgatcgcctgattaccggacgcctgcagtccctgcagacctatgtgacacagcagctgatccgagccgccg
agattcgagctagtgctaatctggccgccaccaagatgagcgaatgtgtgctgggacagagcaagcgcgtggacttttgc
ggcaagggataccacctgatgagcttcccacagagtgctccacacggcgtggtgtttctgcatgtgacctacgtgcccgc
tcaagagaagaatttcaccaccgctccagccatctgccacgacggaaaggcccattttccacgcgagggcgtgttcgtta
gcaacggcactcattggttcgtcacccagcgcaacttctacgagccccagatcatcaccaccgacaacaccttcgtcagc
ggcaactgcgacgtcgtgatcggcattgtgaacaacaccgtgtacgatccactgcagcccgagctggacagcttcaaaga
ggaactggacaagtactttaagaaccacacaagccccgacgtggacctgggagacattagcggaatcaacgccagcgtgg
tcaacatccagaaagagattgaccgcctgaacgaggtggccaagaatctgaacgagagcctgatcgacctgcaagaactg
ggcaaatacgagcagtacattaagtggccctggtacatctggctgggcttcattgccggactgattgccatcgtgatggt
caccattatgctgtgctgcatgaccagttgctgcagctgcctgaagggatgctgcagttgcggaagctgctgcaagttcg
acgaggatgatagcgagccagtgctgaagggcgtcaagctgcactacacctga

도면32c

도 32C: Spike SARS-Cov2 B.351-2P 유전자의 아미노산 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 114)

S-B351-2P (1270aa)
K986P-V987P = 2P

MFVFLVLLPLVSSQCVNFTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFA
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT
ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIR
GDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGV
KGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ
QFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVF
QTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGVENSVAYSNNSIAIPTNFTISVT
TEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFS
QILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT
SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLV
KQLSSNFGAISSVLNDILSRLD**PP**EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC
GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVS
GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL
GKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

도면33aa

pFlap-ieCMV-S_{FL}-D614G-WPREm

도 33A: pFlap-ieCMV-S_{FL}-D614G-WPREm의 완전한 뉴클레오티드 서열(10064pb)(서열번호 115)

D614G

cgcgttgggagctttttgcaaaagcctaggcctccaaaaaagcctcctcactacttctggaatagctcagaggcagaggc
ggcctcggcctctgcataaataaaaaaaattagtcagccatggggcggagaatgggcggaactgggcggagttaggggcg
ggatgggcggagttaggggcgggactatggttgctgactaattgagatgcccgacattgattattgactagttggaaggg
ctaattcactcccaacgaagacaagatatccttgatctgtggatctaccacacacaaggctacttccctgattagcagaa
ctacacaccagggccagggatcagatatccactgacctttggatggtgctacaagctagtaccagttgagccagagaagt
tagaagaagccaacaaaggagagaacaccagcttgttacaacctgtgagcctgcatgggatggatgacccggagagagaa
gtgttagagtggaggtttgacagccgcctagcatttcatcacggtggcccgagagctgcatccggagtacttcaagaact
gctgatatcgagcttgctacaagggactttccgctgggggactttccagggaggcgtggcctgggcgggactggggagtg
gcgagccctcagatcctgcatataagcagctgctttttgcctgtactgggtctctctggttagaccagatctgagcctgg
gagctctctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgtgcccg
tctgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctctagcagtggcgcccgaa
cagggacttgaaagcgaaagggaaaccagaggagctctctcgacgcaggactcggcttgctgaagcgcgcacggcaagag
gcgaggggcggcgactggtgagtacgccaaaaattttgactagcggaggctagaaggagagagatgggtgcgagagcgtc
agtattaagcgggggagaattagatcgcgatgggaaaaaattcggttaaggccaggggaaagaaaaaatataaattaaa
acatatagtatgggcaagcagggagctagaacgattcgcagttaatcctggcctgttagaaacatcagaaggctgtagac
aaatactgggacagctacaaccatcccttcagacaggatcagaagaacttagatcattatataatacagtagcaaccctc
tattgtgtgcatcaaaggatagagataaaagacaccaaggaagctttagacaagatagaggaagagcaaaacaaaagtaa
gaccaccgcacagcaagcggccgctgatcttcagacctggaggaggagatatgagggacaattggagaagtgaattatat
aaatataaagtagtaaaaattgaaccattaggagtagcacccaccaaggcaaagagaagagtggtgcagagagaaaaaag
agcagtgggaataggagctttgttccttgggttcttgggagcagcaggaagcactatgggcgcagcgtcaatgacgctga
cggtacaggccagacaattattgtctggtatagtgcagcagcagaacaatttgctgagggctattgaggcgcaacagcat
ctgttgcaactcacagtctggggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctgtggaaagatacctaaaggatcaaca
gctcctggggatttggggttgctctggaaaactcatttgcaccactgctgtgccttggaatgctagttggagtaataaat
ctctggaacagatttggaatcacacgacctggatggagtgggacagagaaattaacaattacacaagcttaatacactcc
ttaattgaagaatcgcaaaaccagcaagaaaagaatgaacaagaattattggaattagataaatgggcaagtttgtggaa
ttggtttaacataacaaattggctgtggtatataaaattattcataatgatagtaggaggcttggtaggtttaagaatag
tttttgctgtactttctatagtgaatagagttaggcagggatattcaccattatcgtttcagacccacctcccaaccccg
aggggacccgacaggcccgaaggaatagaagaagaaggtggagagagagacagagacagatccattcgattagtgaacgg
atctcgacggtatcgccgaattcacaaatggcagtattcatccacaattttaaaagaaaaggggggattgggggtacag
tgcaggggaaagaatagtagacataatagcaacagacatacaaactaaagaattacaaaaacaaattacaaaaattcaaa
attttcgggtttattacagggacagcagagatccactttggctgatacgcgtggagttccgcgttacataacttacggta
aatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaat
agggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgc
caagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggacttt
cctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtgg
atagcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaac
gggactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatata
agcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgcga
tcggatccgccaccatgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagtgcgtgaacctgaccacacgaaca
cagctgccaccagcctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaaggtgttccgcagcagcgtgctgca
tagcacccaggatctgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgtccggcaccaatggca
ccaagcgcttcgataatcccgtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagcaccgagaagtccaatatcatccgc
ggctggatcttcggcaccacactggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaacaacgccaccaacgtggtcatcaa
agtgtgcgagttccagttctgcaacgacccctcctgggcgtctactaccacaagaacaacaagagctggatggaaagcg
agttccgcgtgtacagcagcgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccattcctgatggacctggaaggcaag
cagggcaacttcaagaacctgcgcgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaaaatctacagcaagcacacccc
aatcaacctcgtgcgcgatctgccacagggattcagtgctctggaacccctggtggatctgcccatcggcatcaacatta
cccgctttcagacactgctggccctgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggatggacagctggtgcc
gccgcttactacgttggatatctgcagccacgcacctttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacgccgt
ggattgtgctctcgatcccctgagcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaagggcatctaccagacca
gcaatttccgcgtgcagcccaccgagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgccccttcggcgaggtgttc

도면33ab

aatgccacacgctttgcctccgtgtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgactactccgtgctgta
caatagcgccagcttcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaatgtgt
acgccgacagcttcgtgatccgcggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaagatcgccgactacaat
tacaagctgcccgacgacttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggattccaaagtcggcggcaacta
caactacctgtaccgcctgttccgcaagagcaatctgaagcccttcgagcgcgacatcagcaccgaaatctaccaggccg
gaagcaccccatgcaacggcgtggaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggatttcagcccacaaatggc
gtgggctaccagccatatcgagtggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgctccagctaccgtgtgcggccccaagaa
gagtaccaacctggtcaagaacaaatgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggaaccggcgtgctgaccgagagta
acaagaagttcctgccattccagcagtttggccgcgacattgccgatacaaccgatgccgttcgcgatccccagaccttg
gagatcctggatattaccccatgctccttcggcggcgtgtccgtgattacaccaggcaccaataccagcaaccaggtggc
cgttctgtaccagggcgtgaattgcacagaggtgcccgtggccattcacgccgatcaattgacaccaacatggcgcgtgt
actccaccggcagcaatgtgtttcaaacccgcgctggatgcctgattggagccgagcacgtgaacaatagctacgagtgc
gatatccccatcggagccggaatctgcgcctcctatcagacccagaccaatagtccacgacgagcccgaagtgtggccag
ccagagcatcattgcctataccatgagcctgggcgccgagaatagcgtggcctactccaacaacagcattgctatcccca
ccaacttcaccatcagcgtgaccaccgagatcctgccagtgtccatgaccaagaccagcgtggactgcaccatgtacatc
tgcggagatagcaccgagtgcagcaacctgctgctgcagtacggaagtttctgcacccagctgaatcgcgccctgacagg
cattgccgtggaacaggataagaacacccaagaggtgttcgcccaagtgaagcaaatctacaagaccccaccaatcaagg
atttcggcggcttcaatttcagccagattctgcccgatccaagcaagcccagcaagcgcagcttcatcgaggacctgctg
ttcaacaaagtgacactggccgacgccggattcatcaagcagtatggcgattgcctgggcgatattgccgcacgcgatct
gatttgcgcccagaagtttaacggactgaccgtcctgccaccactgctgacagatgagatgatcgcccagtacacaagtg
ccctgctggccggaaccattaccagcggatggacatttggagccggtgccgctctgcagattcccttcgctatgcagatg
gcctaccgcttcaatggcattggcgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaaccagttcaacag
cgccatcggcaagattcaggacagcctgagtagtaccgccagcgctctgggaaagctgcaggatgtggtcaaccagaacg
ctcaggccctgaacaccctggttaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagtagcgtgctgaacgatatcctgagc
cgcctggataaggtggaagccgaggtgcagatcgcctgattaccggacgcctgcagtccctgcagacctatgtgac
acagcagctgatccgagccgccgagattcgagctagtgctaatctggccgccaccaagatgagcgaatgtgtgctgggac
agagcaagcgcgtggacttttgcggcaagggataccacctgatgagcttcccacagagtgctccacacggcgtggtgttt
ctgcatgtgacctacgtgcccgctcaagagaagaatttcaccaccgctccagccatctgccacgacggaaaggcccattt
tccacgcgagggcgtgttcgttagcaacggcactcattggttcgtcacccagcgcaacttctacgagccccagatcatca
ccaccgacaacaccttcgtcagcggcaactgcgacgtcgtgatcggcattgtgaacaacaccgtgtacgatccactgcag
cccgagctggacagcttcaaagaggaactggacaagtactttaagaaccacacaagccccgacgtggacctgggagacat
tagcggaatcaacgccagcgtggtcaacatccagaaagagattgaccgcctgaacgaggtggccaagaatctgaacgaga
gcctgatcgacctgcaagaactgggcaaatacgagcagtacattaagtggccctggtacatctggctgggcttcattgcc
ggactgattgccatcgtgatggtcaccattatgctgtgctgcatgaccagttgctgcagctgcctgaagggatgctgcag
ttgcggaagctgctgcaagttcgacgaggatgatagcgagccagtgctgaagggcgtcaagctgcactacacctgataac
tcgagaattcccgataatcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggtattcttaactatgttgctccttt
tacgctatgtggatacgctgctttaatgccttgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcattttctcctccttgt
ataaatcctggttgctgtctctttatgaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcactgtgtttgct
gacgcaacccccactggttggggcattgccaccacctgtcagctcctttccgggactttcgctttcccctccctattgc
cacggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgctgctggacaggggctcggctgttgggcactgacaattccgtggtgt
tgtcggggaagctgacgtcctttccgcggctgctcgcctgtgttgccacctggattctgcgcgggacgtccttctgctac
gtcccttcggccctcaatccagcggaccttccttcccgcggcctgctgccggctctgcggcctcttccgcgtcttcgcct
tcgccctcagacgagtcggatctccctttgggccgcctccccgcatcgggggtacctttaagaccaatgacttacaaggc
agctgtagatcttagccactttttaaaagaaaaggggggactggaagggctaattcactcccaacgaagacaagatcgtc
gagagatgctgcatataagcagctgctttttgcttgtactgggtctctctggttagaccagatctgagcctgggagctct
ctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgtgcccgtctgttg
tgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctctagcagttctagagggcccgtttta
aacccgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccc
tggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctatt
ctgggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctc
tatggcttctactgggcggttttatggacagcaagcgaaccggaattgccagctggggcgccctctggtaaggttgggaa
gccctgcaaagtaaactggatggctttctcgccgccaaggatctgatggcgcaggggatcaagctctgatcaagagacag
gatgaggatcgtttcgcatgattgaacaagatggattgcacgcaggttctccggccgcttgggtggagaggctattcggc
tatgactgggcacaacagacaatcggctgctctgatgccgccgtgttccggctgtcagcgcaggggcgcccggttctttt
tgtcaagaccgacctgtccggtgccctgaatgaactgcaagacgaggcagcgcggctatcgtggctggccacgacgggcg
ttccttgcgcagctgtgctcgacgttgtcactgaagcgggaagggactggctgctattgggcgaagtgccggggcaggat
ctcctgtcatctcaccttgctcctgccgagaaagtatccatcatggctgatgcaatgcggcggctgcatacgcttgatcc
ggctacctgcccattcgaccaccaagcgaaacatcgcatcgagcgagcacgtactcggatggaagccggtcttgtcgatc
aggatgatctggacgaagagcatcaggggctcgcgccagccgaactgttcgccaggctcaaggcgagcatgcccgacggc
gaggatctcgtcgtgacccatggcgatgcctgcttgccgaatatcatggtggaaaatggccgcttttctggattcatcga
ctgtggccggctgggtgtggcggaccgctatcaggacatagcgttggctacccgtgatattgctgaagagcttggcggcg
aatgggctgaccgcttcctcgtgctttacggtatcgccgctcccgattcgcagcgcatcgccttctatcgccttcttgac
gagttcttctgaattattaacgcttacaatttcctgatgcggtattttctccttacgcatctgtgcggtatttcacaccg

도면33ac

catacaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatcc
gctcatgagacaataaccctgataaatgcttcaataatagcacgtgctaaaacttcatttttaatttaaaaggatctagg
tgaagatccttttttgataatctcatgaccaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaa
aagatcaaaggatcttcttgagatcctttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagc
ggtggtttgtttgccggatcaagagctaccaactctttttccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaata
ctgtccttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgctaatc
ctgttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggactcaagacgatagttaccggataaggc
gcagcggtcgggctgaacgggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactgagatacctac
agcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaagggagaaaggcggacaggtatccggtaagcggcagggtcggaaca
ggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctctgacttga
gcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggcggagcctatggaaaaacgccagcaacgcggccttttacggttcctgg
gcttttgctggccttttgctcacatgttcttgactcttcgcgatgtacgggccagatatacgcg

도면33b

도 33B: Spike (Wuhan) SARS-Cov2 D614G 유전자의 뉴클레오티드 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 116)

S_{FL}-D614G (3825pb)
D614G
atgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagtgcgtgaacctgaccacacgaacacagctgccaccagc
ctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaaggtgttccgcagcagcgtgctgcatagcacccaggatc
tgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgtccggcaccaatggcaccaagcgcttcgat
aatcccgtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagcaccgagaagtccaatatcatccgcggctggatcttcgg
caccacactggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaacaacgccaccaacgtggtcatcaaagtgtgcgagttcc
agttctgcaacgacccttcctgggcgtctactaccacaagaacaacaagagctggatggaaagcgagttccgcgtgtac
agcagcgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccattcctgatggacctggaaggcaagcagggcaacttcaa
gaacctgcgcgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaaaatctacagcaagcacaccccaatcaacctcgtgc
gcgatctgccacagggattcagtgctctggaacccctggtggatctgcccatcggcatcaacattacccgctttcagaca
ctgctggccctgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggatggacagctggtgccgccgcttactacgt
tggatatctgcagccacgcacctttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacgccgtggattgtgctctcg
atcccctgagcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaagggcatctaccagaccagcaatttccgcgtg
cagcccaccgagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgccccttcggcgaggtgttcaatgccacacgctt
tgcctccgtgtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgactactccgtgctgtacaatagcgccagct
tcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaatgtgtacgccgacagcttc
gtgatccgcggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaagatcgccgactacaattacaagctgcccga
cgacttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggattccaaagtcggcggcaactacaactacctgtacc
gcctgttccgcaagagcaatctgaagcccttcgagcgcgacatcagcaccgaaatctaccaggccggaagcaccccatgc
aacggcgtggaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggatttcagcccacaaatggcgtgggctaccagcc
atatcgagtggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgctccagctaccgtgtgcggccccaagaagagtaccaacctgg
tcaagaacaaatgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggaaccggcgtgctgaccgagagtaacaagaagttcctg
ccattccagcagtttggccgcgacattgccgatacaaccgatgccgttcgcgatccccagaccttggagatcctggatat
taccccatgctccttcggcggcgtgtccgtgattacaccaggcaccaataccagcaaccaggtggccgttctgtaccag**gt
gc**gtgaattgcacagaggtgcccgtggccattcacgccgatcaattgacaccaacatggcgcgtgtactccaccggcagc
aatgtgtttcaaacccgcgctggatgcctgattggagccgagcacgtgaacaatagctacgagtgcgatatccccatcgg
agccggaatctgcgcctcctatcagacccagaccaatagtccacgacgagcccgaagtgtggccagccagagcatcattg
cctataccatgagcctgggcgccgagaatagcgtggcctactccaacaacagcattgctatccccaccaacttcaccatc
agcgtgaccaccgagatcctgccagtgtccatgaccaagaccagcgtggactgcaccatgtacatctgcggagatagcac
cgagtgcagcaacctgctgctgcagtacggaagtttctgcacccagctgaatcgcgccctgacaggcattgccgtggaac
aggataagaacacccaagaggtgttcgcccaagtgaagcaaatctacaagaccccaccaatcaaggatttcggcggcttc
aatttcagccagattctgcccgatccaagcaagcccagcaagcgcagcttcatcgaggacctgctgttcaacaaagtgac
actggccgacgccggattcatcaagcagtatggcgattgcctgggcgatattgccgcacgcgatctgatttgcgcccaga
agtttaacggactgaccgtcctgccaccactgctgacagatgagatgatcgcccagtacacaagtgccctgctggccgga
accattaccagcggatggacatttggagccggtgccgctctgcagattcccttcgctatgcagatggcctaccgcttcaa
tggcattggcgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaaccagttcaacagcgccatcggcaaga
ttcaggacagcctgagtagtaccgccagcgctctgggaaagctgcaggatgtggtcaaccagaacgctcaggccctgaac
accctggttaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagtagcgtgctgaacgatatcctgagccgcctggataaggt
ggaagccgaggtgcagatcgatcgcctgattaccggacgcctgcagtccctgcagacctatgtgacacagcagctgatcc
gagccgccgagattcgagctagtgctaatctggccgccaccaagatgagcgaatgtgtgctgggacagagcaagcgcgtg
gacttttgcggcaagggataccacctgatgagcttcccacagagtgctccacacggcgtggtgtttctgcatgtgaccta
cgtgcccgctcaagagaagaatttcaccaccgctccagccatctgccacgacggaaaggcccattttccacgcgagggcg
tgttcgttagcaacggcactcattggttcgtcacccagcgcaacttctacgagccccagatcatcaccaccgacaacacc
ttcgtcagcggcaactgcgacgtcgtgatcggcattgtgaacaacaccgtgtacgatccactgcagcccgagctggacag
cttcaaagaggaactggacaagtactttaagaaccacacaagccccgacgtggacctgggagacattagcggaatcaacg
ccagcgtggtcaacatccagaaagagattgaccgcctgaacgaggtggccaagaatctgaacgagagcctgatcgacctg
caagaactgggcaaatacgagcagtacattaagtggccctggtacatctggctgggcttcattgccggactgattgccat
cgtgatggtcaccattatgctgtgctgcatgaccagttgctgcagctgcctgaagggatgctgcagttgcggaagctgct
gcaagttcgacgaggatgatagcgagccagtgctgaagggcgtcaagctgcactacacctgataa

도면33c

도 33C: Spike (Wuhan) SARS-Cov2 D614G 유전자의 아미노산 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 117)

S_{FL}-D614G (1274aa)
D614G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG
TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALN
TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV
DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT*

도면34aa

pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm

도 34A: pFlap-ieCMV-S-P1-WPREm의 완전한 뉴클레오티드 서열(10086pb)(서열번호 118)

ggcgttgggagctttttgcaaaagcctaggcctccaaaaaagcctcctcactacttctggaatagctcagaggcagaggc
ggcctcggcctctgcataaataaaaaaaattagtcagccatggggcggagaatgggcggaactgggcggagttaggggcg
ggatgggcggagttaggggcgggactatggttgctgactaattgagatgcccgacattgattattgactagttggaaggg
ctaattcactcccaaagaagacaagatatccttgatctgtggatctaccacacacaaggctacttccctgattagcagaa
ctacacaccagggccaggggtcagatatccactgacctttggatggtgctacaagctagtaccagttgagccagataagg
tagaagaggccaataaaggagagaacaccagcttgttacaccctgtgagcctgcatgggatggatgacccggagagagaa
gtgttagagtggaggtttgacagccgcctagcatttcatcacgtggcccgagagctgcatccggagtacttcaagaactg
ctgatatcgagcttgctacaagggactttccgctggggactttccagggaggcgtggcctgggcgggactggggagtggc
gagccctcagatcctgcatataagcagctgctttttgcctgtactgggtctctctggttagaccagatctgagcctggga
gctctctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgtgcccgtc
tgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctctagcagtggcgcccgaaca
gggacttgaaagcgaaagggaaaccagaggagctctctcgacgcaggactcggcttgctgaagcgcgcacggcaagaggc
gaggggcggcgactggtgagtacgccaaaaattttgactagcggaggctagaaggagagagatgggtgcgagagcgtcag
tattaagcgggggagaattagatcgcgatgggaaaaaattcggttaaggccaggggaaagaaaaaatataaattaaaac
atatagtatgggcaagcagggagctagaacgattcgcagttaatcctggcctgttagaaacatcagaaggctgtagacaa
atactgggacagctacaaccatcccttcagacaggatcagaagaacttagatcattatataatacagtagcaacccctcta
ttgtgtgcatcaaaggatagagataaaagacaccaaggaagctttagacaagatagaggaagagcaaaacaaaagtaaga
ccaccgcacagcaagcggccgctgatcttcagacctggaggaggagatatgagggacaattggagaagtgaattatataa
atataaagtagtaaaaattgaaccattaggagtagcacccaccaaggcaaagagaagagtggtgcagagagaaaaaagag
cagtgggaataggagctttgttccttgggttcttgggagcagcaggaagcactatgggcgcagcgtcaatgacgctgacg
gtacaggccagacaattattgtctggtatagtgcagcagcagaacaatttgctgagggctattgaggcgcaacagcatct
gttgcaactcacagtctggggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctgtggaaagatacctaaaggatcaacagc
tcctggggatttggggttgctctggaaaactcatttgcaccactgctgtgccttggaatgctagttggagtaataaatct
ctggaacagatttggaatcacacgacctggatggagtgggacagagaaattaacaattacacaagcttaatacactcctt
aattgaagaatcgcaaaaccagcaagaaaagaatgaacaagaattattggaattagataaatgggcaagtttgtggaatt
ggtttaacataacaaattggctgtggtatataaaattattcataatgatagtaggaggcttggtaggtttaagaatagtt
tttgctgtactttctatagtgaatagagttaggcagggatattcaccattatcgtttcagacccacctcccaaccccgag
gggacccgacaggcccgaaggaatagaagaagaaggtggagagagagacagagacagatccattcgattagtgaacggat
ctcgacggtatcgccgaattcacaaatggcagtattcatccacaattttaaaagaaaaggggggattgggggtacagtg
caggggaaagaatagtagacataatagcaacagacatacaaactaaagaattacaaaaacaaattacaaaaattcaaaat
tttcgggtttattacagggacagcagagatccactttggctgatacgcgtggagttccgcgttacataacttacggtaaa
tggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgcca
agtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggat
agcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgg
gactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataag
cagagcttcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgcgatcggatccacaagtttgtaca
aaaaagcaggctgccaccatgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagtgcgtgaacttcaccaaccg
aacacagctgccatccgcctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaaggtgttccgcagcagcgtgc
tgcatagcacccaggatctgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgtccggcaccaat
ggcaccaagcgcttcgataatcccgtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagcaccgagaagtccaatatcat
ccgcggctggatcttcggcaccacactggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaacaacgccaccaacgtggtca
tcaaagtgtgcgagttccagttctgcaactacccctttcctgggcgtctactaccacaagaacaacaagagctggatggaa
agcgagttccgcgtgtacagcagcgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccattcctgatggacctggaagg
caagcagggcaacttcaagaacctgtccgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaaaatctacagcaagcaca
ccccaatcaacctcgtgcgcgatctgccacagggattcagtgctctggaaccccctggtggatctgcccatcggcatcaac
attacccgctttcagacactgctggccctgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggatggacagctgg
tgccgccgcttactacgttggatatctgcagccacgcaccttttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacg
ccgtggattgtgctctcgatcccctgagcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaagggcatctaccag
accagcaatttccgcgtgcagcccaccgagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgccccttcggcgaggt
gttcaatgccacacgctttgcctccgtgtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgactactccgtgc
tgtacaatagcgccagcttcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaat
gtgtacgccgacagcttcgtgatccgcggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaccatcgccgacta

도면34ab

caattacaagctgcccgacgacttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggattccaaagtcggcggca
actacaactacctgtaccgcctgttccgcaagagcaatctgaagcccttcgagcgcgacatcagcaccgaaatctaccag
gccggaagcaccccatgcaacggcgtgaaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggatttcagcccacata
tggcgtgggctaccagccatatcgagtggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgctccagctaccgtgtgcggcccca
agaagagtaccaacctggtcaagaacaaatgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggaaccggcgtgctgaccgag
agtaacaagaagttcctgccattccagcagtttggccgcgacattgccgatacaaccgatgccgttcgcgatccccagac
cttggagatcctggatattaccccatgctccttcggcggcgtgtccgtgattacaccaggcaccaataccagcaaccagg
tggccgttctgtaccagggcgtgaattgcacagaggtgcccgtggccattcacgccgatcaattgacaccaacatggcgc
gtgtactccaccggcagcaatgtgtttcaaacccgcgctggatgcctgattggagccgagtacgtgaacaatagctacga
gtgcgatatccccatcggagccggaatctgcgcctcctatcagacccagaccaatagtccacgacgagcccgaagtgtgg
ccagccagagcatcattgcctataccatgagcctgggcgccgagaatagcgtggcctactccaacaacagcattgctatc
cccaccaacttcaccatcagcgtgaccaccgagatcctgccagtgtccatgaccaagaccagcgtggactgcaccatgta
catctgcggagatagcaccgagtgcagcaacctgctgctgcagtacggaagtttctgcacccagctgaatcgcgccctga
caggcattgccgtggaacaggataagaacacccaagaggtgttcgcccaagtgaagcaaatctacaagacccccaccaatc
aaggatttcggcggcttcaatttcagccagattctgcccgatccaagcaagcccagcaagcgcagcttcatcgaggacct
gctgttcaacaaagtgacactggccgacgccggattcatcaagcagtatggcgattgcctgggcgatattgccgcacgcg
atctgatttgcgcccagaagtttaacggactgaccgtcctgccaccactgctgacagatgagatgatcgcccagtacaca
agtgccctgctggccggaaccattaccagcggatggacatttggagccggtgccgctctgcagattcccttcgctatgca
gatggcctaccgcttcaatggcattggcgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaaccagttca
acagcgccatcggcaagattcaggacagcctgagtagtaccgccagcgctctgggaaagctgcaggatgtggtcaaccag
aacgctcaggccctgaacaccctggttaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagtagcgtgctgaacgatatcct
gagccgcctggataaggtggaagccgaggtgcagatcgatcgcctgattaccggacgcctgcagtccctgcagacctatg
tgacacagcagctgatccgagccgccgagattcgagctagtgctaatctggccgccatcaagatgagcgaatgtgtgctg
ggacagagcaagcgcgtggacttttgcggcaagggataccacctgatgagcttcccacagagtgctccacacggcgtggt
gtttctgcatgtgacctacgtgcccgctcaagagaagaatttcaccaccgctccagccatctgccacgacggaaaggccc
attttccacgcgagggcgtgttcgttagcaacggcactcattggttcgtcacccagcgcaacttctacgagccccagatc
atcaccaccgacaacaccttcgtcagcggcaactgcgacgtcgtgatcggcattgtgaacaacaccgtgtacgatccact
gcagcccgagctggacagcttcaaagaggaactggacaagtactttaagaaccacacaagccccgacgtggacctgggag
acattagcggaatcaacgccagcgtggtcaacatccagaaagagattgaccgcctgaacgaggtggccaagaatctgaac
gagagcctgatcgacctgcaagaactgggcaaatacgagcagtacattaagtggccctggtacatctggctgggcttcat
tgccggactgattgccatcgtgatggtcaccattatgctgtgctgcatgaccagttgctgcagctgcctgaagggatgct
gcagttgcggaagctgctgcaagttcgacgaggatgatagcgagccagtgctgaagggcgtcaagctgcactacacctga
tagtaaacccagctttcttgtacaaagtggtctcgagttcccgataatcaacctctggattacaaaatttgtgaaagatt
gactggtattcttaactatgttgctccttttacgctatgtggatacgctgctttaatgcctttgtatcatgctattgctt
cccgtatggctttcattttctcctccttgtataaatcctggttgctgtctctttatgaggagttgtggcccgttgtcagg
caacgtggcgtggtgtgcactgtgtttgctgacgcaacccccactggttggggcattgccaccacctgtcagctcctttc
cgggactttcgctttcccctccctattgccacggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgctgctggacaggggctc
ggctgttgggcactgacaattccgtggtgttgtcggggaagctgacgtcctttccgcggctgctcgcctgtgttgccacc
tggattctgcgcgggacgtccttctgctacgtcccttcggccctcaatccagcggaccttccttcccgcggcctgctgcc
ggctctgcggcctcttccgcgtcttcgccttcgccctcagacgagtcggatctccctttgggccgcctccccgcggtacc
tttaagaccaatgacttacaaggcagctgtagatcttagccacttttaaaagaaaaggggggactggaagggctaattc
actcccaacgaagacaaaatcgtcgagagatgctgcatataagcagctgctttttgcttgtactgggtctctctggttag
accagatctgagcctgggagctctctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgctt
caagtagtgtgtgcccgtctgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctc
tagcagttctagagggcccgtttaaacccgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcc
cctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtccttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcat
tgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaagacaatagcag
gcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctactgggcggttttatggacagcaagcgaaccggaattgccagctgg
ggcgccctctggtaaggttgggaagccctgcaaagtaaactggatggctttcttgccgccaaggatctgatggcgcaggg
gatcaagctctgatcaagagacaggatgaggatcgtttcgcatgattgaacaagatggattgcacgcaggttctccggcc
gcttgggtggagaggctattcggctatgactgggcacaacagacaatcggctgctctgatgccgccgtgttccggctgtc
agcgcaggggcgcccggttctttttgtcaagaccgacctgtccggtgccctgaatgaactgcaagacgaggcagcgcggc
tatcgtggctggccacgacgggcgttccttgcgcagctgtgctcgacgttgtcactgaagcgggaagggactggctgcta
ttgggcgaagtgccggggcaggatctcctgtcatctcaccttgctcctgccgagaaagtatccatcatggctgatgcaat
gcggcggctgcatacgcttgatccggctacctgcccattcgaccaccaagcgaaacatcgcatcgagcgagcacgtactc
ggatggaagccggtcttgtcgatcaggatgatctggacgaagagcatcaggggctcgcgccagccgaactgttcgccagg
ctcaaggcgagcatgcccgacggcgaggatctcgtcgtgacccatggcgatgcctgcttgccgaatatcatggtggaaaa
tggccgcttttctggattcatcgactgtggccggctgggtgtggcggaccgctatcaggacatagcgttggctacccgtg
atattgctgaagagcttggcggcgaatgggctgaccgcttcctcgtgctttacggtatcgccgctcccgattcgcagcgc
atcgccttctatcgccttcttgacgagttcttctgaattattaacgcttacaatttcctgatgcggtattttctccttac
gcatctgtgcggtatttcacaccgcatcaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttgtttatttttc
taaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgcttcaataatagcacgtgctaaaacttca
tttttaatttaaaaggatctaggtgaagatccttttgataatctcatgaccaaaatcccttaacgtgagttttcgttcc

도면34ac

actgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaa
acaaaaaaaccaccgctaccagcggtggtttgtttgccggatcaagagctaccaactctttttccgaaggtaactggctt
cagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgc
ctacatacctcgctctgctaatcctgttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggactca
agacgatagttaccggataaggcgcagcggtcgggctgaacgggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgac
ctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaagggagaaaggcggacaggtatc
cggtaagcggcagggtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggtatctttatagtcctgtc
gggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggcggagcctatggaaaaacgccagcaa
cgcggccttttacggttcctggccttttgctggccttttgctcacatgttcttgctgcttcgcgatgtacgggccagat
atacgc

도면34b

도 34B: Spike SARS-Cov2 P.1 유전자의 뉴클레오티드 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 119)

S-B351 (3822pb)

```
atgttcgtgtttctggtgctgctgccactggtgtccagtcagtgcgtgaacttcaccaaccgaacacagctgccatccgc
ctacaccaatagcttcacccgcggagtgtactaccccgacaaggtgttccgcagcagcgtgctgcatagcacccaggatc
tgtttctgcccttcttcagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgtccggcaccaatggcaccaagcgcttcgat
aatcccgtgctgcccttcaacgatggcgtgtactttgccagcaccgagaagtccaatatcatccgcggctggatcttcgg
caccacactggatagcaagacccagagcctgctgatcgtgaacaacgccaccaacgtggtcatcaaagtgtgcgagttcc
agttctgcaactacccctcctgggcgtctactaccacaagaacaacaagagctggatggaaagcgagttccgcgtgtac
agcagcgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtcccagccattcctgatggacctggaaggcaagcagggcaacttcaa
gaacctgtccgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaaaatctacagcaagcacaccccaatcaacctcgtgc
gcgatctgccacagggattcagtgctctggaacccctggtggatctgcccatcggcatcaacattacccgctttcagaca
ctgctggccctgcaccgcagttacttgacaccaggcgatagcagcagtggatggacagctggtgccgccgcttactacgt
tggatatctgcagccacgcacctttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacgccgtggattgtgctctcg
atcccctgagcgagacaaagtgcaccctgaagtccttcaccgtcgagaagggcatctaccagaccagcaatttccgcgtg
cagcccaccgagagcatcgtgcgcttccccaatatcaccaatctgtgccccttcggcgaggtgttcaatgccacacgctt
tgcctccgtgtacgcctggaatcgcaagcgcattagcaactgcgtggccgactactccgtgctgtacaatagcgccagct
tcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcacccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaatgtgtacgccgacagcttc
gtgatccgcggagatgaagtgcgacagattgccccaggccagaccggcaccatcgccgactacaattacaagctgcccga
cgacttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggattccaaagtcggcggcaactacaactacctgtacc
gcctgttccgcaagagcaatctgaagcccttcgagcgcgacatcagcaccgaaatctaccaggccggaagcaccccatgc
aacggcgtgaaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggatttcagcccacatatggcgtgggctaccagcc
atatcgagtggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgctccagctaccgtgtgcggccccaagaagagtaccaacctgg
tcaagaacaaatgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggaaccggcgtgctgaccgagagtaacaagaagttcctg
ccattccagcagtttggccgcgacattgccgatacaaccgatgccgttcgcgatccccagaccttggagatcctggatat
taccccatgctccttcggcggcgtgtccgtgattacaccaggcaccaataccagcaaccaggtggccgttctgtaccagg
gcgtgaattgcacagaggtgcccgtggccattcacgccgatcaattgacaccaacatggcgcgtgtactccaccggcagc
aatgtgtttcaaacccgcgctggatgcctgattggagccgagtacgtgaacaatagctacgagtgcgatatccccatcgg
agccggaatctgcgcctcctatcagacccagaccaatagtccacgacgagcccgaagtgtggccagccagagcatcattg
cctataccatgagcctgggcgccgagaatagcgtggcctactccaacaacagcattgctatccccaccaacttcaccatc
agcgtgaccaccgagatcctgccagtgtccatgaccaagaccagcgtggactgcaccatgtacatctgcggagatagcac
cgagtgcagcaacctgctgctgcagtacggaagtttctgcacccagctgaatcgcgccctgacaggcattgccgtggaac
aggataagaacacccaagaggtgttcgcccaagtgaagcaaatctacaagaccccaccaatcaaggatttcggcggcttc
aatttcagccagattctgcccgatccaagcaagcccagcaagcgcagcttcatcgaggacctgctgttcaacaaagtgac
actggccgacgccggattcatcaagcagtatggcgattgcctgggcgatattgccgcacgcgatctgatttgcgcccaga
agtttaacggactgaccgtcctgccaccactgctgacagatgagatgatcgcccagtacacaagtgccctgctggccgga
accattaccagcggatggacatttggagccggtgccgctctgcagattcccttcgctatgcagatggcctaccgcttcaa
tggcattggcgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaaccagttcaacagcgccatcggcaaga
ttcaggacagcctgagtagtaccgccagcgctctgggaaagctgcaggatgtggtcaaccagaacgctcaggccctgaac
accctggttaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagtagcgtgctgaacgatatcctgagccgcctggataaggt
ggaagccgaggtgcagatcgatcgcctgattaccggacgcctgcagtccctgcagacctatgtgacacagcagctgatcc
gagccgccgagattcgagctagtgctaatctggccgccatcaagatgagcgaatgtgtgctgggacagagcaagcgcgtg
gacttttgcggcaagggataccacctgatgagcttcccacagagtgctccacacggcgtggtgtttctgcatgtgaccta
cgtgcccgctcaagagaagaatttcaccaccgctccagccatctgccacgacggaaaggcccattttccacgcgagggcg
tgttcgttagcaacggcactcattggttcgtcaccccagcgcaacttctacgagccccagatcatcaccaccgacaacacc
ttcgtcagcggcaactgcgacgtcgtgatcggcattgtgaacaacaccgtgtacgatccactgcagcccgagctggacag
cttcaaagaggaactggacaagtactttaagaaccacacaagccccgacgtggacctgggagacattagcggaatcaacg
ccagcgtggtcaacatccagaaagagattgaccgcctgaacgaggtggccaagaatctgaacgagagcctgatcgacctg
caagaactgggcaaatacgagcagtacattaagtggccctggtacatctggctgggcttcattgccggactgattgccat
cgtgatggtcaccattatgctgtgctgcatgaccagttgctgcagctgcctgaagggatgctgcagttgcggaagctgct
gcaagttcgacgaggatgatagcgagccagtgctgaagggcgtcaagctgcactacacctga
```

도면34c

도 34C: Spike SARS-Cov2 P.1 유전자의 아미노산 서열(코돈 최적화됨)(서열번호 120)

S-B351 (1273aa)

```
MFVFLVLLPLVSSQCVNFTNRTQLPSAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNYPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLSEFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGTIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEYVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG
TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALN
TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAAIKMSECVLGQSKRV
DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
```

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> INSTITUT PASTEUR

THERAVECTYS

<120> SARS-COV-2 IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, VACCINES, AND METHODS

<130> IP20234254FR

<150> US 63/052,264

<151> 2020-07-15

<150> US 63/130,202

<151> 2020-12-23

<150> PCT/IB2021/000293

<151> 2021-02-02

<160> 152

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1273

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 1

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

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

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser

245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

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

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
500 505 510

Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525

Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540

Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

660 665 670

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

675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815

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

820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
850 855 860
Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865 870 875 880
Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
885 890 895
Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
930 935 940
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
980 985 990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
995 1000 1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
1010 1015 1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
1040 1045 1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
1055 1060 1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070 1075 1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
1100 1105 1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
1115 1120 1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
1130 1135 1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
1160 1165 1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
1175 1180 1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190 1195 1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205 1210 1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
1220 1225 1230
Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245
Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
1250 1255 1260
Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 2
<211> 3822
<212> DNA

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<400> 2
atgtttgttt ttcttgtttt attgccacta gtctctagtc agtgtgttaa tcttacaacc 60

agaactcaat tacccccctgc atacactaat tctttcacac gtggtgttta ttaccctgac 120

aaagttttca gatcctcagt tttacattca actcaggact tgttcttacc tttcttttcc 180

aatgttactt ggttccatgc tatacatgtc tctgggacca atggtactaa gaggtttgat 240

aaccctgtcc taccatttaa tgatggtgtt tattttgctt ccactgagaa gtctaacata 300

ataagaggct ggatttttgg tactacttta gattcgaaga cccagtccct acttattgtt 360

aataacgcta ctaatgttgt tattaaagtc tgtgaatttc aattttgtaa tgatccattt 420

ttgggtgttt attaccacaa aaacaacaaa agttggatgg aaagtgagtt cagagtttat 480

tctagtgcga ataattgcac ttttgaatat gtctctcagc cttttcttat ggaccttgaa 540

ggaaaacagg gtaatttcaa aaatcttagg gaatttgtgt ttaagaatat tgatggttat 600

tttaaaatat attctaagca cacgcctatt aatttagtgc gtgatctccc tcagggtttt 660

tcggctttag aaccattggt agatttgcca ataggtatta acatcactag gtttcaaact 720

ttacttgctt tacatagaag ttatttgact cctggtgatt cttcttcagg ttggacagct 780

ggtgctgcag cttattatgt gggttatctt caacctagga cttttctatt aaaatataat 840

gaaaatggaa ccattacaga tgctgtagac tgtgcacttg accctctctc agaaacaaag 900

tgtacgttga aatccttcac tgtagaaaaa ggaatctatc aaacttctaa ctttagagtc 960

caaccaacag aatctattgt tagatttcct aatattacaa acttgtgccc ttttggtgaa 1020

gtttttaacg ccaccagatt tgcatctgtt tatgcttgga acaggaagag aatcagcaac 1080

tgtgttgctg attattctgt cctatataat tccgcatcat tttccacttt taagtgttat 1140

ggagtgtctc ctactaaatt aaatgatctc tgctttacta atgtctatgc agattcattt 1200

gtaattagag gtgatgaagt cagacaaatc gctccagggc aaactggaaa gattgctgat 1260

tataattata aattaccaga tgattttaca ggctgcgtta tagcttggaa ttctaacaat 1320

cttgattcta aggttggtgg taattataat tacctgtata gattgtttag gaagtctaat 1380

ctcaaacctt ttgagagaga tatttcaact gaaatctatc aggccggtag cacaccttgt 1440

aatggtgttg aaggttttaa ttgttacttt cctttacaat catatggttt ccaacccact 1500

aatggtgttg gttaccaacc atacagagta gtagtacttt cttttgaact tctacatgca 1560

ccagcaactg tttgtggacc taaaaagtct actaatttgg ttaaaaacaa atgtgtcaat 1620

ttcaacttca atggtttaac aggcacaggt gttcttactg agtctaacaa aaagtttctg 1680

cctttccaac aatttggcag agacattgct gacactactg atgctgtccg tgatccacag 1740

acacttgaga ttcttgacat tacaccatgt tcttttggtg gtgtcagtgt tataacacca 1800

ggaacaaata cttctaacca ggttgctgtt ctttatcagg atgttaactg cacagaagtc 1860

cctgttgcta ttcatgcaga tcaacttact cctacttggc gtgtttattc tacaggttct 1920

aatgtttttc aaacacgtgc aggctgttta ataggggctg aacatgtcaa caactcatat 1980

gagtgtgaca tacccattgg tgcaggtata tgcgctagtt atcagactca gactaattct 2040

cctcggcggg cacgtagtgt agctagtcaa tccatcattg cctacactat gtcacttggt 2100

gcagaaaatt cagttgctta ctctaataac tctattgcca tacccacaaa ttttactatt 2160

agtgttacca cagaaattct accagtgtct atgaccaaga catcagtaga ttgtacaatg 2220

tacatttgtg gtgattcaac tgaatgcagc aatcttttgt tgcaatatgg cagtttttgt 2280

acacaattaa accgtgcttt aactggaata gctgttgaac aagacaaaaa cacccaagaa 2340

gtttttgcac aagtcaaaca aatttacaaa acaccaccaa ttaaagattt tggtggtttt 2400

aatttttcac aaatattacc agatccatca aaaccaagca agaggtcatt tattgaagat 2460

ctacttttca acaaagtgac acttgcagat gctggcttca tcaaacaata tggtgattgc 2520

cttggtgata ttgctgctag agacctcatt tgtgcacaaa agtttaacgg ccttactgtt 2580

ttgccacctt tgctcacaga tgaaatgatt gctcaataca cttctgcact gttagcgggt 2640

acaatcactt ctggttggac ctttggtgca ggtgctgcat tacaaatacc atttgctatg 2700

caaatggctt ataggtttaa tggtattgga gttacacaga atgttctcta tgagaaccaa 2760

aaattgattg ccaaccaatt taatagtgct attggcaaaa ttcaagactc actttcttcc 2820

acagcaagtg cacttggaaa acttcaagat gtggtcaacc aaaatgcaca agctttaaac 2880

acgcttgtta aacaacttag ctccaatttt ggtgcaattt caagtgtttt aaatgatatc 2940

ctttcacgtc ttgacaaagt tgaggctgaa gtgcaaattg ataggttgat cacaggcaga 3000

cttcaaagtt tgcagacata tgtgactcaa caattaatta gagctgcaga aatcagagct 3060

tctgctaatc ttgctgctac taaaatgtca gagtgtgtac ttggacaatc aaaaagagtt 3120

gatttttgtg gaaagggcta tcatcttatg tccttccctc agtcagcacc tcatggtgta 3180

gtcttcttgc atgtgactta tgtccctgca caagaaaaga acttcacaac tgctcctgcc 3240

atttgtcatg atggaaaagc acactttcct cgtgaaggtg tctttgtttc aaatggcaca 3300

cactggtttg taacacaaag gaatttttat gaaccacaaa tcattactac agacaacaca 3360

tttgtgtctg gtaactgtga tgttgtaata ggaattgtca acaacacagt ttatgatcct 3420

ttgcaacctg aattagactc attcaaggag gagttagata aatattttaa gaatcataca 3480

tcaccagatg ttgatttagg tgacatctct ggcattaatg cttcagttgt aaacattcaa 3540

aaagaaattg accgcctcaa tgaggttgcc aagaatttaa atgaatctct catcgatctc 3600

caagaacttg gaaagtatga gcagtatata aaatggccat ggtacatttg gctaggtttt 3660

atagctggct tgattgccat agtaatggtg acaattatgc tttgctgtat gaccagttgc 3720

tgtagttgtc tcaagggctg ttgttcttgt ggatcctgct gcaaatttga tgaagacgac 3780

tctgagccag tgctcaaagg agtcaaatta cattacacat aa 3822

<210> 3

<211> 10079

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3

cgcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60

aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180

gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240

ctaattcact cccaacgaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300

tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccaggga tcagatatcc actgaccttt 360

ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagagaagt tagaagaagc caacaaagga 420

gagaacacca gcttgttaca acctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480

gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acggtggccc gagagctgca 540

tccggagtac ttcaagaact gctgatatcg agcttgctac aagggacttt ccgctggggg 600

actttccagg gaggcgtggc ctgggcggga ctggggagtg gcgagccctc agatcctgca 660

tataagcagc tgctttttgc ctgtactggg tctctctggt tagaccagat ctgagcctgg 720

gagctctctg gctaactagg gaacccactg cttaagcctc aataaagctt gccttgagtg 780

cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta actagagatc cctcagaccc 840

ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccgaa cagggacttg aaagcgaaag 900

ggaaaccaga ggagctctct cgacgcagga ctcggcttgc tgaagcgcgc acggcaagag 960

gcgaggggcg gcgactggtg agtacgccaa aaattttgac tagcggaggc tagaaggaga 1020

gagatgggtg cgagagcgtc agtattaagc gggggagaat tagatcgcga tgggaaaaaa 1080

ttcggttaag gccaggggga aagaaaaaat ataaattaaa acatatagta tgggcaagca 1140

gggagctaga acgattcgca gttaatcctg gcctgttaga aacatcagaa ggctgtagac 1200

aaatactggg acagctacaa ccatcccttc agacaggatc agaagaactt agatcattat 1260

ataatacagt agcaaccctc tattgtgtgc atcaaaggat agagataaaa gacaccaagg 1320

aagctttaga caagatagag gaagagcaaa acaaaagtaa gaccaccgca cagcaagcgg 1380

ccgctgatct tcagacctgg aggaggagat atgagggaca attggagaag tgaattatat 1440

aaatataaag tagtaaaaat tgaaccatta ggagtagcac ccaccaaggc aaagagaaga 1500

gtggtgcaga gagaaaaaag agcagtggga ataggagctt tgttccttgg gttcttggga 1560

gcagcaggaa gcactatggg cgcagcgtca atgacgctga cggtacaggc cagacaatta 1620

ttgtctggta tagtgcagca gcagaacaat ttgctgaggg ctattgaggc gcaacagcat 1680

ctgttgcaac tcacagtctg gggcatcaag cagctccagg caagaatcct ggctgtggaa 1740

agatacctaa aggatcaaca gctcctgggg atttggggtt gctctggaaa actcatttgc 1800

accactgctg tgccttggaa tgctagttgg agtaataaat ctctggaaca gatttggaat 1860

cacacgacct ggatggagtg ggacagagaa attaacaatt acacaagctt aatacactcc 1920

ttaattgaag aatcgcaaaa ccagcaagaa aagaatgaac aagaattatt ggaattagat 1980

aaatgggcaa gtttgtggaa ttggtttaac ataacaaatt ggctgtggta tataaaatta 2040

ttcataatga tagtaggagg cttggtaggt ttaagaatag tttttgctgt actttctata 2100

gtgaatagag ttaggcaggg atattcacca ttatcgtttc agacccacct cccaaccccg 2160

aggggacccg acaggcccga aggaatagaa gaagaaggtg gagagagaga cagagacaga 2220

tccattcgat tagtgaacgg atctcgacgg tatcgccgaa ttcacaaatg gcagtattca 2280

tccacaattt taaaagaaaa ggggggattg gggggtacag tgcaggggaa agaatagtag 2340

acataatagc aacagacata caaactaaag aattacaaaa acaaattaca aaaattcaaa 2400

attttcgggt ttattacagg gacagcagag atccactttg gctgatacgc gtggagttcc 2460

gcgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat 2520

tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc 2580

aatgggtgga gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc 2640

caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt 2700

acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta 2760

ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg 2820

gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac 2880

gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg ccccattgac gcaaatgggc ggtaggcgtg 2940

tacggtggga ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc gcctggagac 3000

gccatccacg ctgttttgac ctccatagaa gacaccgcga tcggatcccg tacggccacc 3060

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 3120

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 3180
aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 3240
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 3300
aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 3360
atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 3420
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 3480
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 3540

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 3600
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 3660
ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 3720
agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 3780
ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 3840
ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 3900
gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 3960

tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 4020
cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 4080
gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 4140
tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 4200
ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 4260
gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcaa gatcgccgac 4320
tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 4380

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 4440
ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 4500
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 4560
aatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 4620
ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 4680
ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 4740
ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 4800

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 4860

ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg atgtgaattg cacagaggtg 4920

cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 4980

aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agcacgtgaa caatagctac 5040

gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcctcct atcagaccca gaccaatagt 5100

ccacgacgag cccgaagtgt ggccagccag agcatcattg cctataccat gagcctgggc 5160

gccgagaata gcgtggccta ctccaacaac agcattgcta tccccaccaa cttcaccatc 5220

agcgtgacca ccgagatcct gccagtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 5280

tacatctgcg gagatagcac cgagtgcagc aacctgctgc tgcagtacgg aagtttctgc 5340

acccagctga atcgcgccct gacaggcatt gccgtggaac aggataagaa cacccaagag 5400

gtgttcgccc aagtgaagca aatctacaag accccaccaa tcaaggattt cggcggcttc 5460

aatttcagcc agattctgcc cgatccaagc aagcccagca agcgcagctt catcgaggac 5520

ctgctgttca acaaagtgac actggccgac gccggattca tcaagcagta tggcgattgc 5580

ctgggcgata ttgccgcacg cgatctgatt tgcgcccaga agtttaacgg actgaccgtc 5640

ctgccaccac tgctgacaga tgagatgatc gcccagtaca caagtgccct gctggccgga 5700

accattacca gcggatggac atttggagcc ggtgccgctc tgcagattcc cttcgctatg 5760

cagatggcct accgcttcaa tggcattggc gtgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 5820

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga ttcaggacag cctgagtagt 5880

accgccagcg ctctgggaaa gctgcaggat gtggtcaacc agaacgctca ggccctgaac 5940

accctggtta agcagctgag cagcaacttc ggcgccatca gtagcgtgct gaacgatatc 6000

ctgagccgcc tggataaggt ggaagccgag gtgcagatcg atcgcctgat taccggacgc 6060

ctgcagtccc tgcagaccta tgtgacacag cagctgatcc gagccgccga gattcgagct 6120

agtgctaatc tggccgccac caagatgagc gaatgtgtgc tgggacagag caagcgcgtg 6180

gacttttgcg gcaagggata ccacctgatg agcttcccac agagtgctcc acacggcgtg 6240

gtgtttctgc atgtgaccta cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 6300

atctgccacg acggaaaggc ccattttcca cgcgagggcg tgttcgttag caacggcact 6360

cattggttcg tcacccagcg caacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 6420

ttcgtcagcg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcattgtga acaacaccgt gtacgatcca 6480

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtactttaa gaaccacaca 6540

agccccgacg tggacctggg agacattagc ggaatcaacg ccagcgtggt caacatccag 6600

aaagagattg accgcctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 6660

caagaactgg gcaaatacga gcagtacatt aagtggccct ggtacatctg gctgggcttc 6720

attgccggac tgattgccat cgtgatggtc accattatgc tgtgctgcat gaccagttgc 6780

tgcagctgcc tgaagggatg ctgcagttgc ggaagctgct gcaagttcga cgaggatgat 6840

agcgagccag tgctgaaggg cgtcaagctg cactacacct gataacgagc gcgcctcgag 6900

aattcccgat aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg gtattcttaa 6960

ctatgttgct ccttttacgc tatgtggata cgctgcttta atgcctttgt atcatgctat 7020

tgcttcccgt atggctttca ttttctcctc cttgtataaa tcctggttgc tgtctcttta 7080

tgaggagttg tggcccgttg tcaggcaacg tggcgtggtg tgcactgtgt ttgctgacgc 7140

aacccccact ggttggggca ttgccaccac ctgtcagctc ctttccggga ctttcgcttt 7200

ccccctccct attgccacgg cggaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg 7260

ggctcggctg ttgggcactg acaattccgt ggtgttgtcg gggaagctga cgtcctttcc 7320

gcggctgctc gcctgtgttg ccacctggat tctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc 7380

ttcggccctc aatccagcgg accttccttc ccgcggcctg ctgccggctc tgcggcctct 7440

tccgcgtctt cgccttcgcc ctcagacgag tcggatctcc ctttgggccg cctccccgca 7500

tcgggggtac ctttaagacc aatgacttac aaggcagctg tagatcttag ccacttttta 7560

aaagaaaagg ggggactgga agggctaatt cactcccaac gaagacaaga tcgtcgagag 7620

atgctgcata taagcagctg ctttttgctt gtactgggtc tctctggtta gaccagatct 7680

gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct taagcctcaa taaagcttgc 7740

cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc 7800

tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagttc tagagggccc gtttaaaccc 7860

gctgatcagc ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg 7920

tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa 7980

ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtggggtg gggcaggaca 8040

gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg 8100

cttctactgg gcggttttat ggacagcaag cgaaccggaa ttgccagctg gggcgccctc 8160

tggtaaggtt gggaagccct gcaaagtaaa ctggatggct ttctcgccgc caaggatctg 8220

atggcgcagg ggatcaagct ctgatcaaga gacaggatga ggatcgtttc gcatgattga 8280

acaagatgga ttgcacgcag gttctccggc cgcttgggtg gagaggctat tcggctatga 8340

ctgggcacaa cagacaatcg gctgctctga tgccgccgtg ttccggctgt cagcgcaggg 8400

gcgcccggtt ctttttgtca agaccgacct gtccggtgcc ctgaatgaac tgcaagacga 8460

ggcagcgcgg ctatcgtggc tggccacgac gggcgttcct tgcgcagctg tgctcgacgt 8520

tgtcactgaa gcgggaaggg actggctgct attgggcgaa gtgccggggc aggatctcct 8580

gtcatctcac cttgctcctg ccgagaaagt atccatcatg gctgatgcaa tgcggcggct 8640
gcatacgctt gatccggcta cctgcccatt cgaccaccaa gcgaaacatc gcatcgagcg 8700
agcacgtact cggatggaag ccggtcttgt cgatcaggat gatctggacg aagagcatca 8760
ggggctcgcg ccagccgaac tgttcgccag gctcaaggcg agcatgcccg acggcgagga 8820
tctcgtcgtg acccatggcg atgcctgctt gccgaatatc atggtggaaa atggccgctt 8880
ttctggattc atcgactgtg gccggctggg tgtggcggac cgctatcagg acatagcgtt 8940
ggctacccgt gatattgctg aagagcttgg cggcgaatgg gctgaccgct tcctcgtgct 9000

ttacggtatc gccgctcccg attcgcagcg catcgccttc tatcgccttc ttgacgagtt 9060
cttctgaatt attaacgctt acaatttcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg 9120
cggtatttca caccgcatac aggtggcact tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt 9180
tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata accctgataa 9240
atgcttcaat aatagcacgt gctaaaactt catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag 9300
atccttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg 9360
tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc 9420

tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcggtgg tttgtttgcc ggatcaagag 9480
ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc 9540
cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac 9600
ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc 9660
gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacgggggt 9720
tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt 9780
gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc 9840

ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt 9900
tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca 9960
gggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctgggcttt 10020
tgctggcctt ttgctcacat gttcttgact cttcgcgatg tacgggccag atatacgcg 10079

<210> 4

<211> 3825

<212> DNA

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 4

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 60

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 120

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 240

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 300

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 660

agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 720

ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 780

ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 900

tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 960

cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 1080

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 1140

ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcaa gatcgccgac 1260

tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 1380

ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 1560

ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 1740

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 1800

ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg atgtgaattg cacagaggtg 1860
cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 1920
aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980
gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcctcct atcagaccca gaccaatagt 2040
ccacgacgag cccgaagtgt ggccagccag agcatcattg cctataccat gagcctgggc 2100
gccgagaata gcgtggccta ctccaacaac agcattgcta tccccaccaa cttcaccatc 2160
agcgtgacca ccgagatcct gccagtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gagatagcac cgagtgcagc aacctgctgc tgcagtacgg aagtttctgc 2280
acccagctga atcgcgccct gacaggcatt gccgtggaac aggataagaa cacccaagag 2340
gtgttcgccc aagtgaagca aatctacaag accccaccaa tcaaggattt cggcggcttc 2400
aatttcagcc agattctgcc cgatccaagc aagcccagca agcgcagctt catcgaggac 2460
ctgctgttca acaaagtgac actggccgac gccggattca tcaagcagta tggcgattgc 2520
ctgggcgata ttgccgcacg cgatctgatt tgcgcccaga agtttaacgg actgaccgtc 2580
ctgccaccac tgctgacaga tgagatgatc gcccagtaca caagtgccct gctggccgga 2640

accattacca gcggatggac atttggagcc ggtgccgctc tgcagattcc cttcgctatg 2700
cagatggcct accgcttcaa tggcattggc gtgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga ttcaggacag cctgagtagt 2820
accgccagcg ctctgggaaa gctgcaggat gtggtcaacc agaacgctca ggccctgaac 2880
accctggtta agcagctgag cagcaacttc ggcgccatca gtagcgtgct gaacgatatc 2940
ctgagccgcc tggataaggt ggaagccgag gtgcagatcg atcgcctgat taccggacgc 3000
ctgcagtccc tgcagaccta tgtgacacag cagctgatcc gagccgccga gattcgagct 3060

agtgctaatc tggccgccac caagatgagc gaatgtgtgc tgggacagag caagcgcgtg 3120
gacttttgcg gcaagggata ccacctgatg agcttcccac agagtgctcc acacggcgtg 3180
gtgtttctgc atgtgaccta cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240
atctgccacg acggaaaggc ccattttcca cgcgagggcg tgttcgttag caacggcact 3300
cattggttcg tcacccagcg caacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
ttcgtcagcg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcattgtga acaacaccgt gtacgatcca 3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtactttaa gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg agacattagc ggaatcaacg ccagcgtggt caacatccag 3540

aaagagattg accgcctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg gcaaatacga gcagtacatt aagtggccct ggtacatctg gctgggcttc 3660

attgccggac tgattgccat cgtgatggtc accattatgc tgtgctgcat gaccagttgc 3720

tgcagctgcc tgaagggatg ctgcagttgc ggaagctgct gcaagttcga cgaggatgat 3780

agcgagccag tgctgaaggg cgtcaagctg cactacacct gataa 3825

<210> 5

<211> 1273

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 5

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

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

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser

245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
500 505 510

Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525

Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540

Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620

His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

660 665 670

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

675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815

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

820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

865 870 875 880

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

885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
930 935 940
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
965 970 975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
980 985 990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
995 1000 1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
1010 1015 1020

Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
1025 1030 1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
1040 1045 1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
1055 1060 1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
1085 1090 1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
1100 1105 1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
1115 1120 1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro

1250 1255 1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1265 1270

<210> 6

<211> 10079

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 6

cgcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60

aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180

gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240

ctaattcact cccaacgaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300

tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccaggga tcagatatcc actgaccttt 360

ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagagaagt tagaagaagc caacaaagga 420

gagaacacca gcttgttaca acctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480

gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acggtggccc gagagctgca 540

tccggagtac ttcaagaact gctgatatcg agcttgctac aagggacttt ccgctggggg 600

actttccagg gaggcgtggc ctgggcggga ctggggagtg gcgagccctc agatcctgca 660

tataagcagc tgctttttgc ctgtactggg tctctctggt tagaccagat ctgagcctgg 720

gagctctctg gctaactagg gaacccactg cttaagcctc aataaagctt gccttgagtg 780

cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta actagagatc cctcagaccc 840

ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccgaa cagggacttg aaagcgaaag 900

ggaaaccaga ggagctctct cgacgcagga ctcggcttgc tgaagcgcgc acggcaagag 960

gcgaggggcg gcgactggtg agtacgccaa aaattttgac tagcggaggc tagaaggaga 1020

gagatgggtg cgagagcgtc agtattaagc gggggagaat tagatcgcga tgggaaaaaa 1080

ttcggttaag gccaggggga aagaaaaaat ataaattaaa acatatagta tgggcaagca 1140

gggagctaga acgattcgca gttaatcctg gcctgttaga aacatcagaa ggctgtagac 1200

aaatactggg acagctacaa ccatcccttc agacaggatc agaagaactt agatcattat 1260

ataatacagt agcaaccctc tattgtgtgc atcaaaggat agagataaaa gacaccaagg 1320

aagctttaga caagatagag gaagagcaaa acaaaagtaa gaccaccgca cagcaagcgg 1380

ccgctgatct tcagacctgg aggaggagat atgagggaca attggagaag tgaattatat 1440

aaatataaag tagtaaaaat tgaaccatta ggagtagcac ccaccaaggc aaagagaaga 1500

gtggtgcaga gagaaaaaag agcagtggga ataggagctt tgttccttgg gttcttggga 1560

gcagcaggaa gcactatggg cgcagcgtca atgacgctga cggtacaggc cagacaatta 1620

ttgtctggta tagtgcagca gcagaacaat ttgctgaggg ctattgaggc gcaacagcat 1680

ctgttgcaac tcacagtctg gggcatcaag cagctccagg caagaatcct ggctgtggaa 1740

agatacctaa aggatcaaca gctcctgggg atttggggtt gctctggaaa actcatttgc 1800

accactgctg tgccttggaa tgctagttgg agtaataaat ctctggaaca gatttggaat 1860

cacacgacct ggatggagtg ggacagagaa attaacaatt acacaagctt aatacactcc 1920

ttaattgaag aatcgcaaaa ccagcaagaa aagaatgaac aagaattatt ggaattagat 1980

aaatgggcaa gtttgtggaa ttggtttaac ataacaaatt ggctgtggta tataaaatta 2040

ttcataatga tagtaggagg cttggtaggt ttaagaatag tttttgctgt actttctata 2100

gtgaatagag ttaggcaggg atattcacca ttatcgtttc agacccacct cccaaccccg 2160

aggggacccg acaggcccga aggaatagaa gaagaaggtg gagagagaga cagagacaga 2220

tccattcgat tagtgaacgg atctcgacgg tatcgccgaa ttcacaaatg gcagtattca 2280

tccacaattt taaaagaaaa ggggggattg gggggtacag tgcaggggaa agaatagtag 2340

acataatagc aacagacata caaactaaag aattacaaaa acaaattaca aaaattcaaa 2400
attttcgggt ttattacagg gacagcagag atccactttg gctgatacgc gtggagttcc 2460
gcgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat 2520
tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc 2580
aatgggtgga gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc 2640
caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt 2700
acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta 2760

ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg 2820
gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac 2880
gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg ccccattgac gcaaatgggc ggtaggcgtg 2940
tacggtggga ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc gcctggagac 3000
gccatccacg ctgttttgac ctccatagaa gacaccgcga tcggatctcg tacggccacc 3060
atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 3120
cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 3180

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 3240
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 3300
aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 3360
atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 3420
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 3480
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 3540
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 3600

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 3660
ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 3720
agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 3780
ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 3840
ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 3900
gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 3960
tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 4020

cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 4080

gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 4140

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 4200

ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 4260

gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcaa gatcgccgac 4320

tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 4380

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 4440

ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 4500

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 4560

aatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 4620

ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 4680

ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 4740

ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 4800

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 4860

ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg atgtgaattg cacagaggtg 4920

cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 4980

aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agcacgtgaa caatagctac 5040

gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcctcct atcagaccca gaccaatagt 5100

ccacgacgag cccgaagtgt ggccagccag agcatcattg cctataccat gagcctgggc 5160

gccgagaata gcgtggccta ctccaacaac agcattgcta tccccaccaa cttcaccatc 5220

agcgtgacca ccgagatcct gccagtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 5280

tacatctgcg gagatagcac cgagtgcagc aacctgctgc tgcagtacgg aagtttctgc 5340

acccagctga atcgcgccct gacaggcatt gccgtggaac aggataagaa cacccaagag 5400

gtgttcgccc aagtgaagca aatctacaag accccaccaa tcaaggattt cggcggcttc 5460

aatttcagcc agattctgcc cgatccaagc aagcccagca agcgcagctt catcgaggac 5520

ctgctgttca acaaagtgac actggccgac gccggattca tcaagcagta tggcgattgc 5580

ctgggcgata ttgccgcacg cgatctgatt tgcgcccaga agtttaacgg actgaccgtc 5640

ctgccaccac tgctgacaga tgagatgatc gcccagtaca caagtgccct gctggccgga 5700

accattacca gcggatggac atttggagcc ggtgccgctc tgcagattcc cttcgctatg 5760

cagatggcct accgcttcaa tggcattggc gtgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 5820

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga ttcaggacag cctgagtagt 5880

accgccagcg ctctgggaaa gctgcaggat gtggtcaacc agaacgctca ggccctgaac 5940

accctggtta agcagctgag cagcaacttc ggcgccatca gtagcgtgct gaacgatatc 6000

ctgagccgcc tggatccacc agaagccgag gtgcagatcg atcgcctgat taccggacgc 6060

ctgcagtccc tgcagaccta tgtgacacag cagctgatcc gagccgccga gattcgagct 6120

agtgctaatc tggccgccac caagatgagc gaatgtgtgc tgggacagag caagcgcgtg 6180

gacttttgcg gcaagggata ccacctgatg agcttcccac agagtgctcc acacggcgtg 6240

gtgtttctgc atgtgaccta cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 6300

atctgccacg acggaaaggc ccattttcca cgcgagggcg tgttcgttag caacggcact 6360

cattggttcg tcacccagcg caacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 6420

ttcgtcagcg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcattgtga acaacaccgt gtacgatcca 6480

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtactttaa gaaccacaca 6540

agccccgacg tggacctggg agacattagc ggaatcaacg ccagcgtggt caacatccag 6600

aaagagattg accgcctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 6660

caagaactgg gcaaatacga gcagtacatt aagtggccct ggtacatctg gctgggcttc 6720

attgccggac tgattgccat cgtgatggtc accattatgc tgtgctgcat gaccagttgc 6780

tgcagctgcc tgaagggatg ctgcagttgc ggaagctgct gcaagttcga cgaggatgat 6840

agcgagccag tgctgaaggg cgtcaagctg cactacacct gataacgagc gcgcctcgag 6900

aattcccgat aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg gtattcttaa 6960

ctatgttgct ccttttacgc tatgtggata cgctgcttta atgcctttgt atcatgctat 7020

tgcttcccgt atggctttca ttttctcctc cttgtataaa tcctggttgc tgtctcttta 7080

tgaggagttg tggcccgttg tcaggcaacg tggcgtggtg tgcactgtgt ttgctgacgc 7140

aacccccact ggttggggca ttgccaccac ctgtcagctc ctttccggga ctttcgcttt 7200

ccccctccct attgccacgg cggaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg 7260

ggctcggctg ttgggcactg acaattccgt ggtgttgtcg gggaagctga cgtcctttcc 7320

gcggctgctc gcctgtgttg ccacctggat tctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc 7380

ttcggccctc aatccagcgg accttccttc ccgcggcctg ctgccggctc tgcggcctct 7440

tccgcgtctt cgccttcgcc ctcagacgag tcggatctcc ctttgggccg cctccccgca 7500

tcgggggtac ctttaagacc aatgacttac aaggcagctg tagatcttag ccacttttta 7560

aaagaaaagg ggggactgga agggctaatt cactcccaac gaagacaaga tcgtcgagag 7620

atgctgcata taagcagctg ctttttgctt gtactgggtc tctctggtta gaccagatct 7680

gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct taagcctcaa taaagcttgc 7740

cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc 7800

tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagttc tagagggccc gtttaaaccc 7860
gctgatcagc ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg 7920
tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa 7980
ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtggggtg gggcaggaca 8040
gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg 8100
cttctactgg gcggttttat ggacagcaag cgaaccggaa ttgccagctg gggcgccctc 8160
tggtaaggtt gggaagccct gcaaagtaaa ctggatggct ttctcgccgc caaggatctg 8220

atggcgcagg ggatcaagct ctgatcaaga gacaggatga ggatcgtttc gcatgattga 8280
acaagatgga ttgcacgcag gttctccggc cgcttgggtg gagaggctat tcggctatga 8340
ctgggcacaa cagacaatcg gctgctctga tgccgccgtg ttccggctgt cagcgcaggg 8400
gcgcccggtt ctttttgtca agaccgacct gtccggtgcc ctgaatgaac tgcaagacga 8460
ggcagcgcgg ctatcgtggc tggccacgac gggcgttcct tgcgcagctg tgctcgacgt 8520
tgtcactgaa gcgggaaggg actggctgct attgggcgaa gtgccggggc aggatctcct 8580
gtcatctcac cttgctcctg ccgagaaagt atccatcatg gctgatgcaa tgcggcggct 8640

gcatacgctt gatccggcta cctgcccatt cgaccaccaa gcgaaacatc gcatcgagcg 8700
agcacgtact cggatggaag ccggtcttgt cgatcaggat gatctggacg aagagcatca 8760
ggggctcgcg ccagccgaac tgttcgccag gctcaaggcg agcatgcccg acggcgagga 8820
tctcgtcgtg acccatggcg atgcctgctt gccgaatatc atggtggaaa atggccgctt 8880
ttctggattc atcgactgtg gccggctggg tgtggcggac cgctatcagg acatagcgtt 8940
ggctacccgt gatattgctg aagagcttgg cggcgaatgg gctgaccgct tcctcgtgct 9000
ttacggtatc gccgctcccg attcgcagcg catcgccttc tatcgccttc ttgacgagtt 9060

cttctgaatt attaacgctt acaatttcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg 9120
cggtatttca caccgcatac aggtggcact tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt 9180
tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata accctgataa 9240
atgcttcaat aatagcacgt gctaaaactt catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag 9300
atccttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg 9360
tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc 9420
tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcggtgg tttgtttgcc ggatcaagag 9480

ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc 9540

cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac 9600

ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc 9660

gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacgggggt 9720

tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt 9780

gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc 9840

ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt 9900

tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca 9960

gggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctgggcttt 10020

tgctggcctt ttgctcacat gttcttgact cttcgcgatg tacgggccag atatacgcg 10079

<210> 7

<211> 3825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 7

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 60

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 120

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 240

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 300

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 660

agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 720

ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 780

ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 900

tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 960

cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 1080

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 1140

ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcaa gatcgccgac 1260

tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 1380

ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 1560

ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 1740

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 1800

ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg atgtgaattg cacagaggtg 1860

cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcctcct atcagaccca gaccaatagt 2040

ccacgacgag cccgaagtgt ggccagccag agcatcattg cctataccat gagcctgggc 2100

gccgagaata gcgtggccta ctccaacaac agcattgcta tccccaccaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca ccgagatcct gccagtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gagatagcac cgagtgcagc aacctgctgc tgcagtacgg aagtttctgc 2280

acccagctga atcgcgccct gacaggcatt gccgtggaac aggataagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca aatctacaag accccaccaa tcaaggattt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatccaagc aagcccagca agcgcagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtgac actggccgac gccggattca tcaagcagta tggcgattgc 2520

ctgggcgata ttgccgcacg cgatctgatt tgcgcccaga agtttaacgg actgaccgtc 2580

ctgccaccac tgctgacaga tgagatgatc gcccagtaca caagtgccct gctggccgga 2640

accattacca gcggatggac atttggagcc ggtgccgctc tgcagattcc cttcgctatg 2700
cagatggcct accgcttcaa tggcattggc gtgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga ttcaggacag cctgagtagt 2820
accgccagcg ctctgggaaa gctgcaggat gtggtcaacc agaacgctca ggccctgaac 2880
accctggtta agcagctgag cagcaacttc ggcgccatca gtagcgtgct gaacgatatc 2940
ctgagccgcc tggatccacc agaagccgag gtgcagatcg atcgcctgat taccggacgc 3000
ctgcagtccc tgcagaccta tgtgacacag cagctgatcc gagccgccga gattcgagct 3060

agtgctaatc tggccgccac caagatgagc gaatgtgtgc tgggacagag caagcgcgtg 3120
gacttttgcg gcaagggata ccacctgatg agcttcccac agagtgctcc acacggcgtg 3180
gtgtttctgc atgtgaccta cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240
atctgccacg acggaaaggc ccattttcca cgcgagggcg tgttcgttag caacggcact 3300
cattggttcg tcacccagcg caacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
ttcgtcagcg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcattgtga acaacaccgt gtacgatcca 3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtactttaa gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg agacattagc ggaatcaacg ccagcgtggt caacatccag 3540
aaagagattg accgcctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg gcaaatacga gcagtacatt aagtggccct ggtacatctg gctgggcttc 3660
attgccggac tgattgccat cgtgatggtc accattatgc tgtgctgcat gaccagttgc 3720
tgcagctgcc tgaagggatg ctgcagttgc ggaagctgct gcaagttcga cgaggatgat 3780
agcgagccag tgctgaaggg cgtcaagctg cactacacct gataa 3825

<210> 8
<211> 1273
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 8
Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
65 70 75 80
Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95
Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110
Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125
Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
130 135 140
Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
145 150 155 160
Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
165 170 175
Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190
Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240
Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser

245 250 255
Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe

450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val

500 505 510

Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525
Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540
Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
545 550 555 560
Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

565 570 575
Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590
Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605
Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser

625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
675 680 685
Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700
Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720
Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735
Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750
Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

```
        755                 760                 765
Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
    770                 775                 780
Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785                 790                 795                 800
Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
                805                 810                 815
Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

            820                 825                 830
Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
        835                 840                 845
Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
    850                 855                 860
Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865                 870                 875                 880
Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

                885                 890                 895
Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
            900                 905                 910
Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
        915                 920                 925
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
    930                 935                 940
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

945                 950                 955                 960
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
                965                 970                 975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
            980                 985                 990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg  Leu Gln Ser Leu Gln  Thr Tyr Val
        995                 1000                1005
```

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro

1250 1255 1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1265 1270

<210> 9

<211> 10079

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 9

cgcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60

aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180

gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240

ctaattcact cccaacgaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300

tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccaggga tcagatatcc actgaccttt 360

ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagagaagt tagaagaagc caacaaagga 420

gagaacacca gcttgttaca acctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480

gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acggtggccc gagagctgca 540

tccggagtac ttcaagaact gctgatatcg agcttgctac aagggacttt ccgctggggg 600

actttccagg gaggcgtggc ctgggcggga ctggggagtg gcgagccctc agatcctgca 660

tataagcagc tgctttttgc ctgtactggg tctctctggt tagaccagat ctgagcctgg 720

gagctctctg gctaactagg gaacccactg cttaagcctc aataaagctt gccttgagtg 780

cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta actagagatc cctcagaccc 840

ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccgaa cagggacttg aaagcgaaag 900

ggaaaccaga ggagctctct cgacgcagga ctcggcttgc tgaagcgcgc acggcaagag 960

gcgaggggcg gcgactggtg agtacgccaa aaattttgac tagcggaggc tagaaggaga 1020

gagatgggtg cgagagcgtc agtattaagc gggggagaat tagatcgcga tgggaaaaaa 1080

ttcggttaag gccaggggga aagaaaaaat ataaattaaa acatatagta tgggcaagca 1140

gggagctaga acgattcgca gttaatcctg gcctgttaga aacatcagaa ggctgtagac 1200

aaatactggg acagctacaa ccatcccttc agacaggatc agaagaactt agatcattat 1260

ataatacagt agcaaccctc tattgtgtgc atcaaaggat agagataaaa gacaccaagg 1320

aagctttaga caagatagag gaagagcaaa acaaaagtaa gaccaccgca cagcaagcgg 1380

ccgctgatct tcagacctgg aggaggagat atgagggaca attggagaag tgaattatat 1440

aaatataaag tagtaaaaat tgaaccatta ggagtagcac ccaccaaggc aaagagaaga 1500

gtggtgcaga gagaaaaaag agcagtggga ataggagctt tgttccttgg gttcttggga 1560

gcagcaggaa gcactatggg cgcagcgtca atgacgctga cggtacaggc cagacaatta 1620

ttgtctggta tagtgcagca gcagaacaat ttgctgaggg ctattgaggc gcaacagcat 1680

ctgttgcaac tcacagtctg gggcatcaag cagctccagg caagaatcct ggctgtggaa 1740

agatacctaa aggatcaaca gctcctgggg atttggggtt gctctggaaa actcatttgc 1800

accactgctg tgccttggaa tgctagttgg agtaataaat ctctggaaca gatttggaat 1860

cacacgacct ggatggagtg ggacagagaa attaacaatt acacaagctt aatacactcc 1920

ttaattgaag aatcgcaaaa ccagcaagaa aagaatgaac aagaattatt ggaattagat 1980

aaatgggcaa gtttgtggaa ttggtttaac ataacaaatt ggctgtggta tataaaatta 2040

ttcataatga tagtaggagg cttggtaggt ttaagaatag tttttgctgt actttctata 2100

gtgaatagag ttaggcaggg atattcacca ttatcgtttc agacccacct cccaaccccg 2160

aggggacccg acaggcccga aggaatagaa gaagaaggtg gagagagaga cagagacaga 2220

tccattcgat tagtgaacgg atctcgacgg tatcgccgaa ttcacaaatg gcagtattca 2280

tccacaattt taaaagaaaa ggggggattg gggggtacag tgcaggggaa agaatagtag 2340

acataatagc aacagacata caaactaaag aattacaaaa acaaattaca aaaattcaaa 2400

attttcgggt ttattacagg gacagcagag atccactttg gctgatacgc gtggagttcc 2460

gcgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat 2520

tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc 2580

aatgggtgga gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc 2640

caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt 2700

acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta 2760

ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg 2820

gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac 2880

gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg ccccattgac gcaaatgggc ggtaggcgtg 2940

tacggtggga ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc gcctggagac 3000

gccatccacg ctgttttgac ctccatagaa gacaccgcga tcggatctcg tacggccacc 3060

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 3120

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 3180

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 3240

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 3300

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 3360

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 3420

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 3480

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 3540

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 3600

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 3660

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 3720

agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 3780

ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 3840

ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 3900

gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 3960

tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 4020

cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 4080

gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 4140

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 4200

ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 4260

gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcaa gatcgccgac 4320

tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 4380

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 4440

ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 4500

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 4560

aatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 4620

ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 4680

ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 4740

ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 4800

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 4860
ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg atgtgaattg cacagaggtg 4920
cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 4980
aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agcacgtgaa caatagctac 5040
gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcctcct atcagaccca gaccaatagt 5100
ccaggatccg ccggaagtgt ggccagccag agcatcattg cctataccat gagcctgggc 5160
gccgagaata gcgtggccta ctccaacaac agcattgcta tccccaccaa cttcaccatc 5220

agcgtgacca ccgagatcct gccagtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 5280
tacatctgcg gagatagcac cgagtgcagc aacctgctgc tgcagtacgg aagtttctgc 5340
acccagctga atcgcgccct gacaggcatt gccgtggaac aggataagaa cacccaagag 5400
gtgttcgccc aagtgaagca aatctacaag accccaccaa tcaaggattt cggcggcttc 5460
aatttcagcc agattctgcc cgatccaagc aagcccagca agcgcagctt catcgaggac 5520
ctgctgttca acaaagtgac actggccgac gccggattca tcaagcagta tggcgattgc 5580
ctgggcgata ttgccgcacg cgatctgatt tgcgcccaga agtttaacgg actgaccgtc 5640

ctgccaccac tgctgacaga tgagatgatc gcccagtaca caagtgccct gctggccgga 5700
accattacca gcggatggac atttggagcc ggtgccgctc tgcagattcc cttcgctatg 5760
cagatggcct accgcttcaa tggcattggc gtgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 5820
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga ttcaggacag cctgagtagt 5880
accgccagcg ctctgggaaa gctgcaggat gtggtcaacc agaacgctca ggccctgaac 5940
accctggtta agcagctgag cagcaacttc ggcgccatca gtagcgtgct gaacgatatc 6000
ctgagccgcc tggatccacc agaagccgag gtgcagatcg atcgcctgat taccggacgc 6060

ctgcagtccc tgcagaccta tgtgacacag cagctgatcc gagccgccga gattcgagct 6120
agtgctaatc tggccgccac caagatgagc gaatgtgtgc tgggacagag caagcgcgtg 6180
gacttttgcg gcaagggata ccacctgatg agcttcccac agagtgctcc acacggcgtg 6240
gtgtttctgc atgtgaccta cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 6300
atctgccacg acggaaaggc ccattttcca cgcgagggcg tgttcgttag caacggcact 6360
cattggttcg tcacccagcg caacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 6420
ttcgtcagcg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcattgtga acaacaccgt gtacgatcca 6480

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtactttaa gaaccacaca 6540

agccccgacg tggacctggg agacattagc ggaatcaacg ccagcgtggt caacatccag 6600

aaagagattg accgcctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 6660

caagaactgg gcaaatacga gcagtacatt aagtggccct ggtacatctg gctgggcttc 6720

attgccggac tgattgccat cgtgatggtc accattatgc tgtgctgcat gaccagttgc 6780

tgcagctgcc tgaagggatg ctgcagttgc ggaagctgct gcaagttcga cgaggatgat 6840

agcgagccag tgctgaaggg cgtcaagctg cactacacct gataacgagc gcgcctcgag 6900

aattcccgat aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg gtattcttaa 6960

ctatgttgct ccttttacgc tatgtggata cgctgcttta atgcctttgt atcatgctat 7020

tgcttcccgt atggctttca ttttctcctc cttgtataaa tcctggttgc tgtctcttta 7080

tgaggagttg tggcccgttg tcaggcaacg tggcgtggtg tgcactgtgt ttgctgacgc 7140

aacccccact ggttggggca ttgccaccac ctgtcagctc ctttccggga ctttcgcttt 7200

ccccctccct attgccacgg cggaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg 7260

ggctcggctg ttgggcactg acaattccgt ggtgttgtcg gggaagctga cgtcctttcc 7320

gcggctgctc gcctgtgttg ccacctggat tctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc 7380

ttcggccctc aatccagcgg accttccttc ccgcggcctg ctgccggctc tgcggcctct 7440

tccgcgtctt cgccttcgcc ctcagacgag tcggatctcc ctttgggccg cctccccgca 7500

tcgggggtac ctttaagacc aatgacttac aaggcagctg tagatcttag ccacttttta 7560

aaagaaaagg ggggactgga agggctaatt cactcccaac gaagacaaga tcgtcgagag 7620

atgctgcata taagcagctg ctttttgctt gtactgggtc tctctggtta gaccagatct 7680

gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct taagcctcaa taaagcttgc 7740

cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc 7800

tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagttc tagagggccc gtttaaaccc 7860

gctgatcagc ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg 7920

tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa 7980

ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtggggtg gggcaggaca 8040

gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg 8100

cttctactgg gcggttttat ggacagcaag cgaaccggaa ttgccagctg gggcgccctc 8160

tggtaaggtt gggaagccct gcaaagtaaa ctggatggct ttctcgccgc caaggatctg 8220

atggcgcagg ggatcaagct ctgatcaaga gacaggatga ggatcgtttc gcatgattga 8280

acaagatgga ttgcacgcag gttctccggc cgcttgggtg gagaggctat tcggctatga 8340

ctgggcacaa cagacaatcg gctgctctga tgccgccgtg ttccggctgt cagcgcaggg 8400

gcgcccggtt ctttttgtca agaccgacct gtccggtgcc ctgaatgaac tgcaagacga 8460

ggcagcgcgg ctatcgtggc tggccacgac gggcgttcct tgcgcagctg tgctcgacgt 8520

tgtcactgaa gcgggaaggg actggctgct attgggcgaa gtgccggggc aggatctcct 8580

gtcatctcac cttgctcctg ccgagaaagt atccatcatg gctgatgcaa tgcggcggct 8640

gcatacgctt gatccggcta cctgcccatt cgaccaccaa gcgaaacatc gcatcgagcg 8700

agcacgtact cggatggaag ccggtcttgt cgatcaggat gatctggacg aagagcatca 8760

ggggctcgcg ccagccgaac tgttcgccag gctcaaggcg agcatgcccg acggcgagga 8820

tctcgtcgtg acccatggcg atgcctgctt gccgaatatc atggtggaaa atggccgctt 8880

ttctggattc atcgactgtg gccggctggg tgtggcggac cgctatcagg acatagcgtt 8940

ggctacccgt gatattgctg aagagcttgg cggcgaatgg gctgaccgct tcctcgtgct 9000

ttacggtatc gccgctcccg attcgcagcg catcgccttc tatcgccttc ttgacgagtt 9060

cttctgaatt attaacgctt acaatttcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg 9120

cggtatttca caccgcatac aggtggcact tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt 9180

tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata accctgataa 9240

atgcttcaat aatagcacgt gctaaaactt catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag 9300

atccttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg 9360

tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc 9420

tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcggtgg tttgtttgcc ggatcaagag 9480

ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc 9540

cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac 9600

ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc 9660

gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacgggggt 9720

tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt 9780

gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc 9840

ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt 9900

tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca 9960

gggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctgggcttt 10020

tgctggcctt ttgctcacat gttcttgact cttcgcgatg tacgggccag atatacgcg 10079

<210> 10

<211> 3825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 10

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 60

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 120

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 240

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 300

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccctc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 660

agtgctctgg aaccccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 720

ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 780

ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 900

tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 960

cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 1080

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 1140

ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcaa gatcgccgac 1260

tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 1380

ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 1560

ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 1740

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 1800

ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg atgtgaattg cacagaggtg 1860

cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcctcct atcagaccca gaccaatagt 2040

ccaggatccg ccggaagtgt ggccagccag agcatcattg cctataccat gagcctgggc 2100

gccgagaata gcgtggccta ctccaacaac agcattgcta tccccaccaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca ccgagatcct gccagtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gagatagcac cgagtgcagc aacctgctgc tgcagtacgg aagtttctgc 2280

acccagctga atcgcgccct gacaggcatt gccgtggaac aggataagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca aatctacaag accccaccaa tcaaggattt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatccaagc aagcccagca agcgcagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtgac actggccgac gccggattca tcaagcagta tggcgattgc 2520

ctgggcgata ttgccgcacg cgatctgatt tgcgcccaga agtttaacgg actgaccgtc 2580

ctgccaccac tgctgacaga tgagatgatc gcccagtaca caagtgccct gctggccgga 2640

accattacca gcggatggac atttggagcc ggtgccgctc tgcagattcc cttcgctatg 2700

cagatggcct accgcttcaa tggcattggc gtgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga ttcaggacag cctgagtagt 2820

accgccagcg ctctgggaaa gctgcaggat gtggtcaacc agaacgctca ggccctgaac 2880

accctggtta agcagctgag cagcaacttc ggcgccatca gtagcgtgct gaacgatatc 2940

ctgagccgcc tggatccacc agaagccgag gtgcagatcg atcgcctgat taccggacgc 3000

ctgcagtccc tgcagaccta tgtgacacag cagctgatcc gagccgccga gattcgagct 3060

agtgctaatc tggccgccac caagatgagc gaatgtgtgc tgggacagag caagcgcgtg 3120

gacttttgcg gcaagggata ccacctgatg agcttcccac agagtgctcc acacggcgtg 3180

gtgtttctgc atgtgaccta cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggaaaggc ccattttcca cgcgagggcg tgttcgttag caacggcact 3300

cattggttcg tcacccagcg caacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

ttcgtcagcg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcattgtga acaacaccgt gtacgatcca 3420

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtactttaa gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg agacattagc ggaatcaacg ccagcgtggt caacatccag 3540
aaagagattg accgcctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg gcaaatacga gcagtacatt aagtggccct ggtacatctg gctgggcttc 3660
attgccggac tgattgccat cgtgatggtc accattatgc tgtgctgcat gaccagttgc 3720
tgcagctgcc tgaagggatg ctgcagttgc ggaagctgct gcaagttcga cgaggatgat 3780
agcgagccag tgctgaaggg cgtcaagctg cactacacct gataa 3825

<210> 11
<211> 1273
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 11

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1 5 10 15
Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
65 70 75 80
Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95
Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

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

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser

245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380
Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400
Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415
Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445
Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460
Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
465 470 475 480
Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
500 505 510
Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525
Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540
Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
565 570 575
Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590
Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605
Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

610 615 620

His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Ser Ala Gly Ser Val Ala
675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700
Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720
Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735
Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765
Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780
Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800
Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830
Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845
Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
995 1000 1005

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
1010 1015 1020

Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
1040 1045 1050

Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro

1250 1255 1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1265 1270

<210> 12

<211> 10046

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 12

cgcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60

aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180
gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240
ctaattcact cccaacgaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300
tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccaggga tcagatatcc actgaccttt 360
ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagagaagt tagaagaagc caacaaagga 420
gagaacacca gcttgttaca acctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480
gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acggtggccc gagagctgca 540

tccggagtac ttcaagaact gctgatatcg agcttgctac aagggacttt ccgctggggg 600
actttccagg gaggcgtggc ctgggcggga ctggggagtg gcgagccctc agatcctgca 660
tataagcagc tgctttttgc ctgtactggg tctctctggt tagaccagat ctgagcctgg 720
gagctctctg gctaactagg gaacccactg cttaagcctc aataaagctt gccttgagtg 780
cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta actagagatc cctcagaccc 840
ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccgaa cagggacttg aaagcgaaag 900
ggaaaccaga ggagctctct cgacgcagga ctcggcttgc tgaagcgcgc acggcaagag 960

gcgaggggcg gcgactggtg agtacgccaa aaattttgac tagcggaggc tagaaggaga 1020
gagatgggtg cgagagcgtc agtattaagc gggggagaat tagatcgcga tgggaaaaaa 1080
ttcggttaag gccaggggga aagaaaaaat ataaattaaa acatatagta tgggcaagca 1140
gggagctaga acgattcgca gttaatcctg gcctgttaga aacatcagaa ggctgtagac 1200
aaatactggg acagctacaa ccatcccttc agacaggatc agaagaactt agatcattat 1260
ataatacagt agcaaccctc tattgtgtgc atcaaaggat agagataaaa gacaccaagg 1320
aagctttaga caagatagag gaagagcaaa acaaaagtaa gaccaccgca cagcaagcgg 1380

ccgctgatct tcagacctgg aggaggagat atgagggaca attggagaag tgaattatat 1440
aaatataaag tagtaaaaat tgaaccatta ggagtagcac ccaccaaggc aaagagaaga 1500
gtggtgcaga gagaaaaaag agcagtggga ataggagctt tgttccttgg gttcttggga 1560
gcagcaggaa gcactatggg cgcagcgtca atgacgctga cggtacaggc cagacaatta 1620
ttgtctggta tagtgcagca gcagaacaat ttgctgaggg ctattgaggc gcaacagcat 1680
ctgttgcaac tcacagtctg gggcatcaag cagctccagg caagaatcct ggctgtggaa 1740
agatacctaa aggatcaaca gctcctgggg atttggggtt gctctggaaa actcatttgc 1800

accactgctg tgccttggaa tgctagttgg agtaataaat ctctggaaca gatttggaat 1860

cacacgacct ggatggagtg ggacagagaa attaacaatt acacaagctt aatacactcc 1920

ttaattgaag aatcgcaaaa ccagcaagaa aagaatgaac aagaattatt ggaattagat 1980

aaatgggcaa gtttgtggaa ttggtttaac ataacaaatt ggctgtggta tataaaatta 2040

ttcataatga tagtaggagg cttggtaggt ttaagaatag tttttgctgt actttctata 2100

gtgaatagag ttaggcaggg atattcacca ttatcgtttc agacccacct cccaaccccg 2160

aggggacccg acaggcccga aggaatagaa gaagaaggtg gagagagaga cagagacaga 2220

tccattcgat tagtgaacgg atctcgacgg tatcgccgaa ttcacaaatg gcagtattca 2280

tccacaattt taaaagaaaa ggggggattg gggggtacag tgcaggggaa agaatagtag 2340

acataatagc aacagacata caaactaaag aattacaaaa acaaattaca aaaattcaaa 2400

attttcgggt ttattacagg gacagcagag atccactttg gctgatacgc gtggagttcc 2460

gcgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat 2520

tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc 2580

aatgggtgga gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc 2640

caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt 2700

acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta 2760

ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg 2820

gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac 2880

gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg ccccattgac gcaaatgggc ggtaggcgtg 2940

tacggtggga ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc gcctggagac 3000

gccatccacg ctgttttgac ctccatagaa gacaccgcga tcggatctcg tacggccacc 3060

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 3120

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 3180

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 3240

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 3300

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 3360

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 3420

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 3480

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 3540

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 3600

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 3660

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 3720

agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 3780

ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 3840

ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 3900

gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 3960

tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 4020

cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 4080

gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 4140

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 4200

ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 4260

gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcaa gatcgccgac 4320

tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 4380

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 4440

ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 4500

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 4560

aatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 4620

ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 4680

ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 4740

ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 4800

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 4860

ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg atgtgaattg cacagaggtg 4920

cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 4980

aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agcacgtgaa caatagctac 5040

gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcatcct atagtgtggc cagccagagc 5100

atcattgcct ataccatgag cctgggcgcc gagaatagcg tggcctactc caacaacagc 5160

attgctatcc ccaccaactt caccatcagc gtgaccaccg agatcctgcc agtgtccatg 5220

accaagacca gcgtggactg caccatgtac atctgcggag atagcaccga gtgcagcaac 5280

ctgctgctgc agtacggaag tttctgcacc cagctgaatc gcgccctgac aggcattgcc 5340

gtggaacagg ataagaacac ccaagaggtg ttcgcccaag tgaagcaaat ctacaagacc 5400

ccaccaatca aggatttcgg cggcttcaat ttcagccaga ttctgcccga tccaagcaag 5460

cccagcaagc gcagcttcat cgaggacctg ctgttcaaca aagtgacact ggccgacgcc 5520

ggattcatca agcagtatgg cgattgcctg ggcgatattg ccgcacgcga tctgatttgc 5580

gcccagaagt ttaacggact gaccgtcctg ccaccactgc tgacagatga gatgatcgcc 5640
cagtacacaa gtgccctgct ggccggaacc attaccagcg gatggacatt tggagccggt 5700
gccgctctgc agattccctt cgctatgcag atggcctacc gcttcaatgg cattggcgtg 5760
acccagaatg tgctgtacga gaaccagaag ctgatcgcca accagttcaa cagcgccatc 5820
ggcaagattc aggacagcct gagtagtacc gccagcgctc tgggaaagct gcaggatgtg 5880
gtcaaccaga acgctcaggc cctgaacacc ctggttaagc agctgagcag caacttcggc 5940
gccatcagta gcgtgctgaa cgatatcctg agccgcctgg atccaccaga agccgaggtg 6000

cagatcgatc gcctgattac cggacgcctg cagtccctgc agacctatgt gacacagcag 6060
ctgatccgag ccgccgagat tcgagctagt gctaatctgg ccgccaccaa gatgagcgaa 6120
tgtgtgctgg gacagagcaa gcgcgtggac ttttgcggca agggatacca cctgatgagc 6180
ttcccacaga gtgctccaca cggcgtggtg tttctgcatg tgacctacgt gcccgctcaa 6240
gagaagaatt tcaccaccgc tccagccatc tgccacgacg gaaaggccca ttttccacgc 6300
gagggcgtgt tcgttagcaa cggcactcat tggttcgtca cccagcgcaa cttctacgag 6360
ccccagatca tcaccaccga caacaccttc gtcagcggca actgcgacgt cgtgatcggc 6420

attgtgaaca acaccgtgta cgatccactg cagcccgagc tggacagctt caaagaggaa 6480
ctggacaagt actttaagaa ccacacaagc cccgacgtgg acctgggaga cattagcgga 6540
atcaacgcca gcgtggtcaa catccagaaa gagattgacc gcctgaacga ggtggccaag 6600
aatctgaacg agagcctgat cgacctgcaa gaactgggca aatacgagca gtacattaag 6660
tggccctggt acatctggct gggcttcatt gccggactga ttgccatcgt gatggtcacc 6720
attatgctgt gctgcatgac cagttgctgc agctgcctga agggatgctg cagttgcgga 6780
agctgctgca agttcgacga ggatgatagc gagccagtgc tgaagggcgt caagctgcac 6840

tacacctgat aacgagcgcg cctcgagaat tcccgataat caacctctgg attacaaaat 6900
ttgtgaaaga ttgactggta ttcttaacta tgttgctcct tttacgctat gtggatacgc 6960
tgctttaatg cctttgtatc atgctattgc ttcccgtatg gctttcattt tctcctcctt 7020
gtataaatcc tggttgctgt ctctttatga ggagttgtgg cccgttgtca ggcaacgtgg 7080
cgtggtgtgc actgtgtttg ctgacgcaac ccccactggt tggggcattg ccaccacctg 7140
tcagctcctt tccgggactt tcgctttccc cctccctatt gccacggcgg aactcatcgc 7200
cgcctgcctt gcccgctgct ggacaggggc tcggctgttg ggcactgaca attccgtggt 7260

gttgtcgggg aagctgacgt cctttccgcg gctgctcgcc tgtgttgcca cctggattct 7320

gcgcgggacg tccttctgct acgtcccttc ggccctcaat ccagcggacc ttccttcccg 7380

cggcctgctg ccggctctgc ggcctcttcc gcgtcttcgc cttcgccctc agacgagtcg 7440

gatctccctt tgggccgcct ccccgcatcg ggggtacctt taagaccaat gacttacaag 7500

gcagctgtag atcttagcca ctttttaaaa gaaaaggggg gactggaagg gctaattcac 7560

tcccaacgaa gacaagatcg tcgagagatg ctgcatataa gcagctgctt tttgcttgta 7620

ctgggtctct ctggttagac cagatctgag cctgggagct ctctggctaa ctagggaacc 7680

cactgcttaa gcctcaataa agcttgcctt gagtgcttca agtagtgtgt gcccgtctgt 7740

tgtgtgactc tggtaactag agatccctca gacccttta gtcagtgtgg aaaatctcta 7800

gcagttctag agggcccgtt taaacccgct gatcagcctc gactgtgcct tctagttgcc 7860

agccatctgt tgtttgcccc tcccccgtgc cttccttgac cctggaaggt gccactccca 7920

ctgtcctttc ctaataaaat gaggaaattg catcgcattg tctgagtagg tgtcattcta 7980

ttctgggggg tggggtgggg caggacagca agggggagga ttgggaagac aatagcaggc 8040

atgctgggga tgcggtgggc tctatggctt ctactgggcg gttttatgga cagcaagcga 8100

accggaattg ccagctgggg cgccctctgg taaggttggg aagccctgca aagtaaactg 8160

gatggctttc tcgccgccaa ggatctgatg gcgcagggga tcaagctctg atcaagagac 8220

aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt ctccggccgc 8280

ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct gctctgatgc 8340

cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg cccggttctt tttgtcaaga ccgacctgtc 8400

cggtgccctg aatgaactgc aagacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg ccacgacggg 8460

cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact ggctgctatt 8520

gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg agaaagtatc 8580

catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct gcccattcga 8640

ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg gtcttgtcga 8700

tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt tcgccaggct 8760

caaggcgagc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg cctgcttgcc 8820

gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc ggctgggtgt 8880

ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc tacccgtgat attgctgaag agcttggcgg 8940

cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt cgcagcgcat 9000

cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgaattatt aacgcttaca atttcctgat 9060

gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacagg tggcactttt 9120

cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat 9180

ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat agcacgtgct aaaacttcat 9240

ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaaatccct 9300

taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct 9360

tgagatcctt ttttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca 9420

gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc 9480

agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc 9540

aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct 9600

gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt accggataag 9660

gcgcagcggt cgggctgaac gggggttcg tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc 9720

tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg 9780

agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa caggagagcg cacgagggag 9840

cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt 9900

gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac 9960

gcggcctttt tacggttcct gggcttttgc tggccttttg ctcacatgtt cttgactctt 10020

cgcgatgtac gggccagata tacgcg 10046

<210> 13

<211> 3792

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 13

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 60

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 120

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 240

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 300

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 660

agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 720

ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 780

ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 900

tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 960

cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 1080

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 1140

ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcaa gatcgccgac 1260

tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 1380

ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 1560

ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 1740

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 1800

ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg atgtgaattg cacagaggtg 1860

cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcatcct atagtgtggc cagccagagc 2040

atcattgcct ataccatgag cctgggcgcc gagaatagcg tggcctactc caacaacagc 2100

attgctatcc ccaccaactt caccatcagc gtgaccaccg agatcctgcc agtgtccatg 2160

accaagacca gcgtggactg caccatgtac atctgcggag atagcaccga gtgcagcaac 2220

ctgctgctgc agtacggaag tttctgcacc cagctgaatc gcgccctgac aggcattgcc 2280

gtggaacagg ataagaacac ccaagaggtg ttcgcccaag tgaagcaaat ctacaagacc 2340

ccaccaatca aggatttcgg cggcttcaat ttcagccaga ttctgcccga tccaagcaag 2400

cccagcaagc gcagcttcat cgaggacctg ctgttcaaca aagtgacact ggccgacgcc 2460

ggattcatca agcagtatgg cgattgcctg ggcgatattg ccgcacgcga tctgatttgc 2520

gcccagaagt ttaacggact gaccgtcctg ccaccactgc tgacagatga gatgatcgcc 2580

cagtacacaa gtgccctgct ggccggaacc attaccagcg gatggacatt tggagccggt 2640

gccgctctgc agattccctt cgctatgcag atggcctacc gcttcaatgg cattggcgtg 2700

acccagaatg tgctgtacga gaaccagaag ctgatcgcca accagttcaa cagcgccatc 2760

ggcaagattc aggacagcct gagtagtacc gccagcgctc tgggaaagct gcaggatgtg 2820

gtcaaccaga acgctcaggc cctgaacacc ctggttaagc agctgagcag caacttcggc 2880

gccatcagta gcgtgctgaa cgatatcctg agccgcctgg atccaccaga agccgaggtg 2940

cagatcgatc gcctgattac cggacgcctg cagtccctgc agacctatgt gacacagcag 3000

ctgatccgag ccgccgagat tcgagctagt gctaatctgg ccgccaccaa gatgagcgaa 3060

tgtgtgctgg gacagagcaa gcgcgtggac ttttgcggca agggatacca cctgatgagc 3120

ttcccacaga gtgctccaca cggcgtggtg tttctgcatg tgacctacgt gcccgctcaa 3180

gagaagaatt tcaccaccgc tccagccatc tgccacgacg gaaaggccca ttttccacgc 3240

gagggcgtgt tcgttagcaa cggcactcat tggttcgtca cccagcgcaa cttctacgag 3300

ccccagatca tcaccaccga caacaccttc gtcagcggca actgcgacgt cgtgatcggc 3360

attgtgaaca acaccgtgta cgatccactg cagcccgagc tggacagctt caaagaggaa 3420

ctggacaagt actttaagaa ccacacaagc cccgacgtgg acctgggaga cattagcgga 3480

atcaacgcca gcgtggtcaa catccagaaa gagattgacc gcctgaacga ggtggccaag 3540

aatctgaacg agagcctgat cgacctgcaa gaactgggca aatacgagca gtacattaag 3600

tggccctggt acatctggct gggcttcatt gccggactga ttgccatcgt gatggtcacc 3660

attatgctgt gctgcatgac cagttgctgc agctgcctga agggatgctg cagttgcgga 3720

agctgctgca agttcgacga ggatgatagc gagccagtgc tgaagggcgt caagctgcac 3780

tacacctgat aa 3792

<210> 14

<211> 1262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 14

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

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

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240
Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255
Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270
Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300
Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365
Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380
Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400
Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

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

465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495
Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
500 505 510
Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525
Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540

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

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

Ser Tyr Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu
675 680 685
Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro
690 695 700
Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met
705 710 715 720

Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr
725 730 735

Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu
740 745 750

Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln
755 760 765

Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys
770 775 780

Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys
785 790 795 800

Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr
805 810 815

Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp
820 825 830

Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr
835 840 845

Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser
850 855 860

Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly
865 870 875 880

Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn
885 890 895

Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile
900 905 910

Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser
915 920 925

Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn
930 935 940

Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly
945 950 955 960

Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro

965 970 975

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

980 985 990

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

995 1000 1005

Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu

1010 1015 1020

Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu

1025 1030 1035

Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His

1040 1045 1050

Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro

1055 1060 1065

Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val

1070 1075 1080

Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe

1085 1090 1095

Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly

1100 1105 1110

Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp

1115 1120 1125

Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp

1190 1195 1200

Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met
1205 1210 1215
Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu
1220 1225 1230

Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp
1235 1240 1245
Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1250 1255 1260

<210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<400> 15
Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly
1 5 10 15

<210> 16
<211> 15
<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<400> 16
Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly
1 5 10 15

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<400> 17
Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys
1 5 10 15

<210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400>

18

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

1 5 10 15

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 19

Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg

1 5 10 15

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 20

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

1 5 10 15

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 21

Ser Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Pro Arg Thr Phe

20

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 22

Pro Arg Arg Ala Arg Ser

1 5

<210> 23

<211> 6

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 23

Pro Gly Ser Ala Gly Ser

1 5

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 24

Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg

1 5 10

<210> 25

<211> 11342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 25

cgcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60

aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180

gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240

ctaattcact cccaacgaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300

tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccaggga tcagatatcc actgaccttt 360

ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagagaagt tagaagaagc caacaaagga 420

gagaacacca gcttgttaca acctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480

gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acggtggccc gagagctgca 540

tccggagtac ttcaagaact gctgatatcg agcttgctac aagggacttt ccgctggggg 600

actttccagg gaggcgtggc ctgggcggga ctggggagtg gcgagccctc agatcctgca 660

tataagcagc tgctttttgc ctgtactggg tctctctggt tagaccagat ctgagcctgg 720

gagctctctg gctaactagg gaacccactg cttaagcctc aataaagctt gccttgagtg 780

cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta actagagatc cctcagaccc 840

ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccgaa cagggacttg aaagcgaaag 900

ggaaaccaga ggagctctct cgacgcagga ctcggcttgc tgaagcgcgc acggcaagag 960

gcgaggggcg gcgactggtg agtacgccaa aaattttgac tagcggaggc tagaaggaga 1020

gagatgggtg cgagagcgtc agtattaagc gggggagaat tagatcgcga tgggaaaaaa 1080

ttcggttaag gccaggggga aagaaaaaat ataaattaaa acatatagta tgggcaagca 1140

gggagctaga acgattcgca gttaatcctg gcctgttaga aacatcagaa ggctgtagac 1200

aaatactggg acagctacaa ccatcccttc agacaggatc agaagaactt agatcattat 1260

ataatacagt agcaaccctc tattgtgtgc atcaaaggat agagataaaa gacaccaagg 1320

aagctttaga caagatagag gaagagcaaa acaaaagtaa gaccaccgca cagcaagcgg 1380

ccgctgatct tcagacctgg aggaggagat atgagggaca attggagaag tgaattatat 1440

aaatataaag tagtaaaaat tgaaccatta ggagtagcac ccaccaaggc aaagagaaga 1500

gtggtgcaga gagaaaaaag agcagtggga ataggagctt tgttccttgg gttcttggga 1560

gcagcaggaa gcactatggg cgcagcgtca atgacgctga cggtacaggc cagacaatta 1620

ttgtctggta tagtgcagca gcagaacaat ttgctgaggg ctattgaggc gcaacagcat 1680

ctgttgcaac tcacagtctg gggcatcaag cagctccagg caagaatcct ggctgtggaa 1740

agatacctaa aggatcaaca gctcctgggg atttggggtt gctctggaaa actcatttgc 1800

accactgctg tgccttggaa tgctagttgg agtaataaat ctctggaaca gatttggaat 1860

cacacgacct ggatggagtg ggacagagaa attaacaatt acacaagctt aatacactcc 1920

ttaattgaag aatcgcaaaa ccagcaagaa aagaatgaac aagaattatt ggaattagat 1980

aaatgggcaa gtttgtggaa ttggtttaac ataacaaatt ggctgtggta tataaaatta 2040

ttcataatga tagtaggagg cttggtaggt ttaagaatag tttttgctgt actttctata 2100

gtgaatagag ttaggcaggg atattcacca ttatcgtttc agacccacct cccaaccccg 2160

aggggacccg acaggcccga aggaatagaa gaagaaggtg gagagagaga cagagacaga 2220

tccattcgat tagtgaacgg atctcgacgg tatcgccgaa ttcacaaatg gcagtattca 2280

tccacaattt taaaagaaaa ggggggattg gggggtacag tgcaggggaa agaatagtag 2340

acataatagc aacagacata caaactaaag aattacaaaa acaaattaca aaaattcaaa 2400

attttcgggt ttattacagg gacagcagag atccactttg gctgatacgc gtatccagtg 2460

ggggaatata aaggtgaaag caggagagac ccctctgact ggaacctctt acctcccaga 2520

agccttgtat gcaaaaccag tgggcattca tttgtatgtt attttgcatc ccgtttgcct 2580

cccagccttc agcaggcccc gaccctcccc tggccagctt ccaccctgac tgccccctgg 2640

ctggctccca ttgagcactg tgggctctcc ccaccattag gtgacagatc aggaacaatc 2700

caggctcagg ctctttatct gtgctctgcc tcccacctgg caggtccact ggccaggctt 2760

ttccagggtc ccttctctcc caggtctgcc ctactatttg tcctcccctt ccccctcagc 2820

tggtagctcg ataagaatca ataggtccac tccagagcaa agaacacagc caaatgtgtc 2880

ataccaggcc ctgccagaaa aacgagctgc tggagctgac aaacttgaag gccaaacacc 2940

taaggttccc cccaacactt cattcagcag ggatggtcat tcagcttcag ggggcaggca 3000

gcatgaaagc ctccctacct ccatccttct cacacagagg ctggggagag catcttggag 3060

gatgcagtcc cctggggcca ggcttctaat ccagacagcc cttacaaggg gggacagggg 3120

aaggactggc ttggagaaaa gtcctagaaa agaggggagg ggcactggcc accagggctg 3180

ggtcgctgct atgatggtcc taggagtgcc tgcctgtcct ctcaggcccc atgcgatgta 3240

ggacacatta cttttattta tttatttatt tattttgagt cagagtttcg ctctggttgc 3300

ccaggctgga gcgcgacggc acgatcttgg ctcactgcaa cctctgcctc ctgggttcaa 3360

gcgattctcc tgcctcagcc tcctgagtag ctgggattac aggcacacac tgtgctggtt 3420

aatttttgta tttttagtag agaaggggtg tcaccatgtt ggtcaggctg gtctcaaatt 3480

ttttttttt ttttttttt tttttgagac agagtcttgc tctgttgtct aggctggagt 3540

gcagtggcat cgaactcttg acctcaagtg atccacccgc ctcggcctcc caaagtgctt 3600

ggattacagg catgagccac tgtgcccggc gatgtgggac acattatcat ctctgtgaga 3660

gatttttggt ctcttttgtc accgcccttc tctcccagct cctagaactg ggcctggctc 3720

acagtaggtg ctgaatgcat actggttgaa ttgtaaatgc tcaggatttg tttaattaag 3780

gatgcaggaa aggtgatata ccggtgtgca gaagtcagga tgcattccct gtccaaatca 3840

cagtgttcca ctgaggcaag gcccttggga gtgaggtcgg gagaggggag ggtggtggag 3900

ggggctcaga gactgggttt gttttgggga gtctgcacct atttgctgag tgaatgtatg 3960

tgtgtgtgca tttgagagca cacctctgta tgattcgggt gtgagtgtgt gtgaggaaac 4020

gtgggcaggc gaggagtgtt tgggagccag gtgcagctgg ggtgtgagtg tgtaagcaag 4080

cagctatgag gctgggcatt gcttctcctc ctcttctcca gctcccagcc tttcttcccc 4140

gggactcctg gggctccagg atgcccccaa gatcccctcc acaagtggat aatttgggct 4200

gcaggttaag gacagctaga gggactcaca ggccattcca cccgcacacc accagacccc 4260
caaatttctt ttttcttttt tttttgagac agagtctcac tctgtcgcca ggctgcagtg 4320
gcgcgatctc ggctcactgc aacctccgcc tcccaggttc aagcgattcc ccttcctcag 4380
cctcccaagt agctgagact acaggcgtgc accatcacgt ccggctaatt ttttgtattt 4440
tagtagagag gggtttcacc atgttggcta ggatggtctc gatctcctga cctcgtgatc 4500
cgcccaccta ggcctcccaa agtgctgaga ttacaggcgt gagccactgc gcccggtcaa 4560
gactcccaaa tttcaaactc gccagcacct cctccacctg ggggagaaga gcataataac 4620

gtcatttcct gccctgaaag cagcctcgag ggccaacaac acctgctgtc cgtgtccatg 4680
cccggttggc caccccgttt ctgggggggtg agcggggctt ggcagggctg cgcggagggc 4740
gcgggggtgg ggcccggggc ggagcggccc ggggcggagg gcgcgggctc cgagccgtcc 4800
acctgtggct ccggcttccg aagcggctcc ggggcggggg cggggcctca ctctgcgata 4860
taactcgggt cgcgcggctc gcgcaggccg ccaccgtcgt ccgcaaagcc tgagtcctgt 4920
cctttctctc tccccggaca gcaatcgata gggctcaggt aagtggtagg agggacctca 4980
actcccagcc ttgtctgacc ctccaattat acactccttt gcctctttcc gtcattccat 5040

aaccacccca acccctactc caccgggagg gggttgggca tacctggatt tccatccgcg 5100
cacctagcca cagggtccct aagagcagca gcagctaggc atgggagggc tctttcccag 5160
gagagagggg gaaggggaca gggttgagag ctttacagag gaagtggaca gcatggaggg 5220
aggtaaggaa aggcctgtaa agaggaggag acactggctc tggcggaatg gggactattg 5280
gagggttaag cggatgtggc taaggctgag tcatctagga gtaaacaaga ggccttcctt 5340
tgggaggagc caatccaggg tgtaggggggc ccagagtgac caggtgcact agggaaaaaa 5400
tgccaggaga gggccaggaa gaggacttgt tagtagcgac tcacttctgg gcaggcaggc 5460

cagccagcta gccagcctgc tgaggcttcc caagaggggc agagtgctgg gatctgggaa 5520
tccaggaaag gagggaatgg ggtggggcta gatgaaaagg gataggtgtc cagggagagc 5580
ctctggctat tcctgggacc aggaagtttt cactaggata cataacactt tttacacact 5640
caccccaccc atccctggct ttctattcat ggaacaacct ctctcctttt tccttccagg 5700
tggatccgcc accatgtcaa gctcttcctg gctccttctc agccttgttg ctgtaactgc 5760
tgctcagtcc accattgagg aacaggccaa gacatttttg gacaagttta accacgaagc 5820
cgaagacctg ttctatcaaa gttcacttgc ttcttggaat tataacacca atattactga 5880

agagaatgtc caaaacatga ataatgctgg ggacaaatgg tctgcctttt taaaggaaca 5940

gtccacactt gcccaaatgt atccactaca agaaattcag aatctcacag tcaagcttca 6000

gctgcaggct cttcagcaaa atgggtcttc agtgctctca gaagacaaga gcaaacggtt 6060

gaacacaatt ctaaatacaa tgagcaccat ctacagtact ggaaaagttt gtaacccaga 6120

taatccacaa gaatgcttat tacttgaacc aggtttgaat gaaataatgg caaacagttt 6180

agactacaat gagaggctct gggcttggga aagctggaga tctgaggtcg gcaagcagct 6240

gaggccatta tatgaagagt atgtggtctt gaaaaatgag atggcaagag caaatcatta 6300

tgaggactat ggggattatt ggagaggaga ctatgaagta aatggggtag atggctatga 6360

ctacagccgc ggccagttga ttgaagatgt ggaacatacc tttgaagaga ttaaaccatt 6420

atatgaacat cttcatgcct atgtgagggc aaagttgatg aatgcctatc cttcctatat 6480

cagtccaatt ggatgcctcc ctgctcattt gcttggtgat atgtggggta gattttggac 6540

aaatctgtac tctttgacag ttccctttgg acagaaacca aacatagatg ttactgatgc 6600

aatggtggac caggcctggg atgcacagag aatattcaag gaggccgaga agttctttgt 6660

atctgttggt cttcctaata tgactcaagg attctgggaa aattccatgc taacggaccc 6720

aggaaatgtt cagaaagcag tctgccatcc cacagcttgg gacctgggga agggcgactt 6780

caggatcctt atgtgcacaa aggtgacaat ggacgacttc ctgacagctc atcatgagat 6840

ggggcatatc cagtatgata tggcatatgc tgcacaacct tttctgctaa gaaatggagc 6900

taatgaagga ttccatgaag ctgttgggga aatcatgtca ctttctgcag ccacacctaa 6960

gcatttaaaa tccattggtc ttctgtcacc cgattttcaa gaagacaatg aaacagaaat 7020

aaacttcctg ctcaaacaag cactcacgat tgttgggact ctgccattta cttacatgtt 7080

agagaagtgg aggtggatgg tctttaaagg ggaaattccc aaagaccagt ggatgaaaaa 7140

gtggtgggag atgaagcgag agatagttgg ggtggtggaa cctgtgcccc atgatgaaac 7200

atactgtgac cccgcatctc tgttccatgt ttctaatgat tactcattca ttcgatatta 7260

cacaaggacc ctttaccaat tccagtttca agaagcactt tgtcaagcag ctaaacatga 7320

aggccctctg cacaaatgtg acatctcaaa ctctacagaa gctggacaga aactgttcaa 7380

tatgctgagg cttggaaaat cagaaccctg gaccctagca ttggaaaatg ttgtaggagc 7440

aaagaacatg aatgtaaggc cactgctcaa ctactttgag cccttattta cctggctgaa 7500

agaccagaac aagaattctt ttgtgggatg gagtaccgac tggagtccat atgcagacca 7560

aagcatcaaa gtgaggataa gcctaaaatc agctcttgga gataaagcat atgaatggaa 7620

cgacaatgaa atgtacctgt tccgatcatc tgttgcatat gctatgaggc agtacttttt 7680

aaaagtaaaa aatcagatga ttctttttgg ggaggaggat gtgcgagtgg ctaatttgaa 7740

accaagaatc tcctttaatt tctttgtcac tgcacctaaa aatgtgtctg atatcattcc 7800

tagaactgaa gttgaaaagg ccatcaggat gtcccggagc cgtatcaatg atgctttccg 7860

tctgaatgac aacagcctag agtttctggg gatacagcca acacttggac ctcctaacca 7920

gccccctgtt tccatatggc tgattgtttt tggagttgtg atgggagtga tagtggttgg 7980

cattgtcatc ctgatcttca ctgggatcag agatcggaag aagaaaaata aagcaagaag 8040

tggagaaaat ccttatgcct ccatcgatat tagcaaagga gaaaataatc caggattcca 8100

aaacactgat gatgttcaga cctcctttta actcgagctc aagcttcgaa ttcccgataa 8160

tcaacctctg gattacaaaa tttgtgaaag attgactggt attcttaact atgttgctcc 8220

ttttacgcta tgtggatacg ctgctttaat gcctttgtat catgctattg cttcccgtat 8280

ggctttcatt ttctcctcct tgtataaatc ctggttgctg tctctttatg aggagttgtg 8340

gcccgttgtc aggcaacgtg gcgtggtgtg cactgtgttt gctgacgcaa cccccactgg 8400

ttggggcatt gccaccacct gtcagctcct ttccgggact ttcgctttcc ccctccctat 8460

tgccacggcg gaactcatcg ccgcctgcct tgcccgctgc tggacagggg ctcggctgtt 8520

gggcactgac aattccgtgg tgttgtcggg gaagctgacg tcctttccat ggctgctcgc 8580

ctgtgttgcc acctggattc tgcgcgggac gtccttctgc tacgtccctt cggccctcaa 8640

tccagcggac cttccttccc gcggcctgct gccggctctg cggcctcttc cgcgtcttcg 8700

ccttcgccct cagacgagtc ggatctccct ttgggccgcc tccccgcatc gggaattctg 8760

cagtcgacgg taccttttaag accaatgact tacaaggcag ctgtagatct tagccacttt 8820

ttaaaagaaa agggggggact ggaagggcta attcactccc aacgaagaca agatcgtcga 8880

gagatgctgc atataagcag ctgctttttg cttgtactgg gtctctctgg ttagaccaga 8940

tctgagcctg ggagctctct ggctaactag ggaacccact gcttaagcct caataaagct 9000

tgccttgagt gcttcaagta gtgtgtgccc gtctgttgtg tgactctggt aactagagat 9060

ccctcagacc cttttagtca gtgtggaaaa tctctagcag ttctagaggg cccgtttaaa 9120

cccgctgatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt tgcccctccc 9180

ccgtgccttc cttgaccctg gaaggtgcca ctcccactgt cctttcctaa taaaatgagg 9240

aaattgcatc gcattgtctg agtaggtgtc attctattct gggggggtggg gtggggcagg 9300

acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg gtgggctcta 9360

tggcttctac tgggcggttt tatggacagc aagcgaaccg gaattgccag ctggggcgcc 9420

ctctggtaag gttgggaagc cctgcaaagt aaactggatg gctttctcgc cgccaaggat 9480

ctgatggcgc aggggatcaa gctctgatca agagacagga tgaggatcgt ttcgcatgat 9540

tgaacaagat ggattgcacg caggttctcc ggccgcttgg gtggagaggc tattcggcta 9600

tgactgggca caacagacaa tcggctgctc tgatgccgcc gtgttccggc tgtcagcgca 9660

ggggcgcccg gttctttttg tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg aactgcaaga 9720
cgaggcagcg cggctatcgt ggctggccac gacgggcgtt ccttgcgcag ctgtgctcga 9780
cgttgtcact gaagcgggaa gggactggct gctattgggc gaagtgccgg ggcaggatct 9840
cctgtcatct caccttgctc ctgccgagaa agtatccatc atggctgatg caatgcggcg 9900
gctgcatacg cttgatccgg ctacctgccc attcgaccac caagcgaaac atcgcatcga 9960
gcgagcacgt actcggatgg aagccggtct tgtcgatcag gatgatctgg acgaagagca 10020
tcaggggctc gcgccagccg aactgttcgc caggctcaag gcgagcatgc ccgacggcga 10080

ggatctcgtc gtgacccatg gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg aaaatggccg 10140
cttttctgga ttcatcgact gtggccggct gggtgtggcg gaccgctatc aggacatagc 10200
gttggctacc cgtgatattg ctgaagagct tggcggcgaa tgggctgacc gcttcctcgt 10260
gctttacggt atcgccgctc ccgattcgca gcgcatcgcc ttctatcgcc ttcttgacga 10320
gttcttctga attattaacg cttacaattt cctgatgcgg tattttctcc ttacgcatct 10380
gtgcggtatt tcacaccgca tacaggtggc acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct 10440
atttgtttat ttttctaaat acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga 10500

taaatgcttc aataatagca cgtgctaaaa cttcatttttt aatttaaaag gatctaggtg 10560
aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac gtgagttttc gttccactga 10620
gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atccttttttt tctgcgcgta 10680
atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa 10740
gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat accaaatact 10800
gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc accgcctaca 10860
tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt 10920

accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg 10980
ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag atacctacag 11040
cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag gtatccggta 11100
agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat 11160
ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg 11220
tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg gttcctgggc 11280
ttttgctggc cttttgctca catgttcttg actcttcgcg atgtacgggc cagatatacg 11340

cg 11342

<210> 26

<211> 3249

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 26

atccagtggg ggaatataaa ggtgaaagca ggagagaccc ctctgactgg aacctcttac 60

ctcccagaag ccttgtatgc aaaaccagtg ggcattcatt tgtatgttat tttgcatccc 120

gtttgcctcc cagccttcag caggccccga ccctcccctg gccagcttcc accctgactg 180

ccccctggct ggctcccatt gagcactgtg ggctctcccc accattaggt gacagatcag 240

gaacaatcca ggctcaggct ctttatctgt gctctgcctc ccacctggca ggtccactgg 300

ccaggctttt ccagggtccc ttctctccca ggtctgccct actatttgtc ctccccttcc 360

ccctcagctg gtagctcgat aagaatcaat aggtccactc cagagcaaag aacacagcca 420

aatgtgtcat accaggccct gccagaaaaa cgagctgctg gagctgacaa acttgaaggc 480

caaacaccta aggttccccc caacacttca ttcagcaggg atggtcattc agcttcaggg 540

ggcaggcagc atgaaagcct ccctacctcc atccttctca cacagaggct ggggagagca 600

tcttggagga tgcagtcccc tggggccagg cttctaatcc agacagccct tacaaggggg 660

gacaggggaa ggactggctt ggagaaaagt cctagaaaag aggggagggg cactggccac 720

cagggctggg tcgctgctat gatggtccta ggagtgcctg cctgtcctct caggccccat 780

gcgatgtagg acacattact tttatttatt tatttattta ttttgagtca gagtttcgct 840

ctggttgccc aggctggagc gcgacggcac gatcttggct cactgcaacc tctgcctcct 900

gggttcaagc gattctcctg cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gcacacactg 960

tgctggttaa tttttgtatt tttagtagag aaggggtgtc accatgttgg tcaggctggt 1020

ctcaaatttt ttttttttt ttttttttt tttgagacag agtcttgctc tgttgtctag 1080

gctggagtgc agtggcatcg aactcttgac ctcaagtgat ccacccgcct cggcctccca 1140

aagtgcttgg attacaggca tgagccactg tgcccggcga tgtgggacac attatcatct 1200

ctgtgagaga tttttggtct cttttgtcac cgcccttctc tcccagctcc tagaactggg 1260

cctggctcac agtaggtgct gaatgcatac tggttgaatt gtaaatgctc aggatttgtt 1320

taattaagga tgcaggaaag gtgatatacc ggtgtgcaga agtcaggatg cattccctgt 1380

ccaaatcaca gtgttccact gaggcaaggc ccttgggagt gaggtcggga gaggggaggg 1440

tggtggaggg ggctcagaga ctgggtttgt tttggggagt ctgcacctat ttgctgagtg 1500

aatgtatgtg tgtgtgcatt tgagagcaca cctctgtatg attcgggtgt gagtgtgtgt 1560

gaggaaacgt gggcaggcga ggagtgtttg ggagccaggt gcagctgggg tgtgagtgtg 1620

taagcaagca gctatgaggc tgggcattgc ttctcctcct cttctccagc tcccagcctt 1680

tcttccccgg gactcctggg gctccaggat gcccccaaga tcccctccac aagtggataa 1740

tttgggctgc aggttaagga cagctagagg gactcacagg ccattccacc cgcacaccac 1800

cagaccccca aatttctttt ttctttttt tttgagacag agtctcactc tgtcgccagg 1860

ctgcagtggc gcgatctcgg ctcactgcaa cctccgcctc ccaggttcaa gcgattcccc 1920

ttcctcagcc tcccaagtag ctgagactac aggcgtgcac catcacgtcc ggctaatttt 1980

ttgtatttta gtagagaggg gtttcaccat gttggctagg atggtctcga tctcctgacc 2040

tcgtgatccg cccacctagg cctcccaaag tgctgagatt acaggcgtga gccactgcgc 2100

ccggtcaaga ctcccaaatt tcaaactcgc cagcacctcc tccacctggg ggagaagagc 2160

ataataacgt catttcctgc cctgaaagca gcctcgaggg ccaacaacac ctgctgtccg 2220

tgtccatgcc cggttggcca ccccgtttct gggggggtgag cggggcttgg cagggctgcg 2280

cggagggcgc gggggtgggg cccggggcgg agcggcccgg ggcggagggc gcgggctccg 2340

agccgtccac ctgtggctcc ggcttccgaa gcggctccgg ggcgggggcg gggcctcact 2400

ctgcgatata actcgggtcg cgcggctcgc gcaggccgcc accgtcgtcc gcaaagcctg 2460

agtcctgtcc tttctctctc cccggacagc aatcgatagg gctcaggtaa gtggtaggag 2520

ggacctcaac tcccagcctt gtctgaccct ccaattatac actcctttgc ctctttccgt 2580

cattccataa ccaccccaac ccctactcca ccgggagggg gttgggcata cctggatttc 2640

catccgcgca cctagccaca gggtccctaa gagcagcagc agctaggcat gggagggctc 2700

tttcccagga gagaggggga aggggacagg gttgagagct ttacagagga agtggacagc 2760

atggagggag gtaaggaaag gcctgtaaag aggaggagac actggctctg gcggaatggg 2820

gactattgga gggttaagcg gatgtggcta aggctgagtc atctaggagt aaacaagagg 2880

ccttcctttg ggaggagcca atccagggtg taggggggccc agagtgacca ggtgcactag 2940

ggaaaaaatg ccaggagagg gccaggaaga ggacttgtta gtagcgactc acttctgggc 3000

aggcaggcca gccagctagc cagcctgctg aggcttccca agaggggcag agtgctggga 3060

tctgggaatc caggaaagga gggaatgggg tggggctaga tgaaaaggga taggtgtcca 3120

gggagagcct ctggctattc ctgggaccag gaagttttca ctaggataca taacactttt 3180

tacacactca ccccacccat ccctggcttt ctattcatgg aacaacctct ctccttttc 3240

cttccaggt 3249

<210> 27

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 27

aagtggtag 9

<210> 28

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 28

cttttcctt ccaggt 16

<210> 29

<211> 2418

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

atgtcaagct cttcctggct ccttctcagc cttgttgctg taactgctgc tcagtccacc 60

attgaggaac aggccaagac atttttggac aagtttaacc acgaagccga agacctgttc 120

tatcaaagtt cacttgcttc ttggaattat aacaccaata ttactgaaga gaatgtccaa 180

aacatgaata atgctgggga caaatggtct gccttttaa aggaacagtc cacacttgcc 240

caaatgtatc cactacaaga aattcagaat ctcacagtca agcttcagct gcaggctctt 300

cagcaaaatg ggtcttcagt gctctcagaa gacaagagca aacggttgaa cacaattcta 360

aatacaatga gcaccatcta cagtactgga aaagtttgta acccagataa tccacaagaa 420

tgcttattac ttgaaccagg tttgaatgaa ataatggcaa acagtttaga ctacaatgag 480

aggctctggg cttgggaaag ctggagatct gaggtcggca agcagctgag gccattatat 540

gaagagtatg tggtcttgaa aaatgagatg gcaagagcaa atcattatga ggactatggg 600

gattattgga gaggagacta tgaagtaaat ggggtagatg gctatgacta cagccgcggc 660

cagttgattg aagatgtgga acataccttt gaagagatta aaccattata tgaacatctt 720

catgcctatg tgagggcaaa gttgatgaat gcctatcctt cctatatcag tccaattgga 780

tgcctccctg ctcatttgct tggtgatatg tggggtagat tttggacaaa tctgtactct 840

ttgacagttc cctttggaca gaaaccaaac atagatgtta ctgatgcaat ggtggaccag 900

gcctgggatg cacagagaat attcaaggag gccgagaagt tctttgtatc tgttggtctt 960

cctaatatga ctcaaggatt ctgggaaaat tccatgctaa cggacccagg aaatgttcag 1020

aaagcagtct gccatcccac agcttgggac ctggggaagg gcgacttcag gatccttatg 1080

tgcacaaagg tgacaatgga cgacttcctg acagctcatc atgagatggg gcatatccag 1140

tatgatatgg catatgctgc acaacctttt ctgctaagaa atggagctaa tgaaggattc 1200

catgaagctg ttggggaaat catgtcactt tctgcagcca cacctaagca tttaaaatcc 1260

attggtcttc tgtcacccga ttttcaagaa gacaatgaaa cagaaataaa cttcctgctc 1320

aaacaagcac tcacgattgt tgggactctg ccatttactt acatgttaga gaagtggagg 1380

tggatggtct ttaaagggga aattcccaaa gaccagtgga tgaaaaagtg gtgggagatg 1440

aagcgagaga tagttggggt ggtggaacct gtgccccatg atgaaacata ctgtgacccc 1500

gcatctctgt tccatgtttc taatgattac tcattcattc gatattacac aaggaccctt 1560

taccaattcc agtttcaaga agcactttgt caagcagcta aacatgaagg ccctctgcac 1620

aaatgtgaca tctcaaactc tacagaagct ggacagaaac tgttcaatat gctgaggctt 1680

ggaaaatcag aaccctggac cctagcattg gaaaatgttg taggagcaaa gaacatgaat 1740

gtaaggccac tgctcaacta ctttgagccc ttatttacct ggctgaaaga ccagaacaag 1800

aattcttttg tgggatggag taccgactgg agtccatatg cagaccaaag catcaaagtg 1860

aggataagcc taaaatcagc tcttggagat aaagcatatg aatggaacga caatgaaatg 1920

tacctgttcc gatcatctgt tgcatatgct atgaggcagt acttttaaa agtaaaaaat 1980

cagatgattc tttttgggga ggaggatgtg cgagtggcta atttgaaacc aagaatctcc 2040

tttaatttct ttgtcactgc acctaaaaat gtgtctgata tcattcctag aactgaagtt 2100

gaaaaggcca tcaggatgtc ccggagccgt atcaatgatg ctttccgtct gaatgacaac 2160

agcctagagt ttctggggat acagccaaca cttggacctc ctaaccagcc ccctgtttcc 2220

atatggctga ttgtttttgg agttgtgatg ggagtgatag tggttggcat tgtcatcctg 2280

atcttcactg ggatcagaga tcggaagaag aaaaataaag caagaagtgg agaaaatcct 2340

tatgcctcca tcgatattag caaaggagaa aataatccag gattccaaaa cactgatgat 2400

gttcagacct ccttttaa 2418

<210> 30

<211> 859

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Lys Arg Asp Arg Cys Pro Gly Arg Ala Ser Gly Tyr Ser Trp Asp
1 5 10 15

Gln Glu Val Phe Thr Arg Ile His Asn Thr Phe Tyr Thr Leu Thr Pro
20 25 30

Pro Ile Pro Gly Phe Leu Phe Met Glu Gln Pro Leu Ser Phe Phe Leu
35 40 45

Pro Gly Gly Ser Ala Thr Met Ser Ser Ser Ser Trp Leu Leu Leu Ser
50 55 60

Leu Val Ala Val Thr Ala Ala Gln Ser Thr Ile Glu Glu Gln Ala Lys
65 70 75 80

Thr Phe Leu Asp Lys Phe Asn His Glu Ala Glu Asp Leu Phe Tyr Gln
85 90 95

Ser Ser Leu Ala Ser Trp Asn Tyr Asn Thr Asn Ile Thr Glu Glu Asn
100 105 110

Val Gln Asn Met Asn Asn Ala Gly Asp Lys Trp Ser Ala Phe Leu Lys
115 120 125

Glu Gln Ser Thr Leu Ala Gln Met Tyr Pro Leu Gln Glu Ile Gln Asn
130 135 140

Leu Thr Val Lys Leu Gln Leu Gln Ala Leu Gln Gln Asn Gly Ser Ser
145 150 155 160

Val Leu Ser Glu Asp Lys Ser Lys Arg Leu Asn Thr Ile Leu Asn Thr
165 170 175

Met Ser Thr Ile Tyr Ser Thr Gly Lys Val Cys Asn Pro Asp Asn Pro
180 185 190

Gln Glu Cys Leu Leu Leu Glu Pro Gly Leu Asn Glu Ile Met Ala Asn
195 200 205

Ser Leu Asp Tyr Asn Glu Arg Leu Trp Ala Trp Glu Ser Trp Arg Ser
210 215 220

Glu Val Gly Lys Gln Leu Arg Pro Leu Tyr Glu Glu Tyr Val Val Leu
225 230 235 240

Lys Asn Glu Met Ala Arg Ala Asn His Tyr Glu Asp Tyr Gly Asp Tyr
245 250 255

Trp Arg Gly Asp Tyr Glu Val Asn Gly Val Asp Gly Tyr Asp Tyr Ser
260 265 270

Arg Gly Gln Leu Ile Glu Asp Val Glu His Thr Phe Glu Glu Ile Lys
275 280 285

Pro Leu Tyr Glu His Leu His Ala Tyr Val Arg Ala Lys Leu Met Asn
290 295 300

Ala Tyr Pro Ser Tyr Ile Ser Pro Ile Gly Cys Leu Pro Ala His Leu
305 310 315 320

Leu Gly Asp Met Trp Gly Arg Phe Trp Thr Asn Leu Tyr Ser Leu Thr
325 330 335

Val Pro Phe Gly Gln Lys Pro Asn Ile Asp Val Thr Asp Ala Met Val
340 345 350

Asp Gln Ala Trp Asp Ala Gln Arg Ile Phe Lys Glu Ala Glu Lys Phe
355 360 365

Phe Val Ser Val Gly Leu Pro Asn Met Thr Gln Gly Phe Trp Glu Asn
370 375 380

Ser Met Leu Thr Asp Pro Gly Asn Val Gln Lys Ala Val Cys His Pro
385 390 395 400

Thr Ala Trp Asp Leu Gly Lys Gly Asp Phe Arg Ile Leu Met Cys Thr
405 410 415

Lys Val Thr Met Asp Asp Phe Leu Thr Ala His His Glu Met Gly His

420 425 430

Ile Gln Tyr Asp Met Ala Tyr Ala Ala Gln Pro Phe Leu Leu Arg Asn
435 440 445

Gly Ala Asn Glu Gly Phe His Glu Ala Val Gly Glu Ile Met Ser Leu
450 455 460

Ser Ala Ala Thr Pro Lys His Leu Lys Ser Ile Gly Leu Leu Ser Pro
465 470 475 480

Asp Phe Gln Glu Asp Asn Glu Thr Glu Ile Asn Phe Leu Leu Lys Gln
485 490 495

Ala Leu Thr Ile Val Gly Thr Leu Pro Phe Thr Tyr Met Leu Glu Lys
500 505 510

Trp Arg Trp Met Val Phe Lys Gly Glu Ile Pro Lys Asp Gln Trp Met
515 520 525

Lys Lys Trp Trp Glu Met Lys Arg Glu Ile Val Gly Val Val Glu Pro
530 535 540

Val Pro His Asp Glu Thr Tyr Cys Asp Pro Ala Ser Leu Phe His Val
545 550 555 560

Ser Asn Asp Tyr Ser Phe Ile Arg Tyr Tyr Thr Arg Thr Leu Tyr Gln
565 570 575

Phe Gln Phe Gln Glu Ala Leu Cys Gln Ala Ala Lys His Glu Gly Pro
580 585 590

Leu His Lys Cys Asp Ile Ser Asn Ser Thr Glu Ala Gly Gln Lys Leu
595 600 605

Phe Asn Met Leu Arg Leu Gly Lys Ser Glu Pro Trp Thr Leu Ala Leu
610 615 620

Glu Asn Val Val Gly Ala Lys Asn Met Asn Val Arg Pro Leu Leu Asn
625 630 635 640

Tyr Phe Glu Pro Leu Phe Thr Trp Leu Lys Asp Gln Asn Lys Asn Ser
645 650 655

Phe Val Gly Trp Ser Thr Asp Trp Ser Pro Tyr Ala Asp Gln Ser Ile
660 665 670

Lys Val Arg Ile Ser Leu Lys Ser Ala Leu Gly Asp Lys Ala Tyr Glu
675 680 685

Trp Asn Asp Asn Glu Met Tyr Leu Phe Arg Ser Ser Val Ala Tyr Ala
690 695 700
Met Arg Gln Tyr Phe Leu Lys Val Lys Asn Gln Met Ile Leu Phe Gly
705 710 715 720
Glu Glu Asp Val Arg Val Ala Asn Leu Lys Pro Arg Ile Ser Phe Asn
725 730 735
Phe Phe Val Thr Ala Pro Lys Asn Val Ser Asp Ile Ile Pro Arg Thr
740 745 750

Glu Val Glu Lys Ala Ile Arg Met Ser Arg Ser Arg Ile Asn Asp Ala
755 760 765
Phe Arg Leu Asn Asp Asn Ser Leu Glu Phe Leu Gly Ile Gln Pro Thr
770 775 780
Leu Gly Pro Pro Asn Gln Pro Pro Val Ser Ile Trp Leu Ile Val Phe
785 790 795 800
Gly Val Val Met Gly Val Ile Val Val Gly Ile Val Ile Leu Ile Phe
805 810 815

Thr Gly Ile Arg Asp Arg Lys Lys Lys Asn Lys Ala Arg Ser Gly Glu
820 825 830
Asn Pro Tyr Ala Ser Ile Asp Ile Ser Lys Gly Glu Asn Asn Pro Gly
835 840 845
Phe Gln Asn Thr Asp Asp Val Gln Thr Ser Phe
850 855

<210> 31
<211> 605
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 31

aattcccgat aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg gtattcttaa 60

ctatgttgct ccttttacgc tatgtggata cgctgcttta atgcctttgt atcatgctat 120

tgcttcccgt atggctttca ttttctcctc cttgtataaa tcctggttgc tgtctcttta 180

tgaggagttg tggcccgttg tcaggcaacg tggcgtggtg tgcactgtgt ttgctgacgc 240

aacccccact ggttggggca ttgccaccac ctgtcagctc ctttccggga ctttcgcttt 300

ccccctccct attgccacgg cggaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg 360

ggctcggctg ttgggcactg acaattccgt ggtgttgtcg gggaagctga cgtcctttcc 420

atggctgctc gcctgtgttg ccacctggat tctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc 480

ttcggccctc aatccagcgg accttccttc ccgcggcctg ctgccggctc tgcggcctct 540

tccgcgtctt cgccttcgcc ctcagacgag tcggatctcc ctttgggccg cctccccgca 600

tcggg 605

<210> 32

<211> 20

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 32

Ser Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Pro Arg Thr Phe

20

<210> 33

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 33

Ile Glu Gln Asp Gly Leu His Ala Gly Ser Pro Ala Ala Trp Val Glu

1 5 10 15

Arg Leu Phe Gly Tyr Asp Trp Ala Gln Gln Thr Ile Gly Cys Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Lys Thr Asp Leu Ser Gly Ala Leu Asn Glu Leu Gln Asp Glu Ala Ala

50 55 60

Arg Leu Ser Trp Leu Ala Thr Thr Gly Val Pro Cys Ala Ala Val Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gly Gln Asp Leu Leu Ser Ser His Leu Ala Pro Ala Glu Lys Val

100 105 110

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

115 120 125

Thr Cys Pro Phe Asp His Gln Ala Lys His Arg Ile Glu Arg Ala Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Met Pro Asp Gly Glu Asp Leu Val Val Thr His Gly Asp Ala Cys Leu

180 185 190

Pro Asn Ile Met Val Glu Asn Gly Arg Phe Ser Gly Phe Ile Asp Cys

195 200 205

Gly Arg Leu Gly Val Ala Asp Arg Tyr Gln Asp Ile Ala Leu Ala Thr

210 215 220

Arg Asp Ile Ala Glu Glu Leu Gly Gly Glu Trp Ala Asp Arg Phe Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Leu Leu Asp Glu Phe Phe

260

<210> 34

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 34

acaggtacgt taatagttaa tagcgt 26

<210> 35

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 35

atattgcagc agtacgcaca ca 22

<210> 36

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic probe"

<400> 36

acactagcca tccttactgc gcttcg 26

<210> 37

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 37

atgggaagcc gaacatactg 20

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 38

cagtctcagt gggggtgaat 20

<210> 39

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 39

ttcaccacca tggagaaggc 20

<210> 40

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 40

ggcatggact gtggtcatga 20

<210> 41

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 41

ggatgtgacc ttcctcagac tc 22

<210> 42

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 42

accttctcct gcgggaatcc aa 22

<210> 43

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 43

tcaagtggca tagatgtgga agaa 24

<210> 44

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 44

tggctctgca ggattttcat g 21

<210> 45

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 45

catcttctca aaattcgagt gacaa 25

<210> 46

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 46

tgggagtaga caaggtacaa ccc 23

<210> 47

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 47

tgacgtcact ggagttgtac gg 22

<210> 48

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 48

ggttcatgtc atggatggtg c 21

<210> 49

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 49

tggaccttcc aggatgagga ca 22

<210> 50

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 50

gttcatctcg gagcctgtag tg 22

<210> 51

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 51

cctgagcagg atggagaatt aca 23

<210> 52

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 52

tccagaacat gccgcagag 19

<210> 53

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 53

cgaggtcaca ggagaaggga 20

<210> 54

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 54

aagccctaca gacgagctca ct 22

<210> 55

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 55

gatgaggctt cctgtcccta ct 22

<210> 56

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 56

tgacaggttt tggaatagca tttcc 25

<210> 57

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 57

ctgcaagtgc atcatcgttg ttc 23

<210> 58

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400

> 58

taccacttca caagtcggag gc 22

<210> 59

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 59

ggttgccaag ccttatcgga 20

<210> 60

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 60

acctgctcca ctgccttgct 20

<210> 61

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 61

ggaagcacgg cagcagaata 20

<210> 62

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 62

aacttgaggg agaagtagga atgg 24

<210> 63

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 63

gaagctcagt gccgcca 17

<210> 64

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 64

ttcatgtggt ggtccagctt t 21

<210> 65

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 65

gacagcctgt gttcgaggat atg 23

<210> 66

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 66

tgttcttaca ggagagggta gac 23

<210> 67

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 67

ctactgcatg agactccgtt ctg 23

<210> 68

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 68

agaatcccgt ggataggcag ag 22

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 69

aggtccctgt catgcttctg 20

<210> 70

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 70

tctggaccca ttccttcttg 20

<210> 71

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 71

cctctgtcac ctgctcaaca 20

<210> 72

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 72

gatgaattgg cgtggaatct 20

<210> 73

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 73

gtgcccacgt caaggagtat 20

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 74

gggaagcgta tacagggtca 20

<210> 75

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 75

gcatttctgt tgctgttcac gctg 24

<210> 76

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 76

cctccttctg gtttttcagt ttagc 25

<210> 77

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 77

aaaatttcat cacgcccttg 20

<210> 78

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 78
tctccagctt ggtgaggtct 20
<210> 79
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 79
ggatggctgt cctagctctg 20
<210> 80
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 80
ataacccctt gggaagatgg 20
<210> 81
<400> 81
000
<210> 82
<211> 11
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 82
tacaatccct c 11

<210> 83

<211> 11

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 83

tttttttttt t 11

<210> 84

<211> 5

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 84

caggt 5

<210> 85

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"

<400> 85

tcctaaccag ccccctgtt 19

<210> 86

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 86

tgacaatgcc aaccactatc act 23

<210> 87

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 87

ggctgctgag cgtctggta 19

<210> 88

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 88

ccaggtcctg cgtgtctga 19

<210> 89

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 89

gcccagaaca tcatccctgc 20

<210> 90

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 90
ccgttcagct ctgggatgac c 21
<210> 91
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 91
acaggtacgt taatagttaa tagcgt 26
<210> 92
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 92
atattgcagc agtacgcaca ca 22
<210> 93
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
probe"
<400> 93
acactagcca tccttactgc gcttcg 26

<210> 94

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 94

cgatctcttg tagatctgtt ctc 23

<210> 95

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 95

aagtgg 6

<210> 96

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 96

ctttttcctt cc 12

<210> 97

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 97

aagggg 6

<210> 98

<211> 605

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400

> 98

aattcccgat aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg gtattcttaa 60

ctatgttgct ccttttacgc tatgtggata cgctgcttta atgcctttgt atcatgctat 120

tgcttcccgt atggctttca ttttctcctc cttgtataaa tcctggttgc tgtctcttta 180

tgaggagttg tggcccgttg tcaggcaacg tggcgtggtg tgcactgtgt ttgctgacgc 240

aacccccact ggttggggca ttgccaccac ctgtcagctc ctttccggga ctttcgcttt 300

ccccctccct attgccacgg cggaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg 360

ggctcggctg ttgggcactg acaattccgt ggtgttgtcg gggaagctga cgtcctttcc 420

gcggctgctc gcctgtgttg ccacctggat tctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc 480

ttcggccctc aatccagcgg accttccttc ccgcggcctg ctgccggctc tgcggcctct 540

tccgcgtctt cgccttcgcc ctcagacgag tcggatctcc ctttgggccg cctccccgca 600

tcggg 605

<210> 99

<211> 4

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 99

Arg Arg Ala Arg

1

<210> 100

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 100

tggaggagga gatatgaggg 20

<210> 101

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 101

ctgctgcact ataccagaca 20

<210> 102

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 102

tctcctctga cttcaacagc 20

<210> 103

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 103

ccctgcactt tttaagagcc 20

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

8xHis tag"

<400> 104

His His His His His His His His

1 5

<210> 105

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 105

ttttttttt tttttttt 18

<210> 106

<211> 10077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 106

ggcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60

aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180

gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240

ctaattcact cccaaagaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300

tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccagggg tcagatatcc actgaccttt 360

ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagataagg tagaagaggc caataaagga 420

gagaacacca gcttgttaca ccctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480

gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acgtggcccg agagctgcat 540

ccggagtact tcaagaactg ctgatatcga gcttgctaca agggactttc cgctggggac 600

tttccaggga ggcgtggcct gggcgggact ggggagtggc gagccctcag atcctgcata 660

taagcagctg ctttttgcct gtactgggtc tctctggtta gaccagatct gagcctggga 720

gctctctggc taactaggga acccactgct taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct 780

tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc tcagacccct 840

ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg 900

aaaccagagg agctctctcg acgcaggact cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc 960

gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa attttgacta gcggaggcta gaaggagaga 1020

gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt 1080

cggttaaggc caggggaaa gaaaaaatat aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg 1140

gagctagaac gattcgcagt taatcctggc ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa 1200

atactgggac agctacaacc atcccttcag acaggatcag aagaacttag atcattatat 1260

aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat caaaggatag agataaaaga caccaaggaa 1320

gctttagaca agatagagga agagcaaaac aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc 1380

gctgatcttc agacctggag gaggagatat gagggacaat tggagaagtg aattatataa 1440

atataaagta gtaaaaattg aaccattagg agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt 1500

ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc 1560

agcaggaagc actatgggcg cagcgtcaat gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt 1620

gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt gctgagggct attgaggcgc aacagcatct 1680

gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag 1740

atacctaaag gatcaacagc tcctggggat ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac 1800

cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag taataaatct ctggaacaga tttggaatca 1860

cacgacctgg atggagtggg acagagaaat taacaattac acaagcttaa tacactcctt 1920

aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa gaatgaacaa gaattattgg aattagataa 1980

atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt 2040

cataatgata gtaggaggct tggtaggttt aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt 2100

gaatagagtt aggcagggat attcaccatt atcgtttcag acccacctcc caaccccgag 2160

gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga agaaggtgga gagagagaca gagacagatc 2220

cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta tcgccgaatt cacaaatggc agtattcatc 2280

cacaatttta aaagaaaagg ggggattggg gggtacagtg caggggaaag aatagtagac 2340

ataatagcaa cagacataca aactaaagaa ttacaaaaac aaattacaaa aattcaaaat 2400

tttcgggttt attacaggga cagcagagat ccactttggc tgatacgcgt ggagttccgc 2460

gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg 2520

acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa 2580

tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca 2640

agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac 2700

atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc 2760

atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga 2820

tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg 2880

gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta 2940

cggtgggagg tctatataag cagagcttcg cctggagacg ccatccacgc tgttttgacc 3000

tccatagaag acaccgcgat cggatccaca agtttgtaca aaaaagcagg ctgccaccat 3060

gttcgtgttt ctggtgctgc tgccactggt gtccagtcag tgcgtgaacc tgaccacacg 3120

aacacagctg ccaccagcct acaccaatag cttcacccgc ggagtgtact accccgacaa 3180

ggtgttccgc agcagcgtgc tgcatagcac ccaggatctg tttctgccct tcttcagcaa 3240

cgtgacctgg ttccacgcca tctccggcac caatggcacc aagcgcttcg ataatcccgt 3300

gctgcccttc aacgatggcg tgtactttgc cagcaccgag aagtccaata tcatccgcgg 3360

ctggatcttc ggcaccacac tggatagcaa gacccagagc ctgctgatcg tgaacaacgc 3420

caccaacgtg gtcatcaaag tgtgcgagtt ccagttctgc aacgacccct tcctgggcgt 3480

ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc cgcgtgtaca gcagcgccaa 3540

caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc attcctgatg gacctggaag gcaagcaggg 3600

caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc gacggctact tcaaaatcta 3660

cagcaagcac accccaatca acctcgtgcg cgatctgcca cagggattca gtgctctgga 3720

acccctggtg gatctgccca tcggcatcaa cattacccgc tttcagacac tgctggccct 3780

gcaccgcagt tacttgacac caggcgatag cagcagtgga tggacagctg gtgccgccgc 3840

ttactacgtt ggatatctgc agccacgcac ctttctgctg aagtacaacg agaacggcac 3900

catcaccgac gccgtggatt gtgctctcga tcccctgagc gagacaaagt gcaccctgaa 3960

gtccttcacc gtcgagaagg gcatctacca gaccagcaat ttccgcgtgc agcccaccga 4020

gagcatcgtg cgcttcccca atatcaccaa tctgtgcccc ttcggcgagg tgttcaatgc 4080

cacacgcttt gcctccgtgt acgcctggaa tcgcaagcgc attagcaact gcgtggccga 4140

ctactccgtg ctgtacaata gcgccagctt cagcaccttc aagtgctacg gcgtgtcacc 4200

caccaagctg aacgacctgt gcttcaccaa tgtgtacgcc gacagcttcg tgatccgcgg 4260

agatgaagtg cgacagattg ccccaggcca gaccggcaag atcgccgact acaattacaa 4320

gctgcccgac gacttcaccg gctgcgtgat cgcctggaac agcaacaacc tggattccaa 4380

agtcggcggc aactacaact acctgtaccg cctgttccgc aagagcaatc tgaagccctt 4440

cgagcgcgac atcagcaccg aaatctacca ggccggaagc accccatgca acggcgtgga 4500

aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggattt cagcccacat atggcgtggg 4560

ctaccagcca tatcgagtgg tggtgctgag cttcgaactg ctgcatgctc cagctaccgt 4620

gtgcggcccc aagaagagta ccaacctggt caagaacaaa tgcgtgaact tcaacttcaa 4680

cggcctgacc ggaaccggcg tgctgaccga gagtaacaag aagttcctgc cattccagca 4740

gtttggccgc gacattgacg atacaaccga tgccgttcgc gatccccaga ccttggagat 4800

cctggatatt accccatgct ccttcggcgg cgtgtccgtg attacaccag gcaccaatac 4860

cagcaaccag gtggccgttc tgtaccaggg cgtgaattgc acagaggtgc ccgtggccat 4920

tcacgccgat caattgacac caacatggcg cgtgtactcc accggcagca atgtgtttca 4980

aacccgcgct ggatgcctga ttggagccga gcacgtgaac aatagctacg agtgcgatat 5040

ccccatcgga gccggaatct gcgcctccta tcagacccag accaatagtc accgacgagc 5100

ccgaagtgtg gccagccaga gcatcattgc ctataccatg agcctgggcg ccgagaatag 5160

cgtggcctac tccaacaaca gcattgctat ccccatcaac ttcaccatca gcgtgaccac 5220

cgagatcctg ccagtgtcca tgaccaagac cagcgtggac tgcaccatgt acatctgcgg 5280

agatagcacc gagtgcagca acctgctgct gcagtacgga agtttctgca cccagctgaa 5340

tcgcgccctg acaggcattg ccgtggaaca ggataagaac acccaagagg tgttcgccca 5400

agtgaagcaa atctacaaga ccccaccaat caaggatttc ggcggcttca atttcagcca 5460

gattctgccc gatccaagca agcccagcaa gcgcagcttc atcgaggacc tgctgttcaa 5520

caaagtgaca ctggccgacg ccggattcat caagcagtat ggcgattgcc tgggcgatat 5580

tgccgcacgc gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga ctgaccgtcc tgccaccact 5640

gctgacagat gagatgatcg cccagtacac aagtgccctg ctggccggaa ccattaccag 5700

cggatggaca tttggagccg gtgccgctct gcagattccc ttcgctatgc agatggccta 5760

ccgcttcaat ggcattggcg tgacccagaa tgtgctgtac gagaaccaga agctgatcgc 5820

caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat tcaggacagc ctgagtagta ccgccagcgc 5880

tctgggaaag ctgcaggatg tggtcaacca gaacgctcag gccctgaaca ccctggttaa 5940
gcagctgagc agcaacttcg gcgccatcag tagcgtgctg aacgatatcc tggcccgcct 6000
ggataaggtg gaagccgagg tgcagatcga tcgcctgatt accggacgcc tgcagtccct 6060
gcagacctat gtgacacagc agctgatccg agccgccgag attcgagcta gtgctaatct 6120
ggccgccacc aagatgagcg aatgtgtgct gggacagagc aagcgcgtgg acttttgcgg 6180
caagggatac cacctgatga gcttcccaca gagtgctcca cacggcgtgg tgtttctgca 6240
tgtgacctac gtgcccgctc aagagaagaa tttcaccacc gctccagcca tctgccacga 6300

cggaaaggcc cattttccac gcgagggcgt gttcgttagc aacggcactc attggttcgt 6360
cacccagcgc aacttctacg agccccagat catcaccacc cacaacacct tcgtcagcgg 6420
caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caacaccgtg tacgatccac tgcagcccga 6480
gctggacagc ttcaaagagg aactggacaa gtactttaag aaccacacaa gccccgacgt 6540
ggacctggga gacattagcg gaatcaacgc cagcgtggtc aacatccaga aagagattga 6600
ccgcctgaac gaggtggcca agaatctgaa cgagagcctg atcgacctgc aagaactggg 6660
caaatacgag cagtacatta agtggccctg gtacatctgg ctgggcttca ttgccggact 6720

gattgccatc gtgatggtca ccattatgct gtgctgcatg accagttgct gcagctgcct 6780
gaagggatgc tgcagttgcg gaagctgctg caagttcgac gaggatgata gcgagccagt 6840
gctgaagggc gtcaagctgc actacacctg atagtaaacc cagctttctt gtacaaagtg 6900
gtctcgagtt cccgataatc aacctctgga ttacaaaatt tgtgaaagat tgactggtat 6960
tcttaactat gttgctcctt ttacgctatg tggatacgct gctttaatgc ctttgtatca 7020
tgctattgct tcccgtatgg ctttcatttt ctcctccttg tataaatcct ggttgctgtc 7080
tctttatgag gagttgtggc ccgttgtcag gcaacgtggc gtggtgtgca ctgtgtttgc 7140

tgacgcaacc cccactggtt ggggcattgc caccacctgt cagctccttt ccgggacttt 7200
cgctttcccc ctccctattg ccacggcgga actcatcgcc gcctgccttg cccgctgctg 7260
gacaggggct cggctgttgg gcactgacaa ttccgtggtg ttgtcgggga agctgacgtc 7320
ctttccgcgg ctgctcgcct gtgttgccac ctggattctg cgcgggacgt ccttctgcta 7380
cgtcccttcg gccctcaatc cagcggacct tccttcccgc ggcctgctgc cggctctgcg 7440
gcctcttccg cgtcttcgcc ttcgccctca gacgagtcgg atctcccttt gggccgcctc 7500
cccgcggtac ctttaagacc aatgacttac aaggcagctg tagatcttag ccacttttta 7560

aaagaaaagg ggggactgga agggctaatt cactcccaac gaagacaaaa tcgtcgagag 7620

atgctgcata taagcagctg ctttttgctt gtactgggtc tctctggtta gaccagatct 7680

gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct taagcctcaa taaagcttgc 7740

cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc 7800

tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagttc tagagggccc gtttaaaccc 7860

gctgatcagc ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg 7920

tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa 7980

ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtggggtg gggcaggaca 8040

gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg 8100

cttctactgg gcggttttat ggacagcaag cgaaccggaa ttgccagctg gggcgccctc 8160

tggtaaggtt gggaagccct gcaaagtaaa ctggatggct ttcttgccgc caaggatctg 8220

atggcgcagg ggatcaagct ctgatcaaga gacaggatga ggatcgtttc gcatgattga 8280

acaagatgga ttgcacgcag gttctccggc cgcttgggtg gagaggctat tcggctatga 8340

ctgggcacaa cagacaatcg gctgctctga tgccgccgtg ttccggctgt cagcgcaggg 8400

gcgcccggtt ctttttgtca agaccgacct gtccggtgcc ctgaatgaac tgcaagacga 8460

ggcagcgcgg ctatcgtggc tggccacgac gggcgttcct tgcgcagctg tgctcgacgt 8520

tgtcactgaa gcgggaaggg actggctgct attgggcgaa gtgccggggc aggatctcct 8580

gtcatctcac cttgctcctg ccgagaaagt atccatcatg gctgatgcaa tgcggcggct 8640

gcatacgctt gatccggcta cctgcccatt cgaccaccaa gcgaaacatc gcatcgagcg 8700

agcacgtact cggatggaag ccggtcttgt cgatcaggat gatctggacg aagagcatca 8760

ggggctcgcg ccagccgaac tgttcgccag gctcaaggcg agcatgcccg acggcgagga 8820

tctcgtcgtg acccatggcg atgcctgctt gccgaatatc atggtggaaa atggccgctt 8880

ttctggattc atcgactgtg gccggctggg tgtggcggac cgctatcagg acatagcgtt 8940

ggctacccgt gatattgctg aagagcttgg cggcgaatgg gctgaccgct tcctcgtgct 9000

ttacggtatc gccgctcccg attcgcagcg catcgccttc tatcgccttc ttgacgagtt 9060

cttctgaatt attaacgctt acaatttcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg 9120

cggtatttca caccgcatca ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt 9180

gtttatttttt ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa 9240

tgcttcaata atagcacgtg ctaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga 9300

tccttttttga taatctcatg accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt 9360

cagaccccgt agaaaagatc aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct 9420

gctgcttgca aacaaaaaaa ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc 9480

taccaactct ttttccgaag gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc 9540

ttctagtgta gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc 9600

tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg 9660

ggttggactc aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga cgggggggtt 9720

cgtgcacaca gcccagcttg gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg 9780

agctatgaga aagcgccacg cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg 9840

gcagggtcgg aacaggagag cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt 9900

atagtcctgt cgggtttcgc cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag 9960

gggggcggag cctatggaaa aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt 10020

gctggccttt tgctcacatg ttcttgctgc ttcgcgatgt acgggccaga tatacgc 10077

<210> 107

<211> 3813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 107

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 60

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 120

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catctccggc accaatggca ccaagcgctt cgataatccc 240

gtgctgccct tcaacgatgg cgtgtacttt gccagcaccg agaagtccaa tatcatccgc 300

ggctggatct tcggcaccac actggatagc aagacccaga gcctgctgat cgtgaacaac 360

gccaccaacg tggtcatcaa agtgtgcgag ttccagttct gcaacgaccc cttcctgggc 420

gtctaccaca agaacaacaa gagctggatg gaaagcgagt tccgcgtgta cagcagcgcc 480

aacaactgca ccttcgagta cgtgtcccag ccattcctga tggacctgga aggcaagcag 540

ggcaacttca agaacctgcg cgagttcgtg ttcaagaaca tcgacggcta cttcaaaatc 600

tacagcaagc acaccccaat caacctcgtg cgcgatctgc cacagggatt cagtgctctg 660

gaaacccctgg tggatctgcc catcggcatc aacattaccc gctttcagac actgctggcc 720

ctgcaccgca gttacttgac accaggcgat agcagcagtg gatggacagc tggtgccgcc 780

gcttactacg ttggatatct gcagccacgc acctttctgc tgaagtacaa cgagaacggc 840

accatcaccg acgccgtgga ttgtgctctc gatcccctga gcgagacaaa gtgcaccctg 900

aagtccttca ccgtcgagaa gggcatctac cagaccagca atttccgcgt gcagcccacc 960

gagagcatcg tgcgcttccc caatatcacc aatctgtgcc ccttcggcga ggtgttcaat 1020

gccacacgct ttgcctccgt gtacgcctgg aatcgcaagc gcattagcaa ctgcgtggcc 1080

gactactccg tgctgtacaa tagcgccagc ttcagcacct tcaagtgcta cggcgtgtca 1140

cccaccaagc tgaacgacct gtgcttcacc aatgtgtacg ccgacagctt cgtgatccgc 1200

ggagatgaag tgcgacagat tgccccaggc cagaccggca agatcgccga ctacaattac 1260

aagctgcccg acgacttcac cggctgcgtg atcgcctgga acagcaacaa cctggattcc 1320

aaagtcggcg gcaactacaa ctacctgtac cgcctgttcc gcaagagcaa tctgaagccc 1380

ttcgagcgcg acatcagcac cgaaatctac caggccggaa gcaccccatg caacggcgtg 1440

gaaggcttca actgctactt cccactgcag tcctacggat ttcagcccac atatggcgtg 1500

ggctaccagc catatcgagt ggtggtgctg agcttcgaac tgctgcatgc tccagctacc 1560

gtgtgcggcc ccaagaagag taccaacctg gtcaagaaca aatgcgtgaa cttcaacttc 1620

aacggcctga ccggaaccgg cgtgctgacc gagagtaaca agaagttcct gccattccag 1680

cagtttggcc gcgacattga cgatacaacc gatgccgttc gcgatcccca gaccttggag 1740

atcctggata ttaccccatg ctccttcggc ggcgtgtccg tgattacacc aggcaccaat 1800

accagcaacc aggtggccgt tctgtaccag ggcgtgaatt gcacagaggt gcccgtggcc 1860

attcacgccg atcaattgac accaacatgg cgcgtgtact ccaccggcag caatgtgttt 1920

caaacccgcg ctggatgcct gattggagcc gagcacgtga acaatagcta cgagtgcgat 1980

atccccatcg gagccggaat ctgcgcctcc tatcagaccc agaccaatag tcaccgacga 2040

gcccgaagtg tggccagcca gagcatcatt gcctatacca tgagcctggg cgccgagaat 2100

agcgtggcct actccaacaa cagcattgct atccccatca acttcaccat cagcgtgacc 2160

accgagatcc tgccagtgtc catgaccaag accagcgtgg actgcaccat gtacatctgc 2220

ggagatagca ccgagtgcag caacctgctg ctgcagtacg gaagtttctg cacccagctg 2280

aatcgcgccc tgacaggcat tgccgtggaa caggataaga acacccaaga ggtgttcgcc 2340

caagtgaagc aaatctacaa gaccccacca atcaaggatt tcggcggctt caatttcagc 2400

cagattctgc ccgatccaag caagcccagc aagcgcagct tcatcgagga cctgctgttc 2460

aacaaagtga cactggccga cgccggattc atcaagcagt atggcgattg cctgggcgat 2520

attgccgcac gcgatctgat ttgcgcccag aagtttaacg gactgaccgt cctgccacca 2580

ctgctgacag atgagatgat cgcccagtac acaagtgccc tgctggccgg aaccattacc 2640

agcggatgga catttggagc cggtgccgct ctgcagattc ccttcgctat gcagatggcc 2700

taccgcttca atggcattgg cgtgacccag aatgtgctgt acgagaacca gaagctgatc 2760

gccaaccagt tcaacagcgc catcggcaag attcaggaca gcctgagtag taccgccagc 2820

gctctgggaa agctgcagga tgtggtcaac cagaacgctc aggccctgaa caccctggtt 2880

aagcagctga gcagcaactt cggcgccatc agtagcgtgc tgaacgatat cctggcccgc 2940

ctggataagg tggaagccga ggtgcagatc gatcgcctga ttaccggacg cctgcagtcc 3000

ctgcagacct atgtgacaca gcagctgatc cgagccgccg agattcgagc tagtgctaat 3060

ctggccgcca ccaagatgag cgaatgtgtg ctgggacaga gcaagcgcgt ggacttttgc 3120

ggcaagggat accacctgat gagcttccca cagagtgctc cacacggcgt ggtgtttctg 3180

catgtgacct acgtgcccgc tcaagagaag aatttcacca ccgctccagc catctgccac 3240

gacggaaagg cccattttcc acgcgagggc gtgttcgtta gcaacggcac tcattggttc 3300

gtcacccagc gcaacttcta cgagccccag atcatcacca cccacaacac cttcgtcagc 3360

ggcaactgcg acgtcgtgat cggcattgtg aacaacaccg tgtacgatcc actgcagccc 3420

gagctggaca gcttcaaaga ggaactggac aagtacttta agaaccacac aagccccgac 3480

gtggacctgg gagacattag cggaatcaac gccagcgtgg tcaacatcca gaaagagatt 3540

gaccgcctga acgaggtggc caagaatctg aacgagagcc tgatcgacct gcaagaactg 3600

ggcaaatacg agcagtacat taagtggccc tggtacatct ggctgggctt cattgccgga 3660

ctgattgcca tcgtgatggt caccattatg ctgtgctgca tgaccagttg ctgcagctgc 3720

ctgaagggat gctgcagttg cggaagctgc tgcaagttcg acgaggatga tagcgagcca 3780

gtgctgaagg gcgtcaagct gcactacacc tga 3813

<210> 108

<211> 1270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 108

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60
Phe His Ala Ile Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn Pro
65 70 75 80

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

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

Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val
210 215 220
Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala
225 230 235 240
Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr
245 250 255
Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe

260 265 270

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

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

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

Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val
465 470 475 480
Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro
485 490 495
Thr Tyr Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe
500 505 510

Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr
515 520 525

Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr
530 535 540
Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln
545 550 555 560
Gln Phe Gly Arg Asp Ile Asp Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro
565 570 575
Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val
580 585 590

Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu
595 600 605
Tyr Gln Gly Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp
610 615 620
Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe
625 630 635 640
Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser
645 650 655

Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln
660 665 670
Thr Gln Thr Asn Ser His Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser
675 680 685
Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr
690 695 700
Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Ile Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr
705 710 715 720

Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr
725 730 735
Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln
740 745 750
Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala

```
        755                 760                 765
Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln
    770                 775                 780

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

Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp
    850                 855                 860
Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr
865                 870                 875                 880
Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala
                885                 890                 895
Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val
            900                 905                 910

Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile
        915                 920                 925
Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys
    930                 935                 940
Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val
945                 950                 955                 960
Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp
                965                 970                 975

Ile Leu Ala Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg
            980                 985                 990
Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser  Leu Gln Thr Tyr Val  Thr Gln Gln
        995                 1000                1005
```

Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala
1010 1015 1020
Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp
1025 1030 1035

Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala
1040 1045 1050
Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln
1055 1060 1065
Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys
1070 1075 1080
Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His
1085 1090 1095

Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr
1100 1105 1110
Thr His Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly
1115 1120 1125
Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp
1130 1135 1140
Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser
1145 1150 1155

Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val
1160 1165 1170
Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys
1175 1180 1185
Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr
1190 1195 1200
Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile
1205 1210 1215

Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys
1220 1225 1230
Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly

1235 1240 1245

Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys

1250 1255 1260

Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1265 1270

<210> 109

<211> 10077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 109

ggcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60

aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180

gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240

ctaattcact cccaaagaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300

tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccagggg tcagatatcc actgaccttt 360

ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagataagg tagaagaggc caataaagga 420

gagaacacca gcttgttaca ccctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480

gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acgtggcccg agagctgcat 540

ccggagtact tcaagaactg ctgatatcga gcttgctaca agggactttc cgctggggac 600

tttccaggga ggcgtggcct gggcgggact ggggagtggc gagccctcag atcctgcata 660

taagcagctg ctttttgcct gtactgggtc tctctggtta gaccagatct gagcctggga 720

gctctctggc taactaggga acccactgct taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct 780

tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt 840

ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg 900

aaaccagagg agctctctcg acgcaggact cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc 960

gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa attttgacta gcggaggcta gaaggagaga 1020

gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt 1080

cggttaaggc caggggggaaa gaaaaaatat aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg 1140

gagctagaac gattcgcagt taatcctggc ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa 1200

atactgggac agctacaacc atcccttcag acaggatcag aagaacttag atcattatat 1260
aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat caaaggatag agataaaaga caccaaggaa 1320
gctttagaca agatagagga agagcaaaac aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc 1380
gctgatcttc agacctggag gaggagatat gagggacaat tggagaagtg aattatataa 1440
atataaagta gtaaaaattg aaccattagg agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt 1500
ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc 1560
agcaggaagc actatgggcg cagcgtcaat gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt 1620

gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt gctgagggct attgaggcgc aacagcatct 1680
gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag 1740
atacctaaag gatcaacagc tcctggggat ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac 1800
cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag taataaatct ctggaacaga tttggaatca 1860
cacgacctgg atggagtggg acagagaaat taacaattac acaagcttaa tacactcctt 1920
aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa gaatgaacaa gaattattgg aattagataa 1980
atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt 2040

cataatgata gtaggaggct tggtaggttt aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt 2100
gaatagagtt aggcagggat attcaccatt atcgtttcag acccacctcc caaccccgag 2160
gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga agaaggtgga gagagagaca gagacagatc 2220
cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta tcgccgaatt cacaaatggc agtattcatc 2280
cacaatttta aaagaaaagg ggggattggg gggtacagtg caggggaaag aatagtagac 2340
ataatagcaa cagacataca aactaaagaa ttacaaaaac aaattacaaa aattcaaaat 2400
tttcgggttt attacaggga cagcagagat ccactttggc tgatacgcgt ggagttccgc 2460

gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg 2520
acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa 2580
tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca 2640
agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac 2700
atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc 2760
atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga 2820
tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg 2880

gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta 2940

cggtgggagg tctatataag cagagcttcg cctggagacg ccatccacgc tgttttgacc 3000

tccatagaag acaccgcgat cggatccaca agtttgtaca aaaaagcagg ctgccaccat 3060

gttcgtgttt ctggtgctgc tgccactggt gtccagtcag tgcgtgaact tcaccacacg 3120

aacacagctg ccaccagcct acaccaatag cttcacccgc ggagtgtact accccgacaa 3180

ggtgttccgc agcagcgtgc tgcatagcac ccaggatctg tttctgccct tcttcagcaa 3240

cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat ggcaccaagc gcttcgctaa 3300

tcccgtgctg cccttcaacg atggcgtgta ctttgccagc accgagaagt ccaatatcat 3360

ccgcggctgg atcttcggca ccacactgga tagcaagacc cagagcctgc tgatcgtgaa 3420

caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag ttctgcaacg acccccttcct 3480

gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa agcgagttcc gcgtgtacag 3540

cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcca ttcctgatgg acctggaagg 3600

caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gttcgtgttc aagaacatcg acggctactt 3660

caaaatctac agcaagcaca ccccaatcaa cctcgtgcgc ggcctgccac agggattcag 3720

tgctctggaa cccctggtgg atctgcccat cggcatcaac attacccgct ttcagacact 3780

gcaccgcagt tacttgacac caggcgatag cagcagtgga tggacagctg gtgccgccgc 3840

ttactacgtt ggatatctgc agccacgcac ctttctgctg aagtacaacg agaacggcac 3900

catcaccgac gccgtggatt gtgctctcga tcccctgagc gagacaaagt gcaccctgaa 3960

gtccttcacc gtcgagaagg gcatctacca gaccagcaat ttccgcgtgc agcccaccga 4020

gagcatcgtg cgcttcccca atatcaccaa tctgtgcccc ttcggcgagg tgttcaatgc 4080

cacacgcttt gcctccgtgt acgcctggaa tcgcaagcgc attagcaact gcgtggccga 4140

ctactccgtg ctgtacaata gcgccagctt cagcaccttc aagtgctacg gcgtgtcacc 4200

caccaagctg aacgacctgt gcttcaccaa tgtgtacgcc gacagcttcg tgatccgcgg 4260

agatgaagtg cgacagattg ccccaggcca gaccggcaac atcgccgact acaattacaa 4320

gctgcccgac gacttcaccg gctgcgtgat cgcctggaac agcaacaacc tggattccaa 4380

agtcggcggc aactacaact acctgtaccg cctgttccgc aagagcaatc tgaagccctt 4440

cgagcgcgac atcagcaccg aaatctacca ggccggaagc accccatgca acggcgtgaa 4500

aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggattt cagcccacat atggcgtggg 4560

ctaccagcca tatcgagtgg tggtgctgag cttcgaactg ctgcatgctc cagctaccgt 4620

gtgcggcccc aagaagagta ccaacctggt caagaacaaa tgcgtgaact tcaacttcaa 4680

cggcctgacc ggaaccggcg tgctgaccga gagtaacaag aagttcctgc cattccagca 4740

gtttggccgc gacattgccg atacaaccga tgccgttcgc gatccccaga ccttggagat 4800

cctggatatt accccatgct ccttcggcgg cgtgtccgtg attacaccag gcaccaatac 4860

cagcaaccag gtggccgttc tgtaccaggg cgtgaattgc acagaggtgc ccgtggccat 4920

tcacgccgat caattgacac caacatggcg cgtgtactcc accggcagca atgtgtttca 4980

aacccgcgct ggatgcctga ttggagccga gcacgtgaac aatagctacg agtgcgatat 5040

ccccatcgga gccggaatct gcgcctccta tcagacccag accaatagtc cacgacgagc 5100

ccgaagtgtg gccagccaga gcatcattgc ctataccatg agcctgggcg tggagaatag 5160

cgtggcctac tccaacaaca gcattgctat ccccaccaac ttcaccatca gcgtgaccac 5220

cgagatcctg ccagtgtcca tgaccaagac cagcgtggac tgcaccatgt acatctgcgg 5280

agatagcacc gagtgcagca acctgctgct gcagtacgga agtttctgca cccagctgaa 5340

tcgcgccctg acaggcattg ccgtggaaca ggataagaac acccaagagg tgttcgccca 5400

agtgaagcaa atctacaaga ccccaccaat caaggatttc ggcggcttca atttcagcca 5460

gattctgccc gatccaagca agcccagcaa gcgcagcttc atcgaggacc tgctgttcaa 5520

caaagtgaca ctggccgacg ccggattcat caagcagtat ggcgattgcc tgggcgatat 5580

tgccgcacgc gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga ctgaccgtcc tgccaccact 5640

gctgacagat gagatgatcg cccagtacac aagtgccctg ctggccggaa ccattaccag 5700

cggatggaca tttggagccg gtgccgctct gcagattccc ttcgctatgc agatggccta 5760

ccgcttcaat ggcattggcg tgacccagaa tgtgctgtac gagaaccaga agctgatcgc 5820

caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat tcaggacagc ctgagtagta ccgccagcgc 5880

tctgggaaag ctgcaggatg tggtcaacca gaacgctcag gccctgaaca ccctggttaa 5940

gcagctgagc agcaacttcg gcgccatcag tagcgtgctg aacgatatcc tgagccgcct 6000

ggataaggtg gaagccgagg tgcagatcga tcgcctgatt accggacgcc tgcagtccct 6060

gcagacctat gtgacacagc agctgatccg agccgccgag attcgagcta gtgctaatct 6120

ggccgccacc aagatgagcg aatgtgtgct gggacagagc aagcgcgtgg acttttgcgg 6180

caagggatac cacctgatga gcttcccaca gagtgctcca cacggcgtgg tgtttctgca 6240

tgtgacctac gtgcccgctc aagagaagaa tttcaccacc gctccagcca tctgccacga 6300

cggaaaggcc cattttccac gcgagggcgt gttcgttagc aacggcactc attggttcgt 6360

cacccagcgc aacttctacg agccccagat catcaccacc gacaacacct tcgtcagcgg 6420

caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caacaccgtg tacgatccac tgcagcccga 6480

gctggacagc ttcaaagagg aactggacaa gtactttaag aaccacacaa gccccgacgt 6540

ggacctggga gacattagcg gaatcaacgc cagcgtggtc aacatccaga aagagattga 6600

ccgcctgaac gaggtggcca agaatctgaa cgagagcctg atcgacctgc aagaactggg 6660

caaatacgag cagtacatta agtggccctg gtacatctgg ctgggcttca ttgccggact 6720
gattgccatc gtgatggtca ccattatgct gtgctgcatg accagttgct gcagctgcct 6780
gaagggatgc tgcagttgcg gaagctgctg caagttcgac gaggatgata gcgagccagt 6840
gctgaagggc gtcaagctgc actacacctg atagtaaacc cagctttctt gtacaaagtg 6900
gtctcgagtt cccgataatc aacctctgga ttacaaaatt tgtgaaagat tgactggtat 6960
tcttaactat gttgctcctt ttacgctatg tggatacgct gctttaatgc ctttgtatca 7020
tgctattgct tcccgtatgg ctttcatttt ctcctccttg tataaatcct ggttgctgtc 7080

tctttatgag gagttgtggc ccgttgtcag gcaacgtggc gtggtgtgca ctgtgtttgc 7140
tgacgcaacc cccactggtt ggggcattgc caccacctgt cagctccttt ccgggacttt 7200
cgctttcccc ctccctattg ccacggcgga actcatcgcc gcctgccttg cccgctgctg 7260
gacaggggct cggctgttgg gcactgacaa ttccgtggtg ttgtcgggga agctgacgtc 7320
ctttccgcgg ctgctcgcct gtgttgccac ctggattctg cgcgggacgt ccttctgcta 7380
cgtcccttcg gccctcaatc cagcggacct tccttcccgc ggcctgctgc cggctctgcg 7440
gcctcttccg cgtcttcgcc ttcgccctca gacgagtcgg atctcccttt gggccgcctc 7500

cccgcggtac ctttaagacc aatgacttac aaggcagctg tagatcttag ccacttttta 7560
aaagaaaagg ggggactgga agggctaatt cactcccaac gaagacaaaa tcgtcgagag 7620
atgctgcata taagcagctg ctttttgctt gtactgggtc tctctggtta gaccagatct 7680
gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct taagcctcaa taaagcttgc 7740
cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc 7800
tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagttc tagagggccc gtttaaaccc 7860
gctgatcagc ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg 7920

tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa 7980
ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtggggtg gggcaggaca 8040
gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg 8100
cttctactgg gcggttttat ggacagcaag cgaaccggaa ttgccagctg gggcgccctc 8160
tggtaaggtt gggaagccct gcaaagtaaa ctggatggct ttcttgccgc caaggatctg 8220
atggcgcagg ggatcaagct ctgatcaaga gacaggatga ggatcgtttc gcatgattga 8280
acaagatgga ttgcacgcag gttctccggc cgcttgggtg gagaggctat tcggctatga 8340

ctgggcacaa cagacaatcg gctgctctga tgccgccgtg ttccggctgt cagcgcaggg 8400

gcgcccggtt ctttttgtca agaccgacct gtccggtgcc ctgaatgaac tgcaagacga 8460

ggcagcgcgg ctatcgtggc tggccacgac gggcgttcct tgcgcagctg tgctcgacgt 8520

tgtcactgaa gcgggaaggg actggctgct attgggcgaa gtgccggggc aggatctcct 8580

gtcatctcac cttgctcctg ccgagaaagt atccatcatg gctgatgcaa tgcggcggct 8640

gcatacgctt gatccggcta cctgcccatt cgaccaccaa gcgaaacatc gcatcgagcg 8700

agcacgtact cggatggaag ccggtcttgt cgatcaggat gatctggacg aagagcatca 8760

ggggctcgcg ccagccgaac tgttcgccag gctcaaggcg agcatgcccg acggcgagga 8820

tctcgtcgtg acccatggcg atgcctgctt gccgaatatc atggtggaaa atggccgctt 8880

ttctggattc atcgactgtg gccggctggg tgtggcggac cgctatcagg acatagcgtt 8940

ggctacccgt gatattgctg aagagcttgg cggcgaatgg gctgaccgct tcctcgtgct 9000

ttacggtatc gccgctcccg attcgcagcg catcgccttc tatcgccttc ttgacgagtt 9060

cttctgaatt attaacgctt acaatttcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg 9120

cggtatttca caccgcatca ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt 9180

gtttatttttt ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa 9240

tgcttcaata atagcacgtg ctaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga 9300

tccttttttga taatctcatg accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt 9360

cagaccccgt agaaaagatc aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct 9420

gctgcttgca aacaaaaaaa ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc 9480

taccaactct ttttccgaag gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc 9540

ttctagtgta gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc 9600

tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg 9660

ggttggactc aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga cgggggggtt 9720

cgtgcacaca gcccagcttg gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg 9780

agctatgaga aagcgccacg cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg 9840

gcagggtcgg aacaggagag cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt 9900

atagtcctgt cgggtttcgc cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag 9960

gggggcggag cctatggaaa aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggccttttt 10020

gctggccttt tgctcacatg ttcttgctgc ttcgcgatgt acgggccaga tatacgc 10077

<210> 110

<211> 3813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 110

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cttcaccaca 60

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 120

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgct 240

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 300

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcggcctgcc acagggattc 660

agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 720

ctgcaccgca gttacttgac accaggcgat agcagcagtg gatggacagc tggtgccgcc 780

gcttactacg ttggatatct gcagccacgc acctttctgc tgaagtacaa cgagaacggc 840

accatcaccg acgccgtgga ttgtgctctc gatcccctga gcgagacaaa gtgcaccctg 900

aagtccttca ccgtcgagaa gggcatctac cagaccagca atttccgcgt gcagcccacc 960

gagagcatcg tgcgcttccc caatatcacc aatctgtgcc ccttcggcga ggtgttcaat 1020

gccacacgct ttgcctccgt gtacgcctgg aatcgcaagc gcattagcaa ctgcgtggcc 1080

gactactccg tgctgtacaa tagcgccagc ttcagcacct tcaagtgcta cggcgtgtca 1140

cccaccaagc tgaacgacct gtgcttcacc aatgtgtacg ccgacagctt cgtgatccgc 1200

ggagatgaag tgcgacagat tgccccaggc cagaccggca acatcgccga ctacaattac 1260

aagctgcccg acgacttcac cggctgcgtg atcgcctgga acagcaacaa cctggattcc 1320

aaagtcggcg gcaactacaa ctacctgtac cgcctgttcc gcaagagcaa tctgaagccc 1380

ttcgagcgcg acatcagcac cgaaatctac caggccggaa gcaccccatg caacggcgtg 1440

aaaggcttca actgctactt cccactgcag tcctacggat ttcagcccac atatggcgtg 1500

ggctaccagc catatcgagt ggtggtgctg agcttcgaac tgctgcatgc tccagctacc 1560

gtgtgcggcc ccaagaagag taccaacctg gtcaagaaca aatgcgtgaa cttcaacttc 1620

aacggcctga ccggaaccgg cgtgctgacc gagagtaaca agaagttcct gccattccag 1680

cagtttggcc gcgacattgc cgatacaacc gatgccgttc gcgatcccca gaccttggag 1740

atcctggata ttaccccatg ctccttcggc ggcgtgtccg tgattacacc aggcaccaat 1800

accagcaacc aggtggccgt tctgtaccag ggcgtgaatt gcacagaggt gcccgtggcc 1860

attcacgccg atcaattgac accaacatgg cgcgtgtact ccaccggcag caatgtgttt 1920

caaacccgcg ctggatgcct gattggagcc gagcacgtga acaatagcta cgagtgcgat 1980

atccccatcg gagccggaat ctgcgcctcc tatcagaccc agaccaatag tccacgacga 2040

gcccgaagtg tggccagcca gagcatcatt gcctatacca tgagcctggg cgtggagaat 2100

agcgtggcct actccaacaa cagcattgct atccccacca acttcaccat cagcgtgacc 2160

accgagatcc tgccagtgtc catgaccaag accagcgtgg actgcaccat gtacatctgc 2220

ggagatagca ccgagtgcag caacctgctg ctgcagtacg gaagtttctg cacccagctg 2280

aatcgcgccc tgacaggcat tgccgtggaa caggataaga acacccaaga ggtgttcgcc 2340

caagtgaagc aaatctacaa gaccccacca atcaaggatt tcggcggctt caatttcagc 2400

cagattctgc ccgatccaag caagcccagc aagcgcagct tcatcgagga cctgctgttc 2460

aacaaagtga cactggccga cgccggattc atcaagcagt atggcgattg cctgggcgat 2520

attgccgcac gcgatctgat ttgcgcccag aagtttaacg gactgaccgt cctgccacca 2580

ctgctgacag atgagatgat cgcccagtac acaagtgccc tgctggccgg aaccattacc 2640

agcggatgga catttggagc cggtgccgct ctgcagattc ccttcgctat gcagatggcc 2700

taccgcttca atggcattgg cgtgacccag aatgtgctgt acgagaacca gaagctgatc 2760

gccaaccagt tcaacagcgc catcggcaag attcaggaca gcctgagtag taccgccagc 2820

gctctgggaa agctgcagga tgtggtcaac cagaacgctc aggccctgaa caccctggtt 2880

aagcagctga gcagcaactt cggcgccatc agtagcgtgc tgaacgatat cctgagccgc 2940

ctggataagg tggaagccga ggtgcagatc gatcgcctga ttaccggacg cctgcagtcc 3000

ctgcagacct atgtgacaca gcagctgatc cgagccgccg agattcgagc tagtgctaat 3060

ctggccgcca ccaagatgag cgaatgtgtg ctgggacaga gcaagcgcgt ggacttttgc 3120

ggcaagggat accacctgat gagcttccca cagagtgctc cacacggcgt ggtgtttctg 3180

catgtgacct acgtgcccgc tcaagagaag aatttcacca ccgctccagc catctgccac 3240

gacggaaagg cccattttcc acgcgagggc gtgttcgtta gcaacggcac tcattggttc 3300

gtcacccagc gcaacttcta cgagccccag atcatcacca ccgacaacac cttcgtcagc 3360

ggcaactgcg acgtcgtgat cggcattgtg aacaacaccg tgtacgatcc actgcagccc 3420

gagctggaca gcttcaaaga ggaactggac aagtacttta agaaccacac aagccccgac 3480

gtggacctgg gagacattag cggaatcaac gccagcgtgg tcaacatcca gaaagagatt 3540

gaccgcctga acgaggtggc caagaatctg aacgagagcc tgatcgacct gcaagaactg 3600

ggcaaatacg agcagtacat taagtggccc tggtacatct ggctgggctt cattgccgga 3660

ctgattgcca tcgtgatggt caccattatg ctgtgctgca tgaccagttg ctgcagctgc 3720

ctgaagggat gctgcagttg cggaagctgc tgcaagttcg acgaggatga tagcgagcca 3780

gtgctgaagg gcgtcaagct gcactacacc tga 3813

<210> 111

<211> 1270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 111

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Phe Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

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

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240

Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr

245 250 255

Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe

260 265 270

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

275 280 285

Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr

290 295 300

Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr

305 310 315 320

Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly

325 330 335

Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg

340 345 350

Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser

355 360 365

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

370 375 380

Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg

385 390 395 400

Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Asn Ile Ala

405 410 415

Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala

420 425 430

Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr

435 440 445

Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp

450 455 460

Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val

465 470 475 480

Lys Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro

485 490 495

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

500 505 510

Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr

515 520 525

Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr

530 535 540

Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln

545 550 555 560

Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro

565 570 575

Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val

580 585 590

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

595 600 605

Tyr Gln Gly Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp

610 615 620

Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe
625 630 635 640
Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser

645 650 655
Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln
660 665 670
Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser
675 680 685
Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Val Glu Asn Ser Val Ala Tyr
690 695 700
Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr

705 710 715 720
Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr
725 730 735
Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln
740 745 750
Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala
755 760 765
Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln

770 775 780
Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser
785 790 795 800
Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu
805 810 815
Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys
820 825 830
Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys

835 840 845
Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp
850 855 860
Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr

865 870 875 880

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

885 890 895

Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val

900 905 910

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

915 920 925

Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys

930 935 940

Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val

945 950 955 960

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

965 970 975

Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg

980 985 990

Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln

995 1000 1005

Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala

1010 1015 1020

Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp

1025 1030 1035

Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys

1070 1075 1080

Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His

1085 1090 1095

Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr

1100 1105 1110

Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly
1115 1120 1125
Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp
1130 1135 1140
Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser

1145 1150 1155
Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val
1160 1165 1170
Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys
1175 1180 1185
Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr
1190 1195 1200
Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile

1205 1210 1215
Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys
1220 1225 1230
Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly
1235 1240 1245
Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys
1250 1255 1260
Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 112
<211> 10096
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 112
ggcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60
aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180

gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240

ctaattcact cccaaagaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300

tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccagggg tcagatatcc actgaccttt 360

ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagataagg tagaagaggc caataaagga 420

gagaacacca gcttgttaca ccctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480

gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acgtggcccg agagctgcat 540

ccggagtact tcaagaactg ctgatatcga gcttgctaca agggactttc cgctggggac 600

tttccaggga ggcgtggcct gggcgggact ggggagtggc gagccctcag atcctgcata 660

taagcagctg ctttttgcct gtactgggtc tctctggtta gaccagatct gagcctggga 720

gctctctggc taactaggga acccactgct taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct 780

tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc tcagacccct 840

ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg 900

aaaccagagg agctctctcg acgcaggact cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc 960

gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa attttgacta gcggaggcta gaaggagaga 1020

gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt 1080

cggttaaggc caggggggaaa gaaaaaatat aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg 1140

gagctagaac gattcgcagt taatcctggc ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa 1200

atactgggac agctacaacc atcccttcag acaggatcag aagaacttag atcattatat 1260

aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat caaaggatag agataaaaga caccaaggaa 1320

gctttagaca agatagagga agagcaaaac aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc 1380

gctgatcttc agacctggag gaggagatat gagggacaat tggagaagtg aattatataa 1440

atataaagta gtaaaaattg aaccattagg agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt 1500

ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc 1560

agcaggaagc actatgggcg cagcgtcaat gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt 1620

gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt gctgagggct attgaggcgc aacagcatct 1680

gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag 1740

atacctaaag gatcaacagc tcctggggat ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac 1800

cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag taataaatct ctggaacaga tttggaatca 1860

cacgacctgg atggagtggg acagagaaat taacaattac acaagcttaa tacactcctt 1920

aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa gaatgaacaa gaattattgg aattagataa 1980

atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt 2040
cataatgata gtaggaggct tggtaggttt aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt 2100
gaatagagtt aggcagggat attcaccatt atcgtttcag acccacctcc caaccccgag 2160
gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga agaaggtgga gagagagaca gagacagatc 2220
cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta tcgccgaatt cacaaatggc agtattcatc 2280
cacaatttta aaagaaaagg ggggattggg gggtacagtg caggggaaag aatagtagac 2340
ataatagcaa cagacataca aactaaagaa ttacaaaaac aaattacaaa aattcaaaat 2400

tttcgggttt attacaggga cagcagagat ccactttggc tgatacgcgt ggagttccgc 2460
gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg 2520
acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa 2580
tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca 2640
agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac 2700
atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc 2760
atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga 2820

tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg 2880
gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta 2940
cggtgggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc gtcagatcgc ctggagacgc 3000
catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgcgatc ggatccacaa gtttgtacaa 3060
aaaagcaggc tgccaccatg ttcgtgtttc tggtgctgct gccactggtg tccagtcagt 3120
gcgtgaactt caccacacga acacagctgc caccagccta caccaatagc ttcacccgcg 3180
gagtgtacta ccccgacaag gtgttccgca gcagcgtgct gcatagcacc caggatctgt 3240

ttctgccctt cttcagcaac gtgacctggt tccacgccat ccacgtgtcc ggcaccaatg 3300
gcaccaagcg cttcgctaat cccgtgctgc ccttcaacga tggcgtgtac tttgccagca 3360
ccgagaagtc caatatcatc cgcggctgga tcttcggcac cacactggat agcaagaccc 3420
agagcctgct gatcgtgaac aacgccacca acgtggtcat caaagtgtgc gagttccagt 3480
tctgcaacga ccccttcctg ggcgtctact accacaagaa caacaagagc tggatggaaa 3540
gcgagttccg cgtgtacagc agcgccaaca actgcacctt cgagtacgtg tcccagccat 3600
tcctgatgga cctggaaggc aagcagggca acttcaagaa cctgcgcgag ttcgtgttca 3660

agaacatcga cggctacttc aaaatctaca gcaagcacac cccaatcaac ctcgtgcgcg 3720

gcctgccaca gggattcagt gctctggaac ccctggtgga tctgcccatc ggcatcaaca 3780

ttacccgctt tcagacactg caccgcagtt acttgacacc aggcgatagc agcagtggat 3840

ggacagctgg tgccgccgct tactacgttg gatatctgca gccacgcacc tttctgctga 3900

agtacaacga gaacggcacc atcaccgacg ccgtggattg tgctctcgat cccctgagcg 3960

agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tcgagaaggg catctaccag accagcaatt 4020

tccgcgtgca gcccaccgag agcatcgtgc gcttccccaa tatcaccaat ctgtgcccct 4080

tcggcgaggt gttcaatgcc acacgctttg cctccgtgta cgcctggaat cgcaagcgca 4140

ttagcaactg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaatag cgccagcttc agcaccttca 4200

agtgctacgg cgtgtcaccc accaagctga acgacctgtg cttcaccaat gtgtacgccg 4260

acagcttcgt gatccgcgga gatgaagtgc gacagattgc cccaggccag accggcaaca 4320

tcgccgacta caattacaag ctgcccgacg acttcaccgg ctgcgtgatc gcctggaaca 4380

gcaacaacct ggattccaaa gtcggcggca actacaacta cctgtaccgc ctgttccgca 4440

agagcaatct gaagcccttc gagcgcgaca tcagcaccga aatctaccag gccggaagca 4500

ccccatgcaa cggcgtgaaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc tacggatttc 4560

agcccacata tggcgtgggc taccagccat atcgagtggt ggtgctgagc ttcgaactgc 4620

tgcatgctcc agctaccgtg tgcggcccca agaagagtac caacctggtc aagaacaaat 4680

gcgtgaactt caacttcaac ggcctgaccg gaaccggcgt gctgaccgag agtaacaaga 4740

agttcctgcc attccagcag tttggccgcg acattgccga tacaaccgat gccgttcgcg 4800

atccccagac cttggagatc ctggatatta ccccatgctc cttcggcggc gtgtccgtga 4860

ttacaccagg caccaatacc agcaaccagg tggccgttct gtaccagggc gtgaattgca 4920

cagaggtgcc cgtggccatt cacgccgatc aattgacacc aacatggcgc gtgtactcca 4980

ccggcagcaa tgtgtttcaa acccgcgctg gatgcctgat tggagccgag cacgtgaaca 5040

atagctacga gtgcgatatc cccatcggag ccggaatctg cgcctcctat cagacccaga 5100

ccaatagtcc acgacgagcc cgaagtgtgg ccagccagag catcattgcc tataccatga 5160

gcctgggcgt ggagaatagc gtggcctact ccaacaacag cattgctatc cccaccaact 5220

tcaccatcag cgtgaccacc gagatcctgc cagtgtccat gaccaagacc agcgtggact 5280

gcaccatgta catctgcgga gatagcaccg agtgcagcaa cctgctgctg cagtacggaa 5340

gtttctgcac ccagctgaat cgcgccctga caggcattgc cgtggaacag gataagaaca 5400

cccaagaggt gttcgcccaa gtgaagcaaa tctacaagac cccaccaatc aaggatttcg 5460

gcggcttcaa tttcagccag attctgcccg atccaagcaa gcccagcaag cgcagcttca 5520

tcgaggacct gctgttcaac aaagtgacac tggccgacgc cggattcatc aagcagtatg 5580

gcgattgcct gggcgatatt gccgcacgcg atctgatttg cgcccagaag tttaacggac 5640

tgaccgtcct gccaccactg ctgacagatg agatgatcgc ccagtacaca agtgccctgc 5700

tggccggaac cattaccagc ggatggacat ttggagccgg tgccgctctg cagattccct 5760

tcgctatgca gatggcctac cgcttcaatg gcattggcgt gacccagaat gtgctgtacg 5820

agaaccagaa gctgatcgcc aaccagttca acagcgccat cggcaagatt caggacagcc 5880

tgagtagtac cgccagcgct ctgggaaagc tgcaggatgt ggtcaaccag aacgctcagg 5940

ccctgaacac cctggttaag cagctgagca gcaacttcgg cgccatcagt agcgtgctga 6000

acgatatcct gagccgcctg gatccgccgg aagccgaggt gcagatcgat cgcctgatta 6060

ccggacgcct gcagtccctg cagacctatg tgacacagca gctgatccga gccgccgaga 6120

ttcgagctag tgctaatctg gccgccacca agatgagcga atgtgtgctg ggacagagca 6180

agcgcgtgga cttttgcggc aagggatacc acctgatgag cttcccacag agtgctccac 6240

acggcgtggt gtttctgcat gtgacctacg tgcccgctca agagaagaat ttcaccaccg 6300

ctccagccat ctgccacgac ggaaaggccc attttccacg cgagggcgtg ttcgttagca 6360

acggcactca ttggttcgtc acccagcgca acttctacga gccccagatc atcaccaccg 6420

acaacacctt cgtcagcggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac aacaccgtgt 6480

acgatccact gcagcccgag ctggacagct tcaaagagga actggacaag tactttaaga 6540

accacacaag ccccgacgtg gacctgggag acattagcgg aatcaacgcc agcgtggtca 6600

acatccagaa agagattgac cgcctgaacg aggtggccaa gaatctgaac gagagcctga 6660

tcgacctgca agaactgggc aaatacgagc agtacattaa gtggccctgg tacatctggc 6720

tgggcttcat tgccggactg attgccatcg tgatggtcac cattatgctg tgctgcatga 6780

ccagttgctg cagctgcctg aagggatgct gcagttgcgg aagctgctgc aagttcgacg 6840

aggatgatag cgagccagtg ctgaagggcg tcaagctgca ctacacctga tagtaaaccc 6900

agctttcttg tacaaagtgg tctcgagttc ccgataatca acctctggat tacaaaattt 6960

gtgaaagatt gactggtatt cttaactatg ttgctccttt tacgctatgt ggatacgctg 7020

ctttaatgcc tttgtatcat gctattgctt cccgtatggc tttcattttc tcctccttgt 7080

ataaatcctg gttgctgtct ctttatgagg agttgtggcc cgttgtcagg caacgtggcg 7140

tggtgtgcac tgtgtttgct gacgcaaccc ccactggttg gggcattgcc accacctgtc 7200

agctcctttc cgggactttc gctttccccc tccctattgc cacggcggaa ctcatcgccg 7260

cctgccttgc ccgctgctgg acaggggctc ggctgttggg cactgacaat tccgtggtgt 7320

tgtcggggaa gctgacgtcc tttccgcggc tgctcgcctg tgttgccacc tggattctgc 7380

gcgggacgtc cttctgctac gtcccttcgg ccctcaatcc agcggacctt ccttcccgcg 7440

gcctgctgcc ggctctgcgg cctcttccgc gtcttcgcct tcgccctcag acgagtcgga 7500
tctccctttg ggccgcctcc ccgcggtacc tttaagacca atgacttaca aggcagctgt 7560
agatcttagc cacttttttaa aagaaaaggg gggactggaa gggctaattc actcccaacg 7620
aagacaaaat cgtcgagaga tgctgcatat aagcagctgc tttttgcttg tactgggtct 7680
ctctggttag accagatctg agcctgggag ctctctggct aactagggaa cccactgctt 7740
aagcctcaat aaagcttgcc ttgagtgctt caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac 7800
tctggtaact agagatccct cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagttct 7860

agagggcccg tttaaacccg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagttg ccagccatct 7920
gttgtttgcc cctcccccgt gccttccttg accctggaag gtgccactcc cactgtcctt 7980
tcctaataaa atgaggaaat tgcatcgcat tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg 8040
ggtggggtgg ggcaggacag caagggggag gattgggaag acaatagcag gcatgctggg 8100
gatgcggtgg gctctatggc ttctactggg cggttttatg gacagcaagc gaaccggaat 8160
tgccagctgg ggcgccctct ggtaaggttg ggaagccctg caaagtaaac tggatggctt 8220
tcttgccgcc aaggatctga tggcgcaggg gatcaagctc tgatcaagag acaggatgag 8280

gatcgtttcg catgattgaa caagatggat tgcacgcagg ttctccggcc gcttgggtgg 8340
agaggctatt cggctatgac tgggcacaac agacaatcgg ctgctctgat gccgccgtgt 8400
tccggctgtc agcgcagggg cgcccggttc tttttgtcaa gaccgacctg tccggtgccc 8460
tgaatgaact gcaagacgag gcagcgcggc tatcgtggct ggccacgacg ggcgttcctt 8520
gcgcagctgt gctcgacgtt gtcactgaag cgggaaggga ctggctgcta ttgggcgaag 8580
tgccggggca ggatctcctg tcatctcacc ttgctcctgc cgagaaagta tccatcatgg 8640
ctgatgcaat gcggcggctg catacgcttg atccggctac ctgcccattc gaccaccaag 8700

cgaaacatcg catcgagcga gcacgtactc ggatggaagc cggtcttgtc gatcaggatg 8760
atctggacga agagcatcag gggctcgcgc cagccgaact gttcgccagg ctcaaggcga 8820
gcatgcccga cggcgaggat ctcgtcgtga cccatggcga tgcctgcttg ccgaatatca 8880
tggtggaaaa tggccgcttt tctggattca tcgactgtgg ccggctgggt gtggcggacc 8940
gctatcagga catagcgttg gctacccgtg atattgctga agagcttggc ggcgaatggg 9000
ctgaccgctt cctcgtgctt tacggtatcg ccgctcccga ttcgcagcgc atcgccttct 9060
atcgccttct tgacgagttc ttctgaatta ttaacgctta caatttcctg atgcggtatt 9120

ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatcag gtggcacttt tcggggaaat 9180

gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg 9240

agacaataac cctgataaat gcttcaataa tagcacgtgc taaaacttca tttttaattt 9300

aaaaggatct aggtgaagat ccttttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag 9360

ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct 9420

ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt 9480

tgtttgccgg atcaagagct accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg 9540

cagataccaa atactgttct tctagtgtag ccgtagttag gccaccactt caagaactct 9600

gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc 9660

gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg 9720

tcgggctgaa cgggggttc gtgcacacag cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa 9780

ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg 9840

gacaggtatc cggtaagcgg cagggtcgga acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg 9900

ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga 9960

tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt 10020

ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt gctcacatgt tcttgctgct tcgcgatgta 10080

cgggccagat atacgc 10096

<210> 113

<211> 3813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 113

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cttcaccaca 60

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 120

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgct 240

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 300

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccctc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcggcctgcc acagggattc 660

agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 720

ctgcaccgca gttacttgac accaggcgat agcagcagtg gatggacagc tggtgccgcc 780

gcttactacg ttggatatct gcagccacgc acctttctgc tgaagtacaa cgagaacggc 840

accatcaccg acgccgtgga ttgtgctctc gatcccctga gcgagacaaa gtgcaccctg 900

aagtccttca ccgtcgagaa gggcatctac cagaccagca atttccgcgt gcagcccacc 960

gagagcatcg tgcgcttccc caatatcacc aatctgtgcc ccttcggcga ggtgttcaat 1020

gccacacgct ttgcctccgt gtacgcctgg aatcgcaagc gcattagcaa ctgcgtggcc 1080

gactactccg tgctgtacaa tagcgccagc ttcagcacct tcaagtgcta cggcgtgtca 1140

cccaccaagc tgaacgacct gtgcttcacc aatgtgtacg ccgacagctt cgtgatccgc 1200

ggagatgaag tgcgacagat tgccccaggc cagaccggca acatcgccga ctacaattac 1260

aagctgcccg acgacttcac cggctgcgtg atcgcctgga acagcaacaa cctggattcc 1320

aaagtcggcg gcaactacaa ctacctgtac cgcctgttcc gcaagagcaa tctgaagccc 1380

ttcgagcgcg acatcagcac cgaaatctac caggccggaa gcaccccatg caacggcgtg 1440

aaaggcttca actgctactt cccactgcag tcctacggat ttcagcccac atatggcgtg 1500

ggctaccagc catatcgagt ggtggtgctg agcttcgaac tgctgcatgc tccagctacc 1560

gtgtgcggcc ccaagaagag taccaacctg gtcaagaaca aatgcgtgaa cttcaacttc 1620

aacggcctga ccggaaccgg cgtgctgacc gagagtaaca agaagttcct gccattccag 1680

cagtttggcc gcgacattgc cgatacaacc gatgccgttc gcgatcccca gaccttggag 1740

atcctggata ttaccccatg ctccttcggc ggcgtgtccg tgattacacc aggcaccaat 1800

accagcaacc aggtggccgt tctgtaccag ggcgtgaatt gcacagaggt gcccgtggcc 1860

attcacgccg atcaattgac accaacatgg cgcgtgtact ccaccggcag caatgtgttt 1920

caaacccgcg ctggatgcct gattggagcc gagcacgtga acaatagcta cgagtgcgat 1980

atccccatcg gagccggaat ctgcgcctcc tatcagaccc agaccaatag tccacgacga 2040

gcccgaagtg tggccagcca gagcatcatt gcctatacca tgagcctggg cgtggagaat 2100

agcgtggcct actccaacaa cagcattgct atccccacca acttcaccat cagcgtgacc 2160

accgagatcc tgccagtgtc catgaccaag accagcgtgg actgcaccat gtacatctgc 2220

ggagatagca ccgagtgcag caacctgctg ctgcagtacg gaagtttctg cacccagctg 2280
aatcgcgccc tgacaggcat tgccgtggaa caggataaga acacccaaga ggtgttcgcc 2340
caagtgaagc aaatctacaa gaccccacca atcaaggatt tcggcggctt caatttcagc 2400
cagattctgc ccgatccaag caagcccagc aagcgcagct tcatcgagga cctgctgttc 2460
aacaaagtga cactggccga cgccggattc atcaagcagt atggcgattg cctgggcgat 2520
attgccgcac gcgatctgat ttgcgcccag aagtttaacg gactgaccgt cctgccacca 2580
ctgctgacag atgagatgat cgcccagtac acaagtgccc tgctggccgg aaccattacc 2640

agcggatgga catttggagc cggtgccgct ctgcagattc ccttcgctat gcagatggcc 2700
taccgcttca atggcattgg cgtgacccag aatgtgctgt acgagaacca gaagctgatc 2760
gccaaccagt tcaacagcgc catcggcaag attcaggaca gcctgagtag taccgccagc 2820
gctctgggaa agctgcagga tgtggtcaac cagaacgctc aggccctgaa caccctggtt 2880
aagcagctga gcagcaactt cggcgccatc agtagcgtgc tgaacgatat cctgagccgc 2940
ctggatccgc cggaagccga ggtgcagatc gatcgcctga ttaccggacg cctgcagtcc 3000
ctgcagacct atgtgacaca gcagctgatc cgagccgccg agattcgagc tagtgctaat 3060

ctggccgcca ccaagatgag cgaatgtgtg ctgggacaga gcaagcgcgt ggacttttgc 3120
ggcaagggat accacctgat gagcttccca cagagtgctc cacacggcgt ggtgtttctg 3180
catgtgacct acgtgcccgc tcaagagaag aatttcacca ccgctccagc catctgccac 3240
gacggaaagg cccattttcc acgcgagggc gtgttcgtta gcaacggcac tcattggttc 3300
gtcacccagc gcaacttcta cgagccccag atcatcacca ccgacaacac cttcgtcagc 3360
ggcaactgcg acgtcgtgat cggcattgtg aacaacaccg tgtacgatcc actgcagccc 3420
gagctggaca gcttcaaaga ggaactggac aagtacttta agaaccacac aagccccgac 3480

gtggacctgg gagacattag cggaatcaac gccagcgtgg tcaacatcca gaaagagatt 3540
gaccgcctga acgaggtggc caagaatctg aacgagagcc tgatcgacct gcaagaactg 3600
ggcaaatacg agcagtacat taagtggccc tggtacatct ggctgggctt cattgccgga 3660
ctgattgcca tcgtgatggt caccattatg ctgtgctgca tgaccagttg ctgcagctgc 3720
ctgaagggat gctgcagttg cggaagctgc tgcaagttcg acgaggatga tagcgagcca 3780
gtgctgaagg gcgtcaagct gcactacacc tga 3813

<210> 114
<211> 1270
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 114

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1 5 10 15
Asn Phe Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Ala
65 70 75 80
Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95
Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
115 120 125
Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
130 135 140
Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
145 150 155 160
Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
180 185 190
Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Gly Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr
245 250 255
Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe
260 265 270
Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys
275 280 285
Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr
290 295 300

Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr
305 310 315 320
Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly
325 330 335
Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg
340 345 350
Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser
355 360 365

Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu
370 375 380
Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg
385 390 395 400
Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Asn Ile Ala
405 410 415
Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala
420 425 430

Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr
435 440 445
Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp

450 455 460

Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val

465 470 475 480

Lys Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro

485 490 495

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

500 505 510

Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr

515 520 525

Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr

530 535 540

Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln

545 550 555 560

Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro

565 570 575

Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val

580 585 590

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

595 600 605

Tyr Gln Gly Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp

610 615 620

Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe

625 630 635 640

Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser

645 650 655

Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr
705 710 715 720
Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr
725 730 735
Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln
740 745 750

Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala
755 760 765
Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln
770 775 780
Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser
785 790 795 800
Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu
805 810 815

Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys
820 825 830
Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys
835 840 845
Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp
850 855 860
Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr
865 870 875 880

Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala
885 890 895
Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val
900 905 910
Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile
915 920 925
Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys
930 935 940

Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val

945 950 955 960

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

965 970 975

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

980 985 990

Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln

995 1000 1005

Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala

1010 1015 1020

Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp

1025 1030 1035

Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys

1070 1075 1080

Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His

1085 1090 1095

Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr

1100 1105 1110

Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly

1115 1120 1125

Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp

1130 1135 1140

Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr
1190 1195 1200

Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile
1205 1210 1215

Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys
1220 1225 1230

Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly
1235 1240 1245

Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys
1250 1255 1260

Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 115

<211> 10064

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 115

cgcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60

aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180

gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240

ctaattcact cccaacgaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300

tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccaggga tcagatatcc actgaccttt 360

ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagagaagt tagaagaagc caacaaagga 420

gagaacacca gcttgttaca acctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480

gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acggtggccc gagagctgca 540

tccggagtac ttcaagaact gctgatatcg agcttgctac aagggacttt ccgctggggg 600

actttccagg gaggcgtggc ctgggcggga ctggggagtg gcgagccctc agatcctgca 660

tataagcagc tgctttttgc ctgtactggg tctctctggt tagaccagat ctgagcctgg 720

gagctctctg gctaactagg gaacccactg cttaagcctc aataaagctt gccttgagtg 780

cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta actagagatc cctcagaccc 840

ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccgaa cagggacttg aaagcgaaag 900

ggaaaccaga ggagctctct cgacgcagga ctcggcttgc tgaagcgcgc acggcaagag 960

gcgaggggcg gcgactggtg agtacgccaa aaattttgac tagcggaggc tagaaggaga 1020

gagatgggtg cgagagcgtc agtattaagc gggggagaat tagatcgcga tgggaaaaaa 1080

ttcggttaag gccaggggga aagaaaaaat ataaattaaa acatatagta tgggcaagca 1140

gggagctaga acgattcgca gttaatcctg gcctgttaga aacatcagaa ggctgtagac 1200

aaatactggg acagctacaa ccatcccttc agacaggatc agaagaactt agatcattat 1260

ataatacagt agcaaccctc tattgtgtgc atcaaaggat agagataaaa gacaccaagg 1320

aagctttaga caagatagag gaagagcaaa acaaaagtaa gaccaccgca cagcaagcgg 1380

ccgctgatct tcagacctgg aggaggagat atgagggaca attggagaag tgaattatat 1440

aaatataaag tagtaaaaat tgaaccatta ggagtagcac ccaccaaggc aaagagaaga 1500

gtggtgcaga gagaaaaaag agcagtggga ataggagctt tgttccttgg gttcttggga 1560

gcagcaggaa gcactatggg cgcagcgtca atgacgctga cggtacaggc cagacaatta 1620

ttgtctggta tagtgcagca gcagaacaat ttgctgaggg ctattgaggc gcaacagcat 1680

ctgttgcaac tcacagtctg gggcatcaag cagctccagg caagaatcct ggctgtggaa 1740

agatacctaa aggatcaaca gctcctgggg atttggggtt gctctggaaa actcatttgc 1800

accactgctg tgccttggaa tgctagttgg agtaataaat ctctggaaca gatttggaat 1860

cacacgacct ggatggagtg ggacagagaa attaacaatt acacaagctt aatacactcc 1920

ttaattgaag aatcgcaaaa ccagcaagaa aagaatgaac aagaattatt ggaattagat 1980

aaatgggcaa gtttgtggaa ttggtttaac ataacaaatt ggctgtggta tataaaatta 2040

ttcataatga tagtaggagg cttggtaggt ttaagaatag tttttgctgt actttctata 2100

gtgaatagag ttaggcaggg atattcacca ttatcgtttc agacccacct cccaaccccg 2160

aggggacccg acaggcccga aggaatagaa gaagaaggtg gagagagaga cagagacaga 2220

tccattcgat tagtgaacgg atctcgacgg tatcgccgaa ttcacaaatg gcagtattca 2280

tccacaattt taaaagaaaa ggggggattg gggggtacag tgcaggggaa agaatagtag 2340

acataatagc aacagacata caaactaaag aattacaaaa acaaattaca aaaattcaaa 2400

attttcgggt ttattacagg gacagcagag atccactttg gctgatacgc gtggagttcc 2460

gcgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat 2520

tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc 2580

aatgggtgga gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc 2640

caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt 2700
acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta 2760
ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg 2820
gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac 2880
gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg ccccattgac gcaaatgggc ggtaggcgtg 2940
tacggtggga ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc gcctggagac 3000
gccatccacg ctgttttgac ctccatagaa gacaccgcga tcggatccgc caccatgttc 3060

gtgtttctgg tgctgctgcc actggtgtcc agtcagtgcg tgaacctgac cacacgaaca 3120
cagctgccac cagcctacac caatagcttc acccgcggag tgtactaccc cgacaaggtg 3180
ttccgcagca gcgtgctgca tagcacccag gatctgtttc tgcccttctt cagcaacgtg 3240
acctggttcc acgccatcca cgtgtccggc accaatggca ccaagcgctt cgataatccc 3300
gtgctgccct tcaacgatgg cgtgtacttt gccagcaccg agaagtccaa tatcatccgc 3360
ggctggatct tcggcaccac actggatagc aagacccaga gcctgctgat cgtgaacaac 3420
gccaccaacg tggtcatcaa agtgtgcgag ttccagttct gcaacgaccc cttcctgggc 3480

gtctactacc acaagaacaa caagagctgg atggaaagcg agttccgcgt gtacagcagc 3540
gccaacaact gcaccttcga gtacgtgtcc cagccattcc tgatggacct ggaaggcaag 3600
cagggcaact tcaagaacct gcgcgagttc gtgttcaaga acatcgacgg ctacttcaaa 3660
atctacagca agcacacccc aatcaacctc gtgcgcgatc tgccacaggg attcagtgct 3720
ctggaacccc tggtggatct gcccatcggc atcaacatta cccgctttca gacactgctg 3780
gccctgcacc gcagttactt gacaccaggc gatagcagca gtggatggac agctggtgcc 3840
gccgcttact acgttggata tctgcagcca cgcacctttc tgctgaagta caacgagaac 3900

ggcaccatca ccgacgccgt ggattgtgct ctcgatcccc tgagcgagac aaagtgcacc 3960
ctgaagtcct tcaccgtcga gaagggcatc taccagacca gcaatttccg cgtgcagccc 4020
accgagagca tcgtgcgctt ccccaatatc accaatctgt gcccccttcgg cgaggtgttc 4080
aatgccacac gctttgcctc cgtgtacgcc tggaatcgca agcgcattag caactgcgtg 4140
gccgactact ccgtgctgta caatagcgcc agcttcagca ccttcaagtg ctacggcgtg 4200
tcacccacca agctgaacga cctgtgcttc accaatgtgt acgccgacag cttcgtgatc 4260
cgcggagatg aagtgcgaca gattgcccca ggccagaccg gcaagatcgc cgactacaat 4320

tacaagctgc ccgacgactt caccggctgc gtgatcgcct ggaacagcaa caacctggat 4380

tccaaagtcg gcggcaacta caactacctg taccgcctgt tccgcaagag caatctgaag 4440

cccttcgagc gcgacatcag caccgaaatc taccaggccg gaagcacccc atgcaacggc 4500

gtggaaggct tcaactgcta cttcccactg cagtcctacg gatttcagcc cacaaatggc 4560

gtgggctacc agccatatcg agtggtggtg ctgagcttcg aactgctgca tgctccagct 4620

accgtgtgcg gccccaagaa gagtaccaac ctggtcaaga acaaatgcgt gaacttcaac 4680

ttcaacggcc tgaccggaac cggcgtgctg accgagagta acaagaagtt cctgccattc 4740

cagcagtttg gccgcgacat tgccgataca accgatgccg ttcgcgatcc ccagaccttg 4800

gagatcctgg atattacccc atgctccttc ggcggcgtgt ccgtgattac accaggcacc 4860

aataccagca accaggtggc cgttctgtac cagggcgtga attgcacaga ggtgcccgtg 4920

gccattcacg ccgatcaatt gacaccaaca tggcgcgtgt actccaccgg cagcaatgtg 4980

tttcaaaccc gcgctggatg cctgattgga gccgagcacg tgaacaatag ctacgagtgc 5040

gatatcccca tcggagccgg aatctgcgcc tcctatcaga cccagaccaa tagtccacga 5100

cgagcccgaa gtgtggccag ccagagcatc attgcctata ccatgagcct gggcgccgag 5160

aatagcgtgg cctactccaa caacagcatt gctatcccca ccaacttcac catcagcgtg 5220

accaccgaga tcctgccagt gtccatgacc aagaccagcg tggactgcac catgtacatc 5280

tgcggagata gcaccgagtg cagcaacctg ctgctgcagt acggaagttt ctgcacccag 5340

ctgaatcgcg ccctgacagg cattgccgtg gaacaggata agaacaccca agaggtgttc 5400

gcccaagtga agcaaatcta caagacccca ccaatcaagg atttcggcgg cttcaatttc 5460

agccagattc tgcccgatcc aagcaagccc agcaagcgca gcttcatcga ggacctgctg 5520

ttcaacaaag tgacactggc cgacgccgga ttcatcaagc agtatggcga ttgcctgggc 5580

gatattgccg cacgcgatct gatttgcgcc cagaagttta acggactgac cgtcctgcca 5640

ccactgctga cagatgagat gatcgcccag tacacaagtg ccctgctggc cggaaccatt 5700

accagcggat ggacatttgg agccggtgcc gctctgcaga ttcccttcgc tatgcagatg 5760

gcctaccgct tcaatggcat tggcgtgacc cagaatgtgc tgtacgagaa ccagaagctg 5820

atcgccaacc agttcaacag cgccatcggc aagattcagg acagcctgag tagtaccgcc 5880

agcgctctgg gaaagctgca ggatgtggtc aaccagaacg ctcaggccct gaacaccctg 5940

gttaagcagc tgagcagcaa cttcggcgcc atcagtagcg tgctgaacga tatcctgagc 6000

cgcctggata aggtggaagc cgaggtgcag atcgatcgcc tgattaccgg acgcctgcag 6060

tccctgcaga cctatgtgac acagcagctg atccgagccg ccgagattcg agctagtgct 6120

aatctggccg ccaccaagat gagcgaatgt gtgctgggac agagcaagcg cgtggacttt 6180

tgcggcaagg gataccacct gatgagcttc ccacagagtg ctccacacgg cgtggtgttt 6240

ctgcatgtga cctacgtgcc cgctcaagag aagaatttca ccaccgctcc agccatctgc 6300

cacgacggaa aggcccattt tccacgcgag ggcgtgttcg ttagcaacgg cactcattgg 6360

ttcgtcaccc agcgcaactt ctacgagccc cagatcatca ccaccgacaa caccttcgtc 6420

agcggcaact gcgacgtcgt gatcggcatt gtgaacaaca ccgtgtacga tccactgcag 6480

cccgagctgg acagcttcaa agaggaactg gacaagtact ttaagaacca cacaagcccc 6540

gacgtggacc tgggagacat tagcggaatc aacgccagcg tggtcaacat ccagaaagag 6600

attgaccgcc tgaacgaggt ggccaagaat ctgaacgaga gcctgatcga cctgcaagaa 6660

ctgggcaaat acgagcagta cattaagtgg ccctggtaca tctggctggg cttcattgcc 6720

ggactgattg ccatcgtgat ggtcaccatt atgctgtgct gcatgaccag ttgctgcagc 6780

tgcctgaagg gatgctgcag ttgcggaagc tgctgcaagt tcgacgagga tgatagcgag 6840

ccagtgctga agggcgtcaa gctgcactac acctgataac tcgagaattc ccgataatca 6900

acctctggat tacaaaattt gtgaaagatt gactggtatt cttaactatg ttgctccttt 6960

tacgctatgt ggatacgctg ctttaatgcc tttgtatcat gctattgctt cccgtatggc 7020

tttcattttc tcctccttgt ataaatcctg gttgctgtct ctttatgagg agttgtggcc 7080

cgttgtcagg caacgtggcg tggtgtgcac tgtgtttgct gacgcaaccc ccactggttg 7140

gggcattgcc accacctgtc agctcctttc cgggactttc gctttccccc tccctattgc 7200

cacggcggaa ctcatcgccg cctgccttgc ccgctgctgg acaggggctc ggctgttggg 7260

cactgacaat tccgtggtgt tgtcggggaa gctgacgtcc tttccgcggc tgctcgcctg 7320

tgttgccacc tggattctgc gcgggacgtc cttctgctac gtcccttcgg ccctcaatcc 7380

agcggacctt ccttcccgcg gcctgctgcc ggctctgcgg cctcttccgc gtcttcgcct 7440

tcgccctcag acgagtcgga tctccctttg ggccgcctcc ccgcatcggg ggtaccttta 7500

agaccaatga cttacaaggc agctgtagat cttagccact ttttaaaaga aaaggggtga 7560

ctggaagggc taattcactc ccaacgaaga caagatcgtc gagagatgct gcatataagc 7620

agctgctttt tgcttgtact gggtctctct ggttagacca gatctgagcc tgggagctct 7680

ctggctaact agggaaccca ctgcttaagc ctcaataaag cttgccttga gtgcttcaag 7740

tagtgtgtgc ccgtctgttg tgtgactctg gtaactagag atccctcaga cccttttagt 7800

cagtgtggaa aatctctagc agttctagag ggcccgttta aacccgctga tcagcctcga 7860

ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc 7920

tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc 7980

tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt 8040

gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cggtgggctc tatggcttct actgggcggt 8100

tttatggaca gcaagcgaac cggaattgcc agctggggcg ccctctggta aggttgggaa 8160
gccctgcaaa gtaaactgga tggctttctc gccgccaagg atctgatggc gcaggggatc 8220
aagctctgat caagagacag gatgaggatc gtttcgcatg attgaacaag atggattgca 8280
cgcaggttct ccggccgctt gggtggagag gctattcggc tatgactggg cacaacagac 8340
aatcggctgc tctgatgccg ccgtgttccg gctgtcagcg caggggcgcc cggttctttt 8400
tgtcaagacc gacctgtccg gtgccctgaa tgaactgcaa gacgaggcag cgcggctatc 8460
gtggctggcc acgacgggcg ttccttgcgc agctgtgctc gacgttgtca ctgaagcggg 8520

aagggactgg ctgctattgg gcgaagtgcc ggggcaggat ctcctgtcat ctcaccttgc 8580
tcctgccgag aaagtatcca tcatggctga tgcaatgcgg cggctgcata cgcttgatcc 8640
ggctacctgc ccattcgacc accaagcgaa acatcgcatc gagcgagcac gtactcggat 8700
ggaagccggt cttgtcgatc aggatgatct ggacgaagag catcaggggc tcgcgccagc 8760
cgaactgttc gccaggctca aggcgagcat gcccgacggc gaggatctcg tcgtgaccca 8820
tggcgatgcc tgcttgccga atatcatggt ggaaaatggc cgcttttctg gattcatcga 8880
ctgtggccgg ctgggtgtgg cggaccgcta tcaggacata gcgttggcta cccgtgatat 8940

tgctgaagag cttggcggcg aatgggctga ccgcttcctc gtgctttacg gtatcgccgc 9000
tcccgattcg cagcgcatcg ccttctatcg ccttcttgac gagttcttct gaattattaa 9060
cgcttacaat ttcctgatgc ggtattttct ccttacgcat ctgtgcggta tttcacaccg 9120
catacaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa 9180
atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct tcaataatag 9240
cacgtgctaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat 9300
ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa 9360

aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca 9420
aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt 9480
ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgtccttct agtgtagccg 9540
tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc 9600
ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga 9660
cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc 9720
agcttggagc gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc 9780

gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca 9840

ggagagcgca cgagggagct tccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg 9900

tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta 9960

tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg gcttttgctg gccttttgct 10020

cacatgttct tgactcttcg cgatgtacgg gccagatata cgcg 10064

<210> 116

<211> 3825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 116

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cctgaccaca 60

cgaacacagc tgccaccagc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 120

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 240

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 300

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 660

agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 720

ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 780

ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 900

tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 960

cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 1080

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 1140

ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcaa gatcgccgac 1260

tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 1380

ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 1560

ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 1740

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 1800

ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg gcgtgaattg cacagaggtg 1860

cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcctcct atcagaccca gaccaatagt 2040

ccacgacgag cccgaagtgt ggccagccag agcatcattg cctataccat gagcctgggc 2100

gccgagaata gcgtggccta ctccaacaac agcattgcta tccccaccaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca ccgagatcct gccagtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gagatagcac cgagtgcagc aacctgctgc tgcagtacgg aagtttctgc 2280

acccagctga atcgcgccct gacaggcatt gccgtggaac aggataagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca aatctacaag accccaccaa tcaaggattt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatccaagc aagcccagca agcgcagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtgac actggccgac gccggattca tcaagcagta tggcgattgc 2520

ctgggcgata ttgccgcacg cgatctgatt tgcgcccaga agtttaacgg actgaccgtc 2580

ctgccaccac tgctgacaga tgagatgatc gcccagtaca caagtgccct gctggccgga 2640

accattacca gcggatggac atttggagcc ggtgccgctc tgcagattcc cttcgctatg 2700

cagatggcct accgcttcaa tggcattggc gtgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga ttcaggacag cctgagtagt 2820

accgccagcg ctctgggaaa gctgcaggat gtggtcaacc agaacgctca ggccctgaac 2880

accctggtta agcagctgag cagcaacttc ggcgccatca gtagcgtgct gaacgatatc 2940

ctgagccgcc tggataaggt ggaagccgag gtgcagatcg atcgcctgat taccggacgc 3000
ctgcagtccc tgcagaccta tgtgacacag cagctgatcc gagccgccga gattcgagct 3060
agtgctaatc tggccgccac caagatgagc gaatgtgtgc tgggacagag caagcgcgtg 3120
gacttttgcg gcaagggata ccacctgatg agcttcccac agagtgctcc acacggcgtg 3180
gtgtttctgc atgtgaccta cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240
atctgccacg acggaaaggc ccattttcca cgcgagggcg tgttcgttag caacggcact 3300
cattggttcg tcacccagcg caacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

ttcgtcagcg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcattgtga acaacaccgt gtacgatcca 3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtactttaa gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg agacattagc ggaatcaacg ccagcgtggt caacatccag 3540
aaagagattg accgcctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg gcaaatacga gcagtacatt aagtggccct ggtacatctg gctgggcttc 3660
attgccggac tgattgccat cgtgatggtc accattatgc tgtgctgcat gaccagttgc 3720
tgcagctgcc tgaagggatg ctgcagttgc ggaagctgct gcaagttcga cgaggatgat 3780

agcgagccag tgctgaaggg cgtcaagctg cactacacct gataa 3825

<210> 117
<211> 1273
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 117

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1 5 10 15
Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

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

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365
Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380
Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400
Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430
Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445
Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460
Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495
Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
500 505 510
Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525
Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

660 665 670

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

675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800

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

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

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

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
995 1000 1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
1010 1015 1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
1025 1030 1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050

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

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

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

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245
Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
1250 1255 1260
Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 118

<211> 10086

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 118

ggcgttggga gctttttgca aaagcctagg cctccaaaaa agcctcctca ctacttctgg 60

aatagctcag aggcagaggc ggcctcggcc tctgcataaa taaaaaaaat tagtcagcca 120

tggggcggag aatgggcgga actgggcgga gttaggggcg ggatgggcgg agttaggggc 180

gggactatgg ttgctgacta attgagatgc ccgacattga ttattgacta gttggaaggg 240

ctaattcact cccaaagaag acaagatatc cttgatctgt ggatctacca cacacaaggc 300

tacttccctg attagcagaa ctacacacca gggccagggg tcagatatcc actgaccttt 360

ggatggtgct acaagctagt accagttgag ccagataagg tagaagaggc caataaagga 420

gagaacacca gcttgttaca ccctgtgagc ctgcatggga tggatgaccc ggagagagaa 480

gtgttagagt ggaggtttga cagccgccta gcatttcatc acgtggcccg agagctgcat 540

ccggagtact tcaagaactg ctgatatcga gcttgctaca agggactttc cgctggggac 600

tttccaggga ggcgtggcct gggcgggact ggggagtggc gagccctcag atcctgcata 660

taagcagctg ctttttgcct gtactgggtc tctctggtta gaccagatct gagcctggga 720

gctctctggc taactaggga acccactgct taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct 780

tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt 840

ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg 900

aaaccagagg agctctctcg acgcaggact cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc 960

gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa attttgacta gcggaggcta gaaggagaga 1020

gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt 1080

cggttaaggc caggggggaaa gaaaaaatat aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg 1140

gagctagaac gattcgcagt taatcctggc ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa 1200

atactgggac agctacaacc atcccttcag acaggatcag aagaacttag atcattatat 1260

aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat caaaggatag agataaaaga caccaaggaa 1320

gctttagaca agatagagga agagcaaaac aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc 1380

gctgatcttc agacctggag gaggagatat gagggacaat tggagaagtg aattatataa 1440

atataaagta gtaaaaattg aaccattagg agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt 1500

ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc 1560

agcaggaagc actatgggcg cagcgtcaat gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt 1620

gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt gctgagggct attgaggcgc aacagcatct 1680

gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag 1740

atacctaaag gatcaacagc tcctggggat ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac 1800

cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag taataaatct ctggaacaga tttggaatca 1860

cacgacctgg atggagtggg acagagaaat taacaattac acaagcttaa tacactcctt 1920

aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa gaatgaacaa gaattattgg aattagataa 1980

atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt 2040

cataatgata gtaggaggct tggtaggttt aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt 2100

gaatagagtt aggcagggat attcaccatt atcgtttcag acccacctcc caaccccgag 2160

gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga agaaggtgga gagagagaca gagacagatc 2220

cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta tcgccgaatt cacaaatggc agtattcatc 2280

cacaatttta aaagaaaagg ggggattggg gggtacagtg caggggaaag aatagtagac 2340

ataatagcaa cagacataca aactaaagaa ttacaaaaac aaattacaaa aattcaaaat 2400

tttcgggttt attacaggga cagcagagat ccactttggc tgatacgcgt ggagttccgc 2460

gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg 2520

acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa 2580

tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca 2640

agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac 2700

atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc 2760

atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga 2820

tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg 2880

gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta 2940

cggtgggagg tctatataag cagagcttcg cctggagacg ccatccacgc tgttttgacc 3000

tccatagaag acaccgcgat cggatccaca agtttgtaca aaaaagcagg ctgccaccat 3060

gttcgtgttt ctggtgctgc tgccactggt gtccagtcag tgcgtgaact tcaccaaccg 3120

aacacagctg ccatccgcct acaccaatag cttcacccgc ggagtgtact accccgacaa 3180

ggtgttccgc agcagcgtgc tgcatagcac ccaggatctg tttctgccct tcttcagcaa 3240

cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat ggcaccaagc gcttcgataa 3300

tcccgtgctg cccttcaacg atggcgtgta ctttgccagc accgagaagt ccaatatcat 3360

ccgcggctgg atcttcggca ccacactgga tagcaagacc cagagcctgc tgatcgtgaa 3420

caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag ttctgcaact acccccttcct 3480

gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa agcgagttcc gcgtgtacag 3540

cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcca ttcctgatgg acctggaagg 3600

caagcagggc aacttcaaga acctgtccga gttcgtgttc aagaacatcg acggctactt 3660

caaaatctac agcaagcaca ccccaatcaa cctcgtgcgc gatctgccac agggattcag 3720

tgctctggaa cccctggtgg atctgcccat cggcatcaac attacccgct ttcagacact 3780

gctggccctg caccgcagtt acttgacacc aggcgatagc agcagtggat ggacagctgg 3840

tgccgccgct tactacgttg gatatctgca gccacgcacc tttctgctga agtacaacga 3900

gaacggcacc atcaccgacg ccgtggattg tgctctcgat cccctgagcg agacaaagtg 3960

caccctgaag tccttcaccg tcgagaaggg catctaccag accagcaatt tccgcgtgca 4020

gcccaccgag agcatcgtgc gcttccccaa tatcaccaat ctgtgcccct tcggcgaggt 4080

gttcaatgcc acacgctttg cctccgtgta cgcctggaat cgcaagcgca ttagcaactg 4140

cgtggccgac tactccgtgc tgtacaatag cgccagcttc agcaccttca agtgctacgg 4200

cgtgtcaccc accaagctga acgacctgtg cttcaccaat gtgtacgccg acagcttcgt 4260

gatccgcgga gatgaagtgc gacagattgc cccaggccag accggcacca tcgccgacta 4320

caattacaag ctgcccgacg acttcaccgg ctgcgtgatc gcctggaaca gcaacaacct 4380

ggattccaaa gtcggcggca actacaacta cctgtaccgc ctgttccgca agagcaatct 4440

gaagcccttc gagcgcgaca tcagcaccga aatctaccag gccggaagca ccccatgcaa 4500

cggcgtgaaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc tacggatttc agcccacata 4560

tggcgtgggc taccagccat atcgagtggt ggtgctgagc ttcgaactgc tgcatgctcc 4620

agctaccgtg tgcggcccca agaagagtac caacctggtc aagaacaaat gcgtgaactt 4680

caacttcaac ggcctgaccg gaaccggcgt gctgaccgag agtaacaaga agttcctgcc 4740

attccagcag tttggccgcg acattgccga tacaaccgat gccgttcgcg atccccagac 4800

cttggagatc ctggatatta ccccatgctc cttcggcggc gtgtccgtga ttacaccagg 4860

caccaatacc agcaaccagg tggccgttct gtaccagggc gtgaattgca cagaggtgcc 4920

cgtggccatt cacgccgatc aattgacacc aacatggcgc gtgtactcca ccggcagcaa 4980

tgtgtttcaa acccgcgctg gatgcctgat tggagccgag tacgtgaaca atagctacga 5040

gtgcgatatc cccatcggag ccggaatctg cgcctcctat cagacccaga ccaatagtcc 5100
acgacgagcc cgaagtgtgg ccagccagag catcattgcc tataccatga gcctgggcgc 5160
cgagaatagc gtggcctact ccaacaacag cattgctatc cccaccaact tcaccatcag 5220
cgtgaccacc gagatcctgc cagtgtccat gaccaagacc agcgtggact gcaccatgta 5280
catctgcgga gatagcaccg agtgcagcaa cctgctgctg cagtacggaa gtttctgcac 5340
ccagctgaat cgcgccctga caggcattgc cgtggaacag gataagaaca cccaagaggt 5400
gttcgcccaa gtgaagcaaa tctacaagac cccaccaatc aaggatttcg gcggcttcaa 5460

tttcagccag attctgcccg atccaagcaa gcccagcaag cgcagcttca tcgaggacct 5520
gctgttcaac aaagtgacac tggccgacgc cggattcatc aagcagtatg gcgattgcct 5580
gggcgatatt gccgcacgcg atctgatttg cgcccagaag tttaacggac tgaccgtcct 5640
gccaccactg ctgacagatg agatgatcgc ccagtacaca agtgccctgc tggccggaac 5700
cattaccagc ggatggacat ttggagccgg tgccgctctg cagattccct tcgctatgca 5760
gatggcctac cgcttcaatg gcattggcgt gacccagaat gtgctgtacg agaaccagaa 5820
gctgatcgcc aaccagttca acagcgccat cggcaagatt caggacagcc tgagtagtac 5880

cgccagcgct ctgggaaagc tgcaggatgt ggtcaaccag aacgctcagg ccctgaacac 5940
cctggttaag cagctgagca gcaacttcgg cgccatcagt agcgtgctga acgatatcct 6000
gagccgcctg gataaggtgg aagccgaggt gcagatcgat cgcctgatta ccggacgcct 6060
gcagtccctg cagacctatg tgacacagca gctgatccga gccgccgaga ttcgagctag 6120
tgctaatctg gccgccatca agatgagcga atgtgtgctg ggacagagca agcgcgtgga 6180
cttttgcggc aagggatacc acctgatgag cttcccacag agtgctccac acggcgtggt 6240
gtttctgcat gtgacctacg tgcccgctca agagaagaat ttcaccaccg ctccagccat 6300

ctgccacgac ggaaaggccc attttccacg cgagggcgtg ttcgttagca acggcactca 6360
ttggttcgtc acccagcgca acttctacga gccccagatc atcaccaccg acaacacctt 6420
cgtcagcggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac aacaccgtgt acgatccact 6480
gcagcccgag ctggacagct tcaaagagga actggacaag tactttaaga accacacaag 6540
ccccgacgtg gacctgggag acattagcgg aatcaacgcc agcgtggtca acatccagaa 6600
agagattgac cgcctgaacg aggtggccaa gaatctgaac gagagcctga tcgacctgca 6660
agaactgggc aaatacgagc agtacattaa gtggccctgg tacatctggc tgggcttcat 6720

tgccggactg attgccatcg tgatggtcac cattatgctg tgctgcatga ccagttgctg 6780

cagctgcctg aagggatgct gcagttgcgg aagctgctgc aagttcgacg aggatgatag 6840

cgagccagtg ctgaagggcg tcaagctgca ctacacctga tagtaaaccc agctttcttg 6900

tacaaagtgg tctcgagttc ccgataatca acctctggat tacaaaattt gtgaaagatt 6960

gactggtatt cttaactatg ttgctccttt tacgctatgt ggatacgctg ctttaatgcc 7020

tttgtatcat gctattgctt cccgtatggc tttcattttc tcctccttgt ataaatcctg 7080

gttgctgtct ctttatgagg agttgtggcc cgttgtcagg caacgtggcg tggtgtgcac 7140

tgtgtttgct gacgcaaccc ccactggttg gggcattgcc accacctgtc agctcctttc 7200

cgggactttc gctttccccc tccctattgc cacggcggaa ctcatcgccg cctgccttgc 7260

ccgctgctgg acaggggctc ggctgttggg cactgacaat tccgtggtgt tgtcggggaa 7320

gctgacgtcc tttccgcggc tgctcgcctg tgttgccacc tggattctgc gcgggacgtc 7380

cttctgctac gtcccttcgg ccctcaatcc agcggacctt ccttcccgcg gcctgctgcc 7440

ggctctgcgg cctcttccgc gtcttcgcct tcgccctcag acgagtcgga tctccctttg 7500

ggccgcctcc ccgcggtacc tttaagacca atgacttaca aggcagctgt agatcttagc 7560

cacttttaa aagaaaaggg gggactggaa gggctaattc actcccaacg aagacaaaat 7620

cgtcgagaga tgctgcatat aagcagctgc tttttgcttg tactgggtct ctctggttag 7680

accagatctg agcctgggag ctctctggct aactagggaa cccactgctt aagcctcaat 7740

aaagcttgcc ttgagtgctt caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac tctggtaact 7800

agagatccct cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagttct agagggcccg 7860

tttaaacccg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagttg ccagccatct gttgtttgcc 7920

cctcccccgt gccttccttg accctggaag gtgccactcc cactgtcctt tcctaataaa 7980

atgaggaaat tgcatcgcat tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg ggtggggtgg 8040

ggcaggacag caagggggag gattgggaag acaatagcag gcatgctggg gatgcggtgg 8100

gctctatggc ttctactggg cggttttatg gacagcaagc gaaccggaat tgccagctgg 8160

ggcgccctct ggtaaggttg ggaagccctg caaagtaaac tggatggctt tcttgccgcc 8220

aaggatctga tggcgcaggg gatcaagctc tgatcaagag acaggatgag gatcgtttcg 8280

catgattgaa caagatggat tgcacgcagg ttctccggcc gcttgggtgg agaggctatt 8340

cggctatgac tgggcacaac agacaatcgg ctgctctgat gccgccgtgt tccggctgtc 8400

agcgcagggg cgcccggttc tttttgtcaa gaccgacctg tccggtgccc tgaatgaact 8460

gcaagacgag gcagcgcggc tatcgtggct ggccacgacg ggcgttcctt gcgcagctgt 8520

gctcgacgtt gtcactgaag cgggaaggga ctggctgcta ttgggcgaag tgccggggca 8580

ggatctcctg tcatctcacc ttgctcctgc cgagaaagta tccatcatgg ctgatgcaat 8640

gcggcggctg catacgcttg atccggctac ctgcccattc gaccaccaag cgaaacatcg 8700

catcgagcga gcacgtactc ggatggaagc cggtcttgtc gatcaggatg atctggacga 8760

agagcatcag gggctcgcgc cagccgaact gttcgccagg ctcaaggcga gcatgcccga 8820

cggcgaggat ctcgtcgtga cccatggcga tgcctgcttg ccgaatatca tggtggaaaa 8880

tggccgcttt tctggattca tcgactgtgg ccggctgggt gtggcggacc gctatcagga 8940

catagcgttg gctacccgtg atattgctga agagcttggc ggcgaatggg ctgaccgctt 9000

cctcgtgctt tacggtatcg ccgctcccga ttcgcagcgc atcgccttct atcgccttct 9060

tgacgagttc ttctgaatta ttaacgctta caatttcctg atgcggtatt ttctccttac 9120

gcatctgtgc ggtatttcac accgcatcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa 9180

cccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac 9240

cctgataaat gcttcaataa tagcacgtgc taaaacttca tttttaattt aaaaggatct 9300

aggtgaagat cctttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc 9360

actgagcgtc agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc 9420

gcgtaatctg ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg 9480

atcaagagct accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa 9540

atactgttct tctagtgtag ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc 9600

ctacatacct cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt 9660

gtcttaccgg gttggactca agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa 9720

cgggggggttc gtgcacacag cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc 9780

tacagcgtga gctatgagaa agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc 9840

cggtaagcgg cagggtcgga acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct 9900

ggtatcttta tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat 9960

gctcgtcagg ggggcggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc 10020

tggccttttg ctggcctttt gctcacatgt tcttgctgct tcgcgatgta cgggccagat 10080

atacgc 10086

<210> 119

<211> 3822

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 119

atgttcgtgt ttctggtgct gctgccactg gtgtccagtc agtgcgtgaa cttcaccaac 60

cgaacacagc tgccatccgc ctacaccaat agcttcaccc gcggagtgta ctaccccgac 120

aaggtgttcc gcagcagcgt gctgcatagc acccaggatc tgtttctgcc cttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gcgcttcgat 240

aatcccgtgc tgcccttcaa cgatggcgtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaatatc 300

atccgcggct ggatcttcgg caccacactg gatagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa ctacccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgcgtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc cattcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgtcc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaaaatct acagcaagca caccccaatc aacctcgtgc gcgatctgcc acagggattc 660

agtgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acattacccg ctttcagaca 720

ctgctggccc tgcaccgcag ttacttgaca ccaggcgata gcagcagtgg atggacagct 780

ggtgccgccg cttactacgt tggatatctg cagccacgca cctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctcg atcccctgag cgagacaaag 900

tgcaccctga agtccttcac cgtcgagaag ggcatctacc agaccagcaa tttccgcgtg 960

cagcccaccg agagcatcgt gcgcttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccacacgctt tgcctccgtg tacgcctgga atcgcaagcg cattagcaac 1080

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaat agcgccagct tcagcacctt caagtgctac 1140

ggcgtgtcac ccaccaagct gaacgacctg tgcttcacca atgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccgcg gagatgaagt gcgacagatt gccccaggcc agaccggcac catcgccgac 1260

tacaattaca agctgcccga cgacttcacc ggctgcgtga tcgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggattcca aagtcggcgg caactacaac tacctgtacc gcctgttccg caagagcaat 1380

ctgaagccct tcgagcgcga catcagcacc gaaatctacc aggccggaag caccccatgc 1440

aacggcgtga aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggatt tcagcccaca 1500

tatggcgtgg gctaccagcc atatcgagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgct 1560

ccagctaccg tgtgcggccc caagaagagt accaacctgg tcaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggaaccggc gtgctgaccg agagtaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttggccg cgacattgcc gatacaaccg atgccgttcg cgatccccag 1740

accttggaga tcctggatat taccccatgc tccttcggcg gcgtgtccgt gattacacca 1800

ggcaccaata ccagcaacca ggtggccgtt ctgtaccagg gcgtgaattg cacagaggtg 1860

cccgtggcca ttcacgccga tcaattgaca ccaacatggc gcgtgtactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc aaacccgcgc tggatgcctg attggagccg agtacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgata tccccatcgg agccggaatc tgcgcctcct atcagaccca gaccaatagt 2040

ccacgacgag cccgaagtgt ggccagccag agcatcattg cctataccat gagcctgggc 2100

gccgagaata gcgtggccta ctccaacaac agcattgcta tccccaccaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca ccgagatcct gccagtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gagatagcac cgagtgcagc aacctgctgc tgcagtacgg aagtttctgc 2280

acccagctga atcgcgccct gacaggcatt gccgtggaac aggataagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca aatctacaag accccaccaa tcaaggattt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatccaagc aagcccagca agcgcagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtgac actggccgac gccggattca tcaagcagta tggcgattgc 2520

ctgggcgata ttgccgcacg cgatctgatt tgcgcccaga agtttaacgg actgaccgtc 2580

ctgccaccac tgctgacaga tgagatgatc gcccagtaca caagtgccct gctggccgga 2640

accattacca gcggatggac atttggagcc ggtgccgctc tgcagattcc cttcgctatg 2700

cagatggcct accgcttcaa tggcattggc gtgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga ttcaggacag cctgagtagt 2820

accgccagcg ctctgggaaa gctgcaggat gtggtcaacc agaacgctca ggccctgaac 2880

accctggtta agcagctgag cagcaacttc ggcgccatca gtagcgtgct gaacgatatc 2940

ctgagccgcc tggataaggt ggaagccgag gtgcagatcg atcgcctgat taccggacgc 3000

ctgcagtccc tgcagaccta tgtgacacag cagctgatcc gagccgccga gattcgagct 3060

agtgctaatc tggccgccat caagatgagc gaatgtgtgc tgggacagag caagcgcgtg 3120

gacttttgcg gcaagggata ccacctgatg agcttcccac agagtgctcc acacggcgtg 3180

gtgtttctgc atgtgaccta cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggaaaggc ccattttcca cgcgagggcg tgttcgttag caacggcact 3300

cattggttcg tcacccagcg caacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

ttcgtcagcg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcattgtga acaacaccgt gtacgatcca 3420

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtactttaa gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg agacattagc ggaatcaacg ccagcgtggt caacatccag 3540

aaagagattg accgcctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg gcaaatacga gcagtacatt aagtggccct ggtacatctg gctgggcttc 3660
attgccggac tgattgccat cgtgatggtc accattatgc tgtgctgcat gaccagttgc 3720
tgcagctgcc tgaagggatg ctgcagttgc ggaagctgct gcaagttcga cgaggatgat 3780
agcgagccag tgctgaaggg cgtcaagctg cactacacct ga 3822

<210> 120
<211> 1273
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 120

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

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

195 200 205
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240
Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255
Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270
Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285
Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300
Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

325 330 335
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350
Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365
Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380
Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe

450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465 470 475 480

Asn Gly Val Lys Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

485 490 495

Phe Gln Pro Thr Tyr Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val

500 505 510

Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys

515 520 525

Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn

530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

660 665 670

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

675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815

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

820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

865 870 875 880

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

885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940

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

945 950 955 960

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

965 970 975

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

980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995 1000 1005

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro

1250 1255 1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1265 1270

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 121

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 122

Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala

1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 123

Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile

1 5

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 124

Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val

1 5 10

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 125

Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala

1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 126

Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val

1 5

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 127

Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu

1 5 10

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 128

Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

1 5

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 129

Thr Leu Asp Ser Lys Thr Gln Ser Leu

1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 130

Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu

1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 131

Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu

1 5

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 132

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu

1 5

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 133

Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1 5

<210> 134

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 134

Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu

1 5

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 135

Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val

1 5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 136

Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys

1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 137

Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

1 5

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 138

Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys

1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 139

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg

1 5

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 140

Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe

1 5 10

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 141

Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 142

Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 143

Arg Phe Asp Asn Pro Val Leu Pro Phe

1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 144

Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala

1 5

<210> 145

<211> 8

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 145

Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 146

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 147

Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 148

Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 149

Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp

1 5

<210> 150

<211> 15

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 150

Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu

1 5 10 15

<210> 151

<211> 15

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 151

Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met

1 5 10 15

<210> 152

<211> 18

<212> PRT

<213> Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<400> 152

Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala

1 5 10 15

Thr Lys