

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C12N 15/49
C12N 15/00
C07H 21/04

(45) 공고일자 1996년04월22일
(11) 공고번호 특1996-0005181

(21) 출원번호	특1987-0008386	(65) 공개번호	특1988-0003004
(22) 출원일자	1987년07월31일	(43) 공개일자	1988년05월13일
(30) 우선권주장	892,680 1986년08월01일 미국(US)		
(71) 출원인	레플리전 코포레이션 토마스 에치. 프레이저 미합중국 메사츄세츠 캄브릿지		

(72) 발명자 스코트 디. 푸트니
미합중국 메사츄세츠 02174 알링턴 글로우세스터 스트리트 102
데브라 린
미합중국 메사츄세츠 02174 알링턴 아파트먼트 1 알렌 스트리트 11
카사야 야바헤리안
미합중국 메사츄세츠 02173 렉싱턴 웨스턴 로드 27
윌리엄 티. 몰러
미합중국 메사츄세츠 02172 워터다운 코펠란드 스트리트 26
존 화를리
미합중국 뉴욕 14607 로체스터 #9 컬버 로드 261

(74) 대리인 이병호

심사관 : 김형준 (특자공보 제4425호)

(54) 재조합 HTLV-III 단백질 및 이의 용도

요약

내용 없음.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

재조합 HTLV-III 단백질 및 이의 용도

[도면의 간단한 설명]

제 1 도는 신규 단백질을 양호화하는 벡터를 작제하는데 사용되는 플라스미드 pREV 2.2의 작제도이다.

제 2 도는 다수의 클로닝 부위를 갖는 플라스미드 pREV 2.2를 나타낸다.

제 3 도는 HTLV-III 외막(envelope) 유전자 및 이로부터 수득된 신규의 재조합 단백질을 도식적으로 나타낸 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규의 재조합 HTLV-III 단백질 및 이의 용도에 관한 것이다.

인체 T-세포 임파추향성(lymphotropic) 바이러스(HTLV-III), 임파선증-관련 바이러스(LAV), 또는 AIDS-관련 레트로 바이러스(retrovirus)(ARV)는 후천성 면역 결핍증(AIDS)의 원인으로 밝혀졌다 [참조 : Popovic, M., Sarngadharan, M.G., Read, E. 및 Gallo R. C., Science, 224 : 497-

500(1984)]. 바이러스는 OKT₄⁺ 임파구 서브세트(subset)쪽으로는 굴성(tropism)을 나타낸다[참조 : Klatzmann, D., Barre-Sinoussi, F., Nugeyre, M.T., Dauguet, C., Vilmer E., Griscelli, C., Brun-Vezinet, F., Rouzioux, C., Gluckman, J.C., Chermann, J.C. 및 Montagnier, L., Science, 225 : 59-63(1984)].

대부분의 AIDS 및 AIDS 관련 컴플렉스(ARC) 환자의 혈청, 및 바이러스로 감염된 무증후성 인간에 있

어서의 HTLV-III 단백질에 대한 항체[참조 : Sarngadharan, M.G., Popovic., M., Bruch, L., Schubach, J. 및 Gallo, R.C., Science, 224 : 506-508(1984)]는 이들 항원에 대한 항체를 검출하는 면역학적으로 근거를 둔 시험의 개발을 가능하게 하였다. 이들 시험은 바이러스로 감염된 인간의 혈액 시료를 식별함으로써 수혈을 통한 HTLV-III의 확산을 제한시키는데 사용된다. 오늘날 상업적으로 이용되고 있는 진단 시험은 항원으로서 불활성화된 바이러스의 단백질을 사용하고 있다.

진단을 위한 새로운 접근을 허용하는 것 외에도, 재조합 DNA는 세균 및 바이러스 둘다에 대한 백신(vaccine)의 개발에 상당한 가능성을 제시하고 있다[참조 : Wilsion, T., Bio/Technology, 2 : 29-39(1984)]. 재조합 백신을 발현시키는데 가장 널리 사용되는 유기체는 이. 콜라이드(E.coli), 에스.세레비지애(S.cerevisiae) 및 포유동물 세포 배양물이다. 예를 들면, 구제역(foot and mouth disease)에 대한 아단위백신[참조 : Kleid, D.G., Yansura, D., Small, B., Dowbenko, D., Moore, D.M., Brubman, M. J., McKercher, P.D,m Morgan, D.O., Robertson, B.H., 및 Bachrach, H.L., Science, 214 : 1125-1129(1981)] 및 말라리아에 대한 백신[참조 : Young, J.F., Hockmeyer, W.T., Gross, M., Ripley Ballou, W., Wirtz, R.A., Trosper, J.H., Beaudoin, R.L., Hollingdale, M.R., Miller, L.M., Diggs, C.L. 및 Rosenberg, M., Science, 228 : 958-962(1985)]은 이 콜라이드에서 합성하여 왔다. 다른 예는 효모에서 생산하고 있는 B형 간염 표면 항원[참조 : McAleer, W.J., Buynak, E.B., Maigetter, R.Z., Wampler, D.E., Miller, W.J. 및 Hilleman, M.R., Nature, 307 : 178-180(1984)] 및 포유동물 세포에서 생산하고 있는 헤르페스(herpes) 백신[참조 : Berman, P.W., Gregory, T., Chase, D. 및 Lasky, L.A., Science, 227 : 1490-1492(1984)]이다.

현재 AIDS에 대한 백신의 개발이 실질적으로 요구되고 있다. 그러나, 그러한 백신 존재한다고는 알려지지 않았다.

본 발명은 신규의 재조합 HTLV-III 단백질 및 이의 용도에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 AIDS의 진단, 예방 또는 치료에 사용될 수 있는 신규한 4개의 재조합 HTLV-III 외막 단백질에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 재조합 HTLV-III 외막 단백질 단편은 HTLV-III로 감염된 인체에 있어서 임파구 증식성 반응을 촉진시키는데 사용될 수 있다. 이것은 다시 그러한 개체에 있어서 HTLV-III 반응에 대한 면역 시스템을 자극함으로써, 외막 단백질 단편은 보호작용을 제공할 수 있으며 치료의 평가기준이 될 수 있다.

이들 신규의 단백질은 표준 방법을 사용하여 적절한 숙주, 예를들면, 이 콜라이드를 형질 전환시키는 데 사용될 수 있는 세균 플라스미드 상에서 암호화된다.

발현 벡터 플라스미드 pREV 2.2는 플라스미드 pBG1으로부터 삭제하다. 이 플라스미드의 삭제를 보여주는 흐름도를 제 1 도에 나타내었다.

플라스미드 pR 10은 본질적으로 Kpn I 부위로부터 Bg111 부위까지의 HTLV-III env 유전자를 암호화하는 DNA의 대략 1275개 bp를 함유한다. 적절한 세균 숙주, 예를 들면, 이 콜라이드의 이 플라스미드를 사용하여 신규의 재조합 HTLV-III 95 kD 용합 단백질(R10으로 표기)을 생성시킬 수 있다. 용합 단백질 R10의 아미노산 서열은 표 8에 도시하였으며; 이 단백질을 암호화하는 DNA 서열은 표 8A에 도시하였다. 플라스미드 pPB1은 본질적으로 PvuII 부위로부터 Bg111 부위까지의 HTLV-III env 유전자를 암호화하는 DNA의 대략 540개 bp를 함유한다. 적절한 숙주, 예를들면, 이 콜라이드의 이 플라스미드를 사용하여 신규의 재조합 HTLV-III 265 kD 용합 단백질(PB1으로 표기)을 생성시킬 수 있다. 용합 단백질 PB1의 아미노산 서열을 표 9에 도시하였으며; 이 단백질을 암호화하는 DNA 서열은 표 9A에 도시하였다.

플라스미드 p590은 본질적으로 PvuII 부위로부터 HindIII 부위까지의 HTLV-III env 유전자를 암호화하는 DNA의 대략 1055개 bp를 함유한다. 적절한 숙주, 예를들면, 이 콜라이드의 이 플라스미드를 사용하여 신규의 재조합 HTLV-III 86 kD 단백질(590으로 표기)을 생성시킬 수 있다. 용합 단백질 590의 아미노산 서열은 표 10에 도시하였으며; 이 단백질을 암호화하는 DNA 서열은 표 10A에 도시하였다.

플라스미드 pKH1은 본질적으로 Kpn I 부위로부터 HindIII 부위까지의 HTLV-III env 유전자를 암호화하는 DNA의 대략 1830개 bp를 함유한다. 적절한 숙주, 예를들면 이 콜라이드의 이 플라스미드를 사용하여 신규의 재조합 HTLV-III 70 kD 단백질(KH1으로 표기)을 생성시킬 수 있다. 용합 단백질 KH1의 아미노산 서열은 표 11에 도시하였으며; 이 단백질을 암호화하는 DNA 서열은 표 11A에 도시하였다.

이 콜라이 숙주 MS 371종의 플라스미드 pBG1은 하기 기관[Northern Regional Research Laboratory(NRRL), U.S. Department of Agriculture, Peoria, Illinois, USA]에 기탁되었다. 이것은 영구적으로 기탁되어 있다. 이 콜라이 MS 371(pBG1), NRRL B-15904는 1984년 11월 1일자로 기탁되었다. 이 콜라이 MS 371, NRRL B-15129는 현재 대중에게 입수가 가능하다. 이 콜라이 SG 20251, NRRL B-15918은 1984년 12월 12일자로 기탁되었다. NRRL B-15904 및 NRRL B-15918은 이들을 기술하고 있는 특허가 허여되면 대중에게 입수 가능할 것이다. NRRL에 기탁되어 있는 기타 배양물 및 이들의 기탁일 및 기탁번호는 하기와 같다.

배 양 물	기탁번호	기탁일
이.콜라이 JM 103(pREV2.2)	NRRL B-18091	1986. 7.30
이.콜라이 SG 20251(pPB1)	NRRL B-18092	1986. 7.30
이.콜라이 SG 20251(pR10)	NRRL B-18093	1986. 7.30
이.콜라이 SG 20251(p590)	NRRL B-18094	1986. 7.30
이.콜라이 CAG 629(pKH1)	NRRL B-18095	1986. 7.30

상기 기탁물은 1988년 2월 3일 한국 중균 협회에 각각 기탁번호 KFCC-10514, 10515, 10516, 10517 및 10518로 기탁되었다.

상기 기탁물은 NRRL 기탁 기관에서 적어도 30년 동안은 존속될 것이며 이들을 기술하고 있는 특허가 허여되면 대중에게 입수 가능할 것이다. 상기 기탁물은 또한 본 특허원의 상응물, 또는 이의 소산이 출원된 나라에서는 외국 특허법에 부합되는 바대로 입수가능하다. 그러나, 기탁물의 입수 가능성이 정부의 결정에 의해 허여된 특허권의 훼손시 본 발명을 시행하는 특허권을 구성하지 않는다는 것을 주지해야 한다.

본 발명의 신규한 HTLV-III 단백질은 사카로마이세스 세레비지애(Saccharomyces cerevisiae)로부터의 유도가능한 갈락토오즈 프로모터를 함유하는 플라스미드를 사용하여 상기 유기체에서 발현시킬 수 있다[참조 : Broach, J.R., Li, Y., Wu, L.C. 및 Jayaram, M., in, Experimental Manipulation of Gene Expression, P. 83, ed. M. Inouye, Academic Press(1983)]. 이들 플라스미드는 YEp51 및 YEp52라고도 칭하며[참조 : Broach, J.R. et al.(1983)], 이.콜라이 복제원, β-락타마제에 대한 유전자, 효모 LEU2 유전자, 2μm 복제원 및 2μm 환상 REP3 좌를 함유한다. 재조합 유전자 발현은 효모 GAL 10 유전자 프로모터에 의해 추진된다.

갈락토오즈 및 알콜 데하이드로게나제[참조 : Bennetzen J.L. 및 Hall, B.D., J.Biol. Chem., 257:3018(1982) ; Ammerer, G. in Methods in Enzymology, Vol, 101, p. 192(1988)], 포스포글리세레이트 키나제[참조 : Derynck, R., Hitzeman, R.A., Gray, P.W., Goeddel, D.V. on Experimental Manipulation of Gene Expression, p. 247, ed. M. Inouye, Academic Press (1983)]. 트리오즈 포스페이트 이소머라제[참조 : Alber, T. 및 kawasaki, G., J.Molec. and Applied Genet., 1 : 419(1982)], 또는 에놀라제[참조 : Innes, M.A. et al., Science, 226 : 21 (1985)]와 같은 효모 프로모터가 사용될 수 있다.

본 명세서에 기술되어 있는 유전자들은 원숭이 세포에서 발현될 수 있다. 이들 단백질을 암호화하는 유전자를 문헌[참조 : Okayama, H. 및 Berg, P., Molec. and Cell Biol., 3 : 280 (1983)] 및 이 문헌의 참조문헌에 기술되어 있는 플라스미드중 하나, 또는 이들 플라스미드로 형질전환된 COS 세포내로 클로닝시키는 경우, HTLV-III 단백질의 합성은 면역학적으로 탐지할 수 있다.

다른 포유동물 세포 유전자 발현/단백질 생산 시스템을 사용할 수도 있다. 기타의 그러한 시스템의 예는 백시나 바이러스 발현 시스템[참조 : Moss, B., Immunology Today, 6 : 24(1985) ; Chakrabarti, S., Brechling, K., Moss, B., Molec. and Cell Biol., 5 : 3403(1985)] 및 쥐의 레트로바이러스로부터 유도된 벡터[참조 : Mulligan, R.C., in Experimental Manipulation of Gene Expression, P. 155, ed. M. Inouye, Academic Press (1983)]이다.

본 발명의 HTLV-III 단백질은 BOC 및 FMOC와 같은 고체상 펩타이드 합성 기술 [참조 : Merrifield, R. B., J. Amer. Chem. Soc., 85 : 2149(1963) ; Chang, C. 및 Meienhofer. J., Int. J. Peptide Protein Res., 11 : 246 (1978)]에 의해 화학적으로 합성할 수 있다.

본 분야에서 잘 알려진 바와 같이, 단백질의 아미노산 서열은 DNA의 뉴클레오타이드 서열에 의해 결정된다. 과다한(redundancy) 유전 암호로 인해, 즉 하나 이상의 암호화 뉴클레오타이드 삼중자(코돈)가 단백질을 합성하는데 사용되는 대부분의 아미노산에 대해 사용될 수 있기 때문에, 상이한 뉴클레오타이드 서열이 특정 아미노산을 암호화할 수 있다. 즉, 유전 암호는 하기와 같이 표기할 수 있다.

페닐알라닌(Phe)	TTK
로이신(Leu)	XTY
이소로이신(Ile)	ATM
메티오닌(Met)	ATG
발린(Val)	QTL
세린(Ser)	QRS
프롤린(Pro)	CCL
트레오닌(Thr)	ACL
알라닌(Ala)	GCL
티로신(Tur)	TAK
히스티딘(His)	CAK
글루타민(Gln)	CAJ
아스파라긴(Asn)	AAK
리신(Lys)	AAJ
아스파르트산(Asp)	GAK
글루탐산(Glu)	CAJ
시스테인(Cys)	TGK
트립토판((Trp)	TGG

아르기닌(Arg)	WGZ
글리신(Gly)	GGL
종결 시그널	TAJ
종결 시그널	TGA

설명 : 각각의 3-문자 데옥시뉴클레오타이드 삼중자는 왼쪽에 5'-말단 및 오른쪽에 3'-말단을 갖는 mRNA의 트리뉴클레오타이드에 상응한다. 본 명세서에 기재된 모든 DNA 서열은 우라실을 티민으로 대체한 mRNA 서열에 상응하는 본체의 서열이다. 문자는 데옥시뉴클레오타이드 서열을 형성하는 푸린 또는 피리미딘 염기를 나타낸다.

A는 아데닌이고, G는 구아닌이며, C는 시토신이고, T는 티민이며, Y가 A 또는 G인 경우 X는 T 또는 C이고, Y가 C 또는 T인 경우 X는 C이며, X가 C인 경우 Y는 A, G, C 또는 T이고, X가 T인 경우 Y는 A 또는 G이며, Z가 A 또는 G인 경우 W는 C 또는 A이고, Z가 C 또는 T인 경우 W는 C이며, W가 C인 경우 Z는 A, G, C 또는 T이고, W가 A인 경우 Z는 A 또는 G이며, S가 A, G, C 또는 T인 경우 QR은 TC 이고, S가 T 또는 C인 경우 QR은 AG이며, J는 A 또는 G이고, K는 T 또는 C이며, L은 A, T, C 또는 G 이고, M은 A, C 또는 T이다.

상기는 본 발명의 HTLV-III 단백질의 신규한 아미노산 서열을 본 명세서에 기술된 서열이외의 뉴클레오타이드 서열에 의해서도 제조할 수 있음을 나타낸다. 이들 HTLV-III 단백질의 신규한 아미노산 서열, 또는 HTLV-III 항원 또는 면역원 또는 치료 활성을 갖는 이의 단편을 암호화하는 작용적으로 동등한 뉴클레오타이드 서열은 공지된 합성방법에 의해서도 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명은 그러한 작용적으로 동등한 뉴클레오타이드 서열도 포함한다.

따라서 본 발명의 범주는 본 명세서에 표기된 특정 뉴클레오타이드 서열 뿐만 아니라, 실질적으로 동일한 HTLV-III 항원 또는 면역원 또는 치료 활성을 갖는 분자를 암호화하는 동등한 뉴클레오타이드 서열 모두를 포함한다.

또한, 본 발명의 범주는 기술된 특정 아미노산 서열 뿐만 아니라, 특정 HTLV-III 항체의 형성을 유도하고/하거나 항체를 결합시키는데 있어서 필적하는 능력을 갖는 단백질 단편을 암호화하는 유사한 서열도 포함하도록 의도된 것이다.

"동등한(equivalent)"이란 용어는 통상의 특허 관례에서는 실질적으로 동일한 종류의 숙주에서 거의 동일한 HTLV-III 항원, 면역원 또는 치료 활성을 갖는 분자를 생성시킨다고 본 발명에서 확인된 뉴클레오타이드 서열로서 실질적으로 수행하는 뉴클레오타이드 서열을 의미하는 것으로 사용된다. 이 정의 내에는 HTLV-III 항원 또는 면역원 또는 치료 활성을 갖는 아단편이 포함된다.

상기 기술된 바와같이, 유전 공학 분야의 전문기술 범위내에서 본 발명의 HTLV-III 항원 또는 면역원 또는 치료 활성을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 사용하며 미생물학적 과정을 통해 HTLV-III 단백질을 생성시킬 수 있다. 서열을 발현 벡터내로 융합시키고 진핵 세포(효모 또는 포유동물 세포) 또는 원핵 세포(세균 세포)와 같은 숙주를 형질전환시키거나 형질감염시키는 방법은 기타의 널리 공지된 단백질, 예를 들면 인슐린, 인터페론, 인체의 성장 호르몬, IL-1, IL-2 등을 생성시키는 데 사용되는 표준 방법이다. 유사한 방법, 또는 이의 명확한 변형 방법을 사용하여 본 발명에 따라 미생물학적 수단 또는 조직-배양 기술로 HTLV-III 단백질을 제조할 수도 있다.

본 명세서에 기술되어 있는 뉴클레오타이드 서열은 본 분야에 잘 알려진 방법에 의해 "유전자 머신 (gene maching)"을 사용하여 제조할 수 있다. 이것은 뉴클레오타이드 서열에 대한 기술문헌으로 가능하게 되었다.

기술되어 있는 제한 효소는 베데스다 리서치 레보러토리스[Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, MD] 또는 뉴잉글랜드 바이오랩스[New England Biolabs, Beverly, MA]로부터 구입할 수 있다. 효소는 공급자에 의해 제공된 지시 사항에 따라 사용한다.

플라스미드의 제조 및 숙주 유기체의 형질 전환에 사용되는 여러가지 방법은 본 분야에 널리 공지되어 있다. 이들 방법은 하기 문헌에 모두 기술되어 있다[참조 : Maniatis, T., Fritsch, E.F., 및 Sambrook, J., Molecular Cloning : A Laboratory Manual., Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1982)] 따라서, 유전공학 분야의 전문 기술 범위내에서 미생물 세포로부터 DNA를 추출하거나, 제한 효소 분해를 수행하거나, DNA 단편을 전기영동시키거나, 플라스미드를 말단부가하고 아닐링하여 DNA를삽입하거나, DNA를 연결시키거나, 세포, 예를들면, 이.콜라이 세포를 형질전환시키거나, 플라스미드 DNA를 제조하거나, 단백을 전기영동시키거나 DNA를 서열화할 수 있다.

본 발명의 HTLV-III 단백질을 사용하는 면역화학적 검정은 다양한 형태를 취할 수 있다. 바람직한 유형은 고체상 면역측정 검정법이다. 이러한 유형의 검정에서, HTLV-III 단백질은 고체상에 고정화되어 항원-면역흡착제를 형성시킨다. 면역 흡착제는 시험할 시료와 함께 배양한다. 적절한 시간 동안 배양한 후, 면역 흡착제를 시료로부터 분리한 다음, 표지된 항(인체 IgG) 항체를 사용하여 면역 흡착제에 결합된 인체의 항-HTLV-III 항체를 검출한다. 면역 흡착제에 결합된 표지물의 양을 양성 및 음성 대조군과 비교하여 항-HTLV-III 항체의 유무를 평가할 수 있다.

면역 흡착제는 정제된 HTLV-III 단백질을 고체상에 흡착시키거나 커플링시켜 제조할 수 있다. 유리, 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 맥스트란 또는 기타 기재로 이루어진 비이드와 같은 다양한 고체상을 사용할 수 있다. 기타의 적합한 고체상에는 이들 물질로부터 형성되거나 이들 물질로 피복된 튜브 또는 판이 포함된다.

HTLV-III 단백질은 아미드 또는 에스테르 결합 또는 흡착을 통해 공유 결합과 같은 기술을 이용하여 고체상에 공유적으로 또는 비공유적으로 결합시킬 수 있다. HTLV-III 단백질을 고체상에 부착시킨 후, 고체상을 동물 단백질, 예를들면 3% 어류 젤라틴으로 후-피복시킬 수 있다. 이렇게 함으로써 면

역 흡착제 표면에 단백질의 비특이적 흡착을 감소시키는 차단 단백질을 제공한다.

이어서 면역 흡착제를 항-HTLV-III 항체에 대해 시험할 시료와 함께 배양한다. 혈액 스크리닝에 있어서, 혈장 또는 혈청이 사용된다. 혈장 또는 혈청을 정상적인 동물의 혈장 또는 혈청으로 희석한다. 희석 혈장 또는 혈청을 항-(인체 IgG) 항체의 공급원인 동일한 동물 종으로부터 유도해 낸다. 바람직한 항-(인체 IgG) 항체는 염소의 항-(인체 IgG) 항체이다. 즉, 바람직한 양태에서, 희석제는 염소의 혈청 또는 혈장이다.

배양 조건, 즉 pH 온도, 및 배양 시간은 중요치 않다. 이들 변수는 통상의 실험으로 최적화할 수 있다. 일반적으로, 배양은 pH 7 내지 8은 완충액중 약 45°C에서 1 내지 2시간 동안 수행한다.

배양후, 면역 흡착제 및 시료를 분리한다. 분리는 침전 또는 원심분리와 같은 통상의 분리 기술로 수행할 수 있다. 이어서 면역 흡착제를 시료로부터 세척해 내어 저해 물질을 제거한다.

면역 흡착제를 표지된 항-(인체 IgG) 항체(추적자)와 함께 배양하여 여기에 결합된 인체 항체를 검출한다. 일반적으로 면역 흡착제는 항-(인체 IgG) 항체의 공급원으로 제공되는 소량(약 1%)의 동물 종의 혈청 또는 혈장을 함유하는 표지된 항-(인체 IgG) 항체의 용액과 함께 배양한다. 항-(인체 IgG) 항체는 어떠한 동물 공급원으로부터도 수득할 수 있다. 그러나, 염소의 항-(인체 IgG) 항체가 바람직하다. 항-(인체 IgG) 항체는 인체 IgG의 FC 단편에 대한 항체, 예를들면 염소의 항-(인체 IgG) FC 항체일 수 있다.

항-(인체 IgG) 항체 또는 항-(인체 IgG) FC 항체는 ¹²⁵I와 같은 방사성 물질로 표지할 수 있거나; 형광 물질과 같은 광학적 표지물로 표지할 수 있거나; 또는 호오스래디쉬 퍼옥시다제와 같은 효소로 표지할 수 있다. 항-인체 항체는 또한 비오틴화하고 아비딘 표지한 다음, 이를 사용하여 면역 흡착제에 대한 이의 결합을 탐지할 수 있다.

표지된 항체와 함께 배양한 후, 면역 흡착제를 용액으로부터 분리하고 면역 흡착제에 결합된 표지물을 측정한다. 표지물의 선택에 따라, 측정은 여러가지 방식으로 수행할 수 있다. 표지물이 방사성 감마 방사체(emitter)인 경우 표지물은 감마 카운터로 검출할 수 있거나, 표지물이 형광 물질인 경우 표지물은 형광 측정법으로 검출할 수 있다. 효소의 경우, 표지물 검출은 효소에 대한 기질을 사용하여 비색적으로 수행할 수 있다.

면역 흡착제에 결합된 표지물의 양을 양성 및 음성 대조군과 비교하여 항-HTLV-III 항체의 존재를 측정한다. 대조 시험은 일반적으로 시험할 시료와 함께 부수적으로 수행한다. 양성 대조군은 HTLV-III에 대한 항체를 함유하는 혈청이고 ; 음성 대조군은 HTLV-III에 대한 항체를 함유하지 않는 건강한 개체로부터의 혈청이다.

편의 및 표준상, 면역 측정 검정을 수행하기 위한 시약은 검정 키트에 모을 수 있다. 혈액 스크리닝용 키트는, 예를들면 (a) 면역 흡착제, 예를들면 HTLV-III 단백질로 피복된 폴리스티렌 비이드 ; (b) 혈청 또는 혈장 시료용 희석제, 예를들면 정상적인 염소의 혈청 또는 혈장 ; (c) 항-(인체 IgG) 항체, 예를들면 약 1%의 염소 혈청 또는 혈장을 함유하는 완충 수용액중의 염소의 항-(인체 IgG) 항체 ; 및 (d) 양성 대조군, 예를들면 적어도 하나의 신규한 HTLV-III 단백질에 대한 항체를 함유하는 혈청 ; 및 (e) 음성 대조군, 예를들면 적어도 하나의 신규한 HTLV-III 단백질에 대한 항체를 함유하지 않는 건강한 개체로부터의 혈청을 포함할 수 있다.

표지물이 효소인 경우, 키트의 추가의 성분은 효소에 대한 기질인 수 있다.

항-HTLV-III 항체에 대한 다른 형태의 검정법은 항원 샌드위치 검정법이다. 이 검정법에서는, 항-(인체 IgG) 항체 대신에 표지된 HTLV-III 단백질을 사용하여 면역 흡착제에 결합된 항-HTLV-III 항체를 검출한다. 이 검정은 항체 분자의 이가성(bivalency)을 기본 원리로 하고 있다. 항체의 하나의 결합부위는 고체상에 부착된 항원과 결합하고, 제 2 부위는 표지된 항원의 결합을 가능하게 한다. 검정 절차는 시료와 함께 배양한 후 면역 흡착제를 표지된 HTLV-III 단백질의 용액과 함께 배양하는 것을 제외하고는, 면역 측정 검정법에 대해 상기 기술된 바와 실질적으로 동일하다. HTLV-III 단백질은 이러한 형태의 검정을 위해 방사성 동위원소, 효소등으로 표지할 수 있다.

세번째 형태로, 항원-항체 상호 작용을 방해함이 없이 IgG 분자의 FC 단편과 결합하는 세균 단백질, 단백질 A를 표지된 추적자로서 사용하여 면역 흡착제에 합착된 항-HTLV-III 항체를 검출할 수 있다, 단백질 A는 방사성 동위원소, 효소 또는 기타 검출 가능한 종으로 쉽게 표지할 수 있다.

HTLV-III 단백질을 사용하는 면역화학적 검정법은 전체(또는 파괴된) 바이러스를 사용하는 검정법과 여러가지 잇점을 가지고 있다. HTLV-III 단백질을 기본으로 하는 검정은 감염 바이러스의 상당한 양의 증가 및 세포 배양 및 바이러스 생산과 관련된 고유의 생존 활성의 우려를 경감시킨다. 또한, 검정은 시험을 수행하는 병원 진료소 및 혈액 은행에 근무하는 기술진에 의해 AIDS에 역작용을 하는 실제적인 또는 인지된 면을 완화시키는데 도움을 줄 것이다.

본 명세서에 기술된 HTLV-III 단백질의 백신, 및 항원 특성을 갖는 이의 변이체는 본 분야에 널리 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를들면, 이러한 백신은 주사용 액체, 예를들면 액체 용액제 또는 현탁제로서 제조할 수 있다. 용액 또는 현탁액 중의 고체 형태, 즉 액체는, 주사하기 전에 제조할 수 있다. 임의로, 제제를 유화시킬 수도 있다. 활성 항원성 성분 또는 성분들은 약제학적으로 허용되고 활성 성분과 혼화가능한 부형제와 혼합할 수 있다. 적합한 부형제의 예로는 물, 식염수, 맥스트로즈, 글리세롤, 에탄올 등, 및 이들의 혼합물이 있다. 또한, 필요한 경우, 백신은 소량의 보조 물질, 예를들면 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 또는 백신의 유효성을 증진시키는 보조제를 함유할 수 있다. 백신은 통상적으로 비경구적으로, 또는 예를들면 피하 또는 근육내 주사로 투여할 수 있다. 다른 투여 형태에 적합한 추가의 제형에는 좌제 글리콜 또는 트리글리세라이드를 포함한다. 좌제는 활성 성분을 약 0.5% 내지 약 10%, 바람직하게는, 약 1% 내지 약 2% 범위로 함유하는 혼합물로부터 제형화할 수 있다. 경구 제형은 통상적으로 사용되는 부형제, 예를들면 약제학적 등급의 만

니톨, 락토오즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로오즈, 탄산마그네슘 등을 포함할 수 있다. 이들 조성물은 액제, 현탁제, 경제, 환제, 캡셀제, 서방형 제제 또는 산제 형태를 취할 수 있으며 활성 성분 약 10% 내지 약 95%, 바람직하게는 약 25% 내지 약 70%를 함유할 수 있다.

단백질은 중성 또는 염 형태로서 백신 내로 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 펩타이드의 유리 아미노 그룹과의 산 부가염 및 무기산(예 : 염산 또는 인산) 또는 유기산(예 : 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등)과의 산 부가염을 포함한다. 유리 카복실 그룹과의 염은 또한 무기 염기(예 : 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘 또는 수산화 철) 및 유기 염기(예 : 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등)로부터 유도할 수 있다.

백신은 용량 제형에 적합한 방식으로, 치료적으로 효과적이고 면역원성이 있는 양으로 투여한다. 투여될 양은 치료 대상, 항체를 합성할 수 있는 대상의 면역계의 능력, 및 목적하는 보호 정도에 따라 달라진다. 치료에 요구되는 활성 성분의 정확한 양은 담당 의사의 판단에 따라 투여되며 각 개인에 따라 독특하다. 그러나, 적합한 용량 범위는 각 개인당 활성 성분 약 수백 μg 일 수 있다. 초기 투여 및 부강 투여(booster shots)에 대한 적합한 섭생도 변화될 수 있지만, 초기 투여 후 1주 또는 2주 간격으로 후속의 주사 또는 다른 투여를 하는 것이 일반적이다.

HTLV-III는, 특히 외막 유전자에서 아미노산 서열 변화가 일어나는 것으로 밝혀졌다[참조 : Starcich, B.R., Cell, 45 : 637-648(1986) ; Hahn, B.H. et al., Science, 232 : 1548-1553(1986)]. 100개 이상의 변이체를 분자 클로닝 및 제한 효소 인식 분석으로 분석하고, 이들중 일부를 뉴클레오타이드 서열 분석한다. 이들중 일부는 RF[참조 : Popovic, M. et al., Science, 224:497-500(1984)], WMJ-1[참조 : Hahn, B.H. et al., Science, 232 : 1548-1553(1986)], LAV[참조 : Wain-Hobson, S. et al., cell, 40 : 9-17(1985)], 및 ARV-2[참조 : Sanchez-Pescador, R. et al., Science, 227 : 484-492(1985)]로서 공지된 HTLV-III 분리물이다. 본 발명이 하나의 HTLV-III 분리물로부터의 서열을 기술하고 있지만, 어떠한 HTLV-III 분리물의 적절한 외막 영역은 R10, PB1, 590, 및 KH 1의 제조에 대해 본 명세서에 기술된 방식을 사용하여 생산할 수 있다. 상이한 바이러스 분리물로부터의 HTLV-III 단백질은 상기 기술된 바와같이 백신 제제에 사용되어 상이한 HTLV-III 분리물에 의한 감염에 대해 보호할 수 있다. 또한, 백신 제제는 하나 이상의 HTLV-III 분리물로부터의 하나 이상의 재조합 항원성 단백질을 사용하여 제조되어 면역성을 제공하며 따라서 AIDS에 대한 보호를 더 높여준다.

하기 실시예는 바람직한 양태를 포함하여 본 발명의 방법을 설명한다. 이들 실시예는 제한되는 것으로 이해되어서는 안된다. 모든 용매 혼합물 비율은 달리 지시되지 않는 한 용적 기준이다.

[실시예 1]

플라스미드 pREV 2.2의 작제

플라스미드 pREV 2.2 발현 벡터는 플라스미드 pBG1으로부터 작제한다. 플라스미드 pBG1은 널리 공지된 방법에 의해, 예를들어 정화된 용균물-등밀도 구배 방법 등을 사용하여 이의 이.콜라이 숙주로부터 분리할 수 있다. pBG1과 마찬가지로, pREV 2.2는 이.콜라이 프로모터 뒤에 있는 삽입된 유전자를 발현시킨다. pBG1과 pREV 2.2 사이의 차이점은 하기와 같다.:

1. pREV 2.2는 플라스미드(rop) 단백질의 작용성 복제력이 부족하다.
2. pREV 2.2는 Aat II 부위에 삽입된 trp A 전자 터미네이터를 갖는다. 이 서열은 초과 발현되는 유전자의 전사 종결을 확실하게 해준다.
3. pREV 2.2는 앰피실린 및 클로람페니콜에 대해 내성을 제공하는 유전자를 가지고 있지만, pBG1은 앰피실린에 대한 내성만 제공한다.
4. pREV 2.2는 여러개의 제한 엔도뉴클레아제에 대한 서열 암호화 부위를 함유한다.

하기 절차(제 1 도에 도시)를 사용하여 상기 기재된 4가지의 변화 각각을 부여한다.

1a. 5 μg 의 플라스미드 pBG1을 Nde I으로 제한시켜 대략 2160 및 3440개 bp의 2개 단편을 수득한다.

1b. Nde I의 불활성화 후, 분해 혼합물로부터의 0.1 μg 의 DNA를 분자내 연결 반응을 유리하게 하는 조건(표준 T4 리가제[New England Biolabs, Beverly, MA]반응 조건을 사용하는 반응 용적 200 μl)하에서 T4 DNA 리가제로 처리한다. 3440개 bp 단편의 분자내 연결 반응으로 앰피실린 내성 플라스미드가 수득된다. 연결 혼합물을 사용하여 수용체, 균주 이.콜라이 JM 103(New England Biolabs로부터 입수가능)을 형질전환시키고 앰피실린 내성 클론을 표준 방법으로 선별한다.

1c. pBG1으로부터 2160개 bp Nde I 단편이 결실된, 생성된 플라스미드 pBG1 Δ N은 앰피실린 내성 클론으로부터 플라스미드를 제조한 Nde I 및 Sal I으로 제한 분배 패턴을 측정함으로써 선별한다(대략 1790 및 1650개 bp의 생성물 단편). 이 결실은 플라스미드 복제를 조절하는 rop 유전자를 불활성화시킨다.

2a. 그런 다음 5 μg 의 pBG1 Δ N을 Eco R I 및 Bcl I으로 분해시킨 다음, 더 큰 단편인 대략 2455개 bp의 단편을 분리한다.

2b. 합성 이본쇄 단편을 하기 문헌에 기술된 방식으로 표 1에 도시된 구조물들로 제조한다[참조 : Itakura, K., Rossi, J. J. 및 Wallace, R. B. Ann. Rev. Biochem., 53 : 323-356(1984), 및 이 문헌에 인용된 참조문헌]. 이 단편은 Bcl I 및 Eco R I 접착 말단을 가지며 여러개의 제한 엔도뉴클레아제에 대한 인식서열을 함유한다.

2c. 0.1 μg 의 2455개 bp의 Eco R I-Bcl I 단편 및 0.01 μg 의 합성 단편을 T4 DNA 리가제를 사용하여 연결시키고, 이 연결 혼합물을 사용하여 균주 JM103의 컴피턴트(competent) 세포를 형질전환시킨다. 합성 단편이 Bcl I 부위와 Eco R I 부위 사이의 pBG1 Δ N에 삽입된, 재조합 플라스미드를 함유하는

세포를, 플라스미드를 Hpa I 및 Eco R I으로 분해시켜 선별한다. 진단용 단편 크기는 대략 2355개 및 200개 bp이다. 이 플라스미드를 pREV 1이라 칭한다.

2d. 5 μ g의 pREV 1을 Aat II로 분해시켜, 독특하게 절단한다.

2e. 표 2에 도시된 이본쇄 단편을 합성한다: 이 단편은 Aat II 접착 말단을 가지며 trp A 전자 종결 서열을 함유한다.

2f. 0.1 μ g의 AatII 분해된 pREV 1을 2 μ l 용적 중에서 T4 DNA 리가제를 사용하여 0.01 μ g의 합성 단편과 연결시킨다.

2g. 균주 JM103의 컴피턴트 세포를 형질전환시키고 옴피실린 내성 클론을 선별한다.

2h. 선별된 콜로니로부터 분리된 플라스미드의 Kpn I, EcoRI 이중 제한 분해물을 사용하여, 정확한 작제물을 함유하는 세포를 분리한다. Kpn I, EcoRI로부터 생성된 단편의 크기는 대략 2475 및 80개 bp이다. 이 플라스미드는 pREV 1 TT라 칭하며 trpA전사 터미네이터를 함유한다.

3a. 상기 기술된 바와 같이 제조된(표준 방법에 의해) 5 μ g의 pREV 1TT를 Nde I 및 Xmn I으로 절단하고 대략 850개 bp의 단편을 분리한다.

3b. 옴피실린 및 테트라사이클린 뿐만아니라 클로람 페니콜에도 내성을 부여하는 유전자를 함유하는 5 μ g의 플라스미드 pBR 325(BRL, Gaithersburg, MD)를 Bcl I으로 절단한 다음 말단을 클레노우 폴리머라제 및 데옥시뉴클레오타이드를 사용하여 평활화한다. 효소를 불활성화시킨 후, 혼합물을 Nde I으로 처리하고 대략 3185개 bp의 단편을 분리한다. 이 단편은 클로람페니콜 및 옴피실린 내성 유전자 및 복제원을 함유한다.

3c. pREV1 TT로부터의 0.1 μ g의 Nde I-Xmn 단편 및 pBR 325로부터의 Nde I-Bcl I 단편을 20 μ l의 용적으로 T4 DNA 리가제를 사용하여 연결시키고 혼합물을 사용하여 균주 JM 103의 컴피턴트 세포를 형질 전환시킨다. 옴피실린 및 클로람페니콜 둘다에 대해 내성이 있는 세포를 선별한다.

3d. 선별된 클론으로부터의 플라스미드의 EcoRI 및 Nde I 이중 분해물을 사용하여, 플라스미드를 선별하여 대략 2480, 1145 및 410개의 bp 단편을 수득한다. 이것을 플라스미드 pREV1TT/ch1이라 칭하며 이것은 옴피실린 및 클로람페니콜 둘다에 대해 내성이 있는 유전자를 갖는다.

4a. 표 3에 도시된 이본쇄 단편을 합성한다. 평활 말단 및 Sst I 접착 말단을 갖는 이 단편은 여러 개의 제한 효소 부위에 대한 인식 서열을 함유한다.

4b. 5 μ g의 pREV1TT/ch1을 Nru I(Bcl I 부위로부터 약 20개의 뉴클레오타이드를 절단) 및 Sst I(다수 클로닝 부위내에서 절단)으로 절단한다. 더 큰 단편인, 대략 3990개 bp의 단편을 아가로오즈 겔로부터 분리한다.

4c. pREV1TT/ch1로부터의 0.1 μ g의 Nru I-Sst I 단편 및 0.01 μ g의 합성 단편을 20 μ l의 용적으로 T4 DNA 리가제로 처리한다.

4d. 이 혼합물을 사용하여 균주 JM103을 형질전환시키고 옴피실린 내성 클론을 선별한다.

4e. 플라스미드를 여러개의 클론으로부터 정제한 다음 Mlu I 또는 Cla I으로 분해시켜 스크리닝한다. 신규의 다수 클로닝 부위를 갖는 재조합 클론은 이들 효소중 하나로 분해시키는 경우, 각각이 플라스미드를 한번만 절단하므로, 하나의 단편을 제공한다.

4f. 다수 클로닝 부위의 서열을 확인한다. 이것은 플라스미드를 Hpa I 및 PvuII로 제한시키고 1395개 bp의 단편을 분리한 다음, 이것을 mp 18의 Sma I 부위내로 클로닝하고 표준 방법을 사용하여 디데옥시뉴클레오타이드 서열화로 서열화함으로써 수행한다.

4g. 이 플라스미드는 pREV 2.2라 칭하며, 제 2 도에 도식화하였다.

[실시예 2]

pR10의 작제 및 발현

실질적으로 Kpn I 부위로부터 Bg1II 부위까지의 HTLV-III env 유전자를 암호화하는 DNA의 대략 1275개 bp를 함유하며, 이로부터 gp 120외막 단백질의 상기 부분을 함유하는 대략 95kd 융합 단백질을 합성할 수 있는 플라스미드 pR10은 하기와 같이 작제할 수 있다 :

1. 표 4에 도시된 서열을 갖는 DNA의 합성 : 이 DNA 단편은 표준 방법[참조 : Itakura, et al., 상기 참조, 및 이 문헌에 인용된 참조문헌]으로 합성할 수 있으며 gp 120의 부분을 암호화한다. 이것은 5' 말단상에 평활말단을 가지며 3' 말단상에 BamHI 돌출부에 연결되는 말단을 갖는다.

2. 5 μ g의 플라스미드 pBG1을 Bcl I으로 제한시키고, 돌출 말단을 클레노우 폴리머라제 및 데옥시리보 뉴클레오타이드 트리포스페이트(d NTPs)로 충전시키며, 이 단편을 Bam HI로 제한시킨 다음 큰 단편인, 대략 8.9kd 단편을 아가로오즈 겔로부터 분리한다.

3. 표 4에 도시된 단편 0.1 μ g을 20 μ l의 용적으로 T4 DNA 리가제를 사용하여 0.31 μ g의 pBG 1 단편과 연결시키고, 이 혼합물을 사용하여 컴피턴트 세포 균주 SG 20251[참조 : Gottesman, S., Halpern, E. 및 Trisler, P., Journal of Bacteriology, 148 : 265-273(1981)]을 형질전환시킨 다음, 옴피실린 내성 형질전환체를 선별한다.

4. 정제된 플라스미드의 AhaIII 제한 패턴을 사용하여, 단편의 평활 말단을 pBG 1단편을 연결시키고 Bcl I 말단에 충전한 다음 BamHI 돌출 말단들을 함께 연결시킴으로써 배향된 합성 단편을 갖는 재조합 플라스미드를 함유하는 세포를 선별한다. 적절한 플라스미드를 AhaIII로 분해시켜 대략

5300,3170,690,640, 330 및 20개 bp길이를 갖는 단편을 수득한다.

5. 이 재조합 플라스미드를 함유하는 균주를 50 μ g/ml 엠포실린을 함유하는 2% 배지[2% 효모 추출물, 박토티립톤, 카스아미노산(Difco, Detroit, MI), 0.2% 일염기성 칼륨, 0.2% 이염기성 칼륨 및 0.2% 이염기성 나트륨]중에서 성장시키고 세포 단백질의 전체 보충물을 SDS-폴리아크릴아미드 겔 상에서 전기영동시키는 경우, 대략 95kD의 주요 단백질을 쿠마시 블루(coomassie blue)로 염색하거나, 또는 AIDS, ARC, 및 HTLV-III 감염된 개체중에서 선택된 혈청을 프로브로서 사용하여 웨스턴 블롯 분석(western blot analysis) 함으로써 가시화할 수 있다.

[실시예 3]

플라스미드 pR10으로부터의 HTLV-III 외막 서열을 함유하는 재조합 단백질의 정제

1. 세포의 성장 :

세포를 10 l 용적의 케마프(Chemap) 발효기(Chemaptec, Woodbury, NY)내의 2% 배지중에서 성장시킨다. 발효온도는 37°C이고, pH는 6.8이며, 공기는 1vvm의 속도로 주입한다. 플라스미드 선별은 50 μ g/ml 엠포실린을 사용하여 수행한다. 전형적인 세포 수득량(습윤 중량)은 30g/ l 이다.

2. 세포 용해:

재조합 HTLV-III 외막 용합 단백질을 함유하는 이.콜라이 세포 50g(습윤 중량)을 50mM 트리스-Cl pH 8.0, 5mM 칼륨 에틸렌디아민테트라아세트산(KEDTA), 5mM 디티오프레이톨(DTT), 15mM β -머캅토에탄올, 0.5% 트리톤 X-100 및 5mM 페닐메틸설포닐플루오라이드(PMSF)로 이루어진 완충액 100ml(최종 용적)중에 재현탁시킨다. 300mg의 라이소자임을 가한 다음 현탁액을 실온에서 30분 동안 배양한다.

이 물질을 동일한 용적의 0.1 내지 0.15 μ m 글라스 비이드를 함유하는 BEAD-BEATER™(Bicspec Products, Bartlesville, OK)을 사용하여 용해시킨다. 용해는 1분 간격으로 실온에서 6분 동안 수행한다. 비이드로부터 액체를 분리하고 20,000xg로 2.5시간 동안 원심분리한다. 상등액을 제거하고 펠렛을 8M 우레아, 230mM 트리스-Cl pH 0.8, 5mM DTT, 15mM β -머캅토에탄올, 5mM PMSF 및 1mM KEDTA 로 이루어진 완충액 100ml중에 용해시킨다. 펠렛을 폴리트론(polytron) 균질화기(Beckman, Berkely, CA)를 사용하여 가용화한 다음 20,000xg로 2시간 동안 원심분리한다.

3. 디에틸아미노에틸(DEAE) 크로마토그래피

상등액을, 실온에서 8M 우레아, 20mM 트리스-Cl pH 8.0, 15mM β -머캅토에탄올 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액중에서 평형화시킨 DEAE 패스트 플로우 세파로오즈(Fast Flow Sepharose ; Pharmacia, Piscataway, NJ)로 충전된 550ml 컬럼(5cm x 28cm)상에 적재한다. 컬럼을 1.5 l 평형화 완충액으로 세척하고, 단백질을 평형화 완충액중의 0 내지 0.8M NaCl의 5.0 l 선형 구배로 용출시킨다. HTLV-III 단백질은 0.2M NaCl에서 용출되며 SDS-폴리아크릴아미드 전기영동시켜 검정하면 대략 95kD의 주요 단백질이 수득된다.

HTLV-III 단백질을 함유하는 분획들을 모으고 단백질을 10,000MW 컷-오프(cut-off)막 (YM-10, Amicon)이 부착된 가압 세포 양성 압력 농축기(Amicon, Danvers, MA)를 사용하여 10ml로 농축시킨다. 농축물을 8M 우레아, 20mM 트리스-Cl pH 8.0, 15mM β -머캅토에탄올 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액중에서 평형화시킨 초미세 세파크릴 S-300(Pharmacia)으로 충전된 500ml 컬럼(2.5cm x 100cm)상에 적재한다. 컬럼을 실온에서 평형화 완충액으로 용출시킨다. 0.5ml분의 유속으로 유지시킨다. HTLV-III 단백질은 컬럼 용적의 대략 40%로 용출된다.

[실시예 4]

플라스미드 pPB1의 작제 및 발현

실질적으로 PvuII 부위로부터 BgIII 부위까지의 HTLV-IIIenv 유전자를 암호화하는 DNA의 대략 540개 bp를 함유하며, 이로부터 gp120 외막 단백질의 상기 부분을 함유하는 대략 26kD 용합 단백질을 합성할 수 있는 플라스미드 pPB1은 하기와 같이 작제할 수 있다.

1. 표 5에 도시된 서열을 갖는 DNA를 합성한다: 이 DNA단편은 표준 방법으로 합성할 수 있으며 gp120의 부분을 암호화한다. 이것은 5' 말단상에 평활말단을 가지며 3' 말단상의 BamHI 돌출부에 연결되는 말단을 갖는다.

2. 5 μ g의 플라스미드 pREV 2.2를 EcoRV 및 BamHI로 제한시키고 더 큰 단편인, 대략 4kD 단편을 아가로오즈 겔로부터 분리시킨다.

3. 표 5에 도시된 단편 0.1 μ g의 20 μ l의 용적으로 T4 DNA 리가제를 사용하여 0.1 μ g의 pREV 2.2 단편에 연결시키고, 연결 혼합물을 사용하여 컴피턴트 세포 균주 SG 20251을 형질전환시킨 다음, 엠포실린 내성 형질전환체를 선별한다.

4. 정제된 플라스미드의 AhaIII 제한 패턴을 사용하여, 단편의 평활 말단을 pREV 2.2 EcoRV 말단에 연결시키고 BamHI 돌출 말단들을 함께 연결시킴으로써 배향된 합성 단편을 갖는 재조합 플라스미드를 함유하는 세포를 선별한다. 적절한 플라스미드를 AhaIII로 분해시켜 대략 1210, 1020, 750,690,500,340 및 20개 bp길이를 갖는 단편을 수득한다. 이 재조합 플라스미드를 함유하는 균주를 50 μ g/ml 엠포실린을 함유하는 2% 배지에서 성장시키고 세포 단백질의 전체 보충물을 SDS-폴리아크릴아미드 겔상에서 전기영동시키고, 대략 26kD의 단백질을 쿠마시 블루로 염색하거나, 또는 AIDS, ARC, 또는 HTLV-III 감염된 개체로부터 혈청을 선택된 프로브로서 사용하여 웨스턴 블롯 분석함으로써 가시화할 수 있다.

[실시예 5]

플라스미드 pPB1로부터의 HTLV-III 외막 서열을 함유하는 재조합 단백질의 정제

1. 세포의 성장 :

세포를 10 l 용적의 케마프 발효기내의 2% 배지중에서 성장시킨다. 발효온도는 37°C 이고, pH는 6.8 이며, 공기는 1vvm의 속도로 주입한다. 플라스미드 선별은 50µg/ml 암피실린 및 20µg/ml 클로람페닐 콜을 사용하여 수행한다. 전형적인 세포 수득량(습윤 중량)은 30g/ l 이다.

2. 세포용해

재조합 HTLV-III 외막 융합 단백질을 함유하는, 이.콜라이 세포 50g(습윤 중량)을 50mM 트리스-CI pH 8.0, 5mM KEDTA, 5mM DTT, 15mM β-머캅토에탄올, 0.5% 트리톤 X-100 및 5mM PMSF로 이루어진 완충액 100ml(최종 용액)중에 재현탁시킨다. 300mg의 라이소자임을 가한 다음 현탁액을 실온에서 30분 동안 배양한다.

이 물질을 동일한 용적의 0.1 내지 0.15µm 글라스 비이드를 함유하는 BEAD-BEATER™ (Biospec Products, Bartlesville, OK)를 사용하여 용해시킨다. 용해는 1분 간격으로 실온에서 6분 동안 수행한다. 비이드로부터 액체를 분리하고, 20,000xg로 2.5시간 동안 원심분리한다. 상등액을 제거하고 펠렛을 6M 구아니딘-하이드로클로라이드, 20mM 트리스-CI pH 8.0, 5mM DTT, 15mM β-머캅토에탄올, 5mM PMSF 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액 100ml중에 재현탁시킨다.

폴리트론 균질화기를 사용하여 펠렛을 가용화한 다음 20,000xg로 2시간 동안 원심분리한다.

상등액(90ml)을 8M 우레아, 20mM 트리스-CI, pH 8.0 1mM DETA 및 15mM β-머캅토에탄올로 이루어진 완충액 4 l 에 대해 투석시킨다. 투석은 완충액을 3회 교환하면서 매회 8시간 동안 또는 그 이상 동안 수행한다. 3.5kD 컷-오프를 갖는 스펙트레이포(Spectraphor) 투석 튜브(S/P, McGraw Park, IL)를 사용한다.

3. CM 크로마토그래피

투석물을, 실온에서, 8M 우레아, 10mM 인산 칼륨 pH 7.0, 15mM β-머캅토에탄올 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액중에서 평형화시킨 CM 패스트 플로우 세파로오즈(Pharmacia)로 충전된 550ml(5cm x 28 cm)상에 적재한다. 컬럼을 2 l 평형화 완충액으로 세척하고, 단백질을 0 내지 0.4M NaCl의 5.0 l 선형 구배로 용출시킨다. SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동시켜 검정한 결과 대략 0.2M NaCl에서 HTLV-III 단백질(26kD)이 용출된다.

[실시예 6]

플라스미드 p590의 작제 및 발현

실질적으로 PvuII 부위로부터 HindIII 부위까지의 HTLV-III env 유전자를 암호화하는 DNA의 대략 1055개 bp를 함유하며, 이로부터 gp160 외막 단백질의 상기 부분을 함유하는 대략 86kD 융합 단백질을 합성할 수 있는 플라스미드 p590은 하기와 같이 작제할 수 있다:

1. 표 6에 도시한 서열을 갖는 DNA를 합성한다 : 이 DNA 단편은 표준 방법으로 합성할 수 있으며, gp160의 부분을 암호화한다. 이것은 5' 말단상에 평활 말단을 가지며, 3' 말단상의 HindIII 돌출부에 연결되는 말단을 갖는다.
2. 5µg의 플라스미드 pREV 2.2를 EcoRV 및 HindIII로 제한시킨 다음, 더 큰 단편인, 대략 4kD 단편을 아가로오즈 겔로부터 분리시킨다.
3. 표 6에 도시한 단편 0.1µg을 20ml의 용적으로 T4 DNA 리가제를 사용하여 0.1µg의 pREV 2.2 단편에 연결시키고, 연결 혼합물을 사용하여 컴피턴트 세포 균주 SG20251을 형질전환시킨 다음, 암피실린 내성 형질전환체를 선별한다.
4. 정제된 플라스미드의 AhaIII 제한 패턴을 사용하여, 단편의 평활 말단을 pREV 2.2 EcoRV 말단에 연결시키고 HindIII 돌출 말단들을 함께 연결시킴으로써 배향된 합성 단편을 갖는 재조합 플라스미드를 함유하는 세포를 선별한다. 적절한 플라스미드를 AhaIII로 분해시켜 대략 1740, 1020, 750, 690, 500, 340 및 20 길이의 단편을 수득한다.
5. 이 균주로부터 정제된 플라스미드 5µg을 Nde I 및 Sma I으로 제한시킨다. 대략 1425개 bp 단편을 아가로오즈 겔로부터 분리한다. 1505개 bp의 단편을 gp160의 단편을 암호화하는 DNA에 융합시킨다.
6. 5µg의 pBG 101을 Bam HI로 제한시키고, 돌출 말단을 클레노우 폴리머라제 및 dNTPs로 충전한 다음, Nde I으로 제한시킨다. 대략 6.5kD 단편을 아가로오즈 겔로부터 분리한다.
7. 0.1µg의 Nde I-Sma I 단편을 T4 DNA 리가제를 사용하여 0.1µg의 pBG1 단편과 연결시키고, 연결 혼합물을 사용하여 컴피턴트 세포 균주 SG 20251을 형질전환시킨 다음, 암피실린 내성 형질전환체를 선별한다.
8. 정제된 플라스미드의 AhaIII 제한 패턴을 사용하여, 단편의 평활 Sma I 말단을 Bam HI으로 충전된 말단에 연결시키고 Nde I 돌출 말단들을 함께 연결시킴으로써 배향된 합성 단편을 갖는 재조합 플라스미드를 함유하는 세포를 선별한다. 적절한 플라스미드를 AhaIII로 분해시켜 대략 5900, 1020, 690, 430 및 20개 bp 길이를 갖는 단편을 수득한다.
9. 이 재조합 플라스미드를 함유하는 균주를 50µg/ml 암피실린을 함유하는 2% 배지중에서 성장시키고 세포 단백질의 전체 보충물을 SDS-폴리아크릴아미드 겔상에서 전기 영동시키는 경우, 대략 86kD의 단백질을 쿠마시 블루로 염색하거나, 또는 AIDS, ARC, 또는 HTLV-III 감염된 개체로부터 선택된 혈청을 프로브로서 사용하여 웨스턴 블롯 분석함으로써 가시화할 수 있다.

[실시예 7]

플라스미드 p590으로부터의 HTLV-III 외막 서열을 함유하는 재조합 단백질의 정제

1. 세포의 성장

세포를 10 l 용적의 케마프 발효기내의 2% 배지 중에서 성장시킨다. 발효 온도는 37°C이고, pH는 6.8이며, 공기는 1vvm의 속도로 주입한다. 플라스미드 선별은 50µg/ml 앰피실린을 사용하여 수행한다. 전형적인 세포 수득량(습윤)중량은 30g/l 이다.

2. 세포 용해

재조합 HTLV-III 외막 용합 단백질을 함유하는 이.콜라이 세포 50g(습윤 중량)을 50mM 트리스-Cl pH 8.0, 5mM KEDTA, 5mM DTT, 15mM β-머캅토에탄올, 0.5% 트리톤 X-100 및 5mM PMSF로 이루어진 완충액 100ml(최종 용적)중에 재현탁시킨다. 300mg의 라이소자임을 가한다음 현탁액을 실온에서 30분 동안 배양한다.

이 물질을 0.1 내지 0.15mm 글라스 비이드를 함유하는 Bead-Beater™을 사용하여 용해시킨다. 용해는 1분 간격으로 실온에서 6분 동안 수행한다. 비이드로부터 액체를 분리하고 20,000xg로 2.5시간 동안 원심분리한다. 상등액을 제거하고 펠렛을 6M 구아니딘-하이드로 클로라이드, 20mM 트리스-Cl pH 8.0, 5mM DTT, 15mM β-머캅토에탄올, 5mM PMSF 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액 100ml중에 재현탁시킨다. 폴리드론 균질화기를 사용하여 펠렛을 가용화한 다음 20,000xg로 2시간 동안 원심분리한다.

상등액(90ml)을 8M 우레아, 20mM 트리스-Cl pH 8.0 1mM EDTA 및 15mM β-머캅토에탄올로 이루어진 완충액 4 l에 대해 투석시킨다. 투석은 완충액을 3회 교환하면서 매회 8시간 동안 또는 그 이상 동안 수행한다. 3.5kD MW 컷-오프를 갖는 스펙트레이프 투석 튜브를 사용한다.

3. 디에틸아미노에틸(DEAE) 크로마토그래피

투석물을, 실온에서, 8M 우레아, 20mM 트리스-Cl pH 8.0 15mM β-머캅토에탄올 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액중에서 평형화시킨 DEAE 패스트 플로우 세파로오스(Pharmacia)로 충전된 550ml 컬럼(5cm x 28cm) 사에서 적재한다. 컬럼을 1.5 l 평형화 완충액으로 세척하고, 단백질을 평형화 완충액 중의 0 내지 0.8M NaCl의 5.0 l 선형 구배로 용출시킨다. HTLV-III 단백질은 0.4M NaCl에서 용출되며 SDS-폴리아크릴아미드 전기영동시켜 검정한 결과 대략 86kD의 단백질이 주로 수득된다.

HTLV-III 단백질을 함유하는 분획들을 모으고 10,000MW 컷-오프 막(YM-10, Amicon) 이 부착된 가압 세포 양성 압력 농축기(Amicon)를 사용하여 단백질을 10ml로 농축시킨다. 농축물을 8M 우레아, 20mM 트리스-Cl pH 8.0 15mM β-머캅토 에탄올 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액중에서 평형화시킨 초미세 세파크릴 S-300(Pharmacia)으로 충전된 500ml 컬럼(2.5cm x 100cm)사에 적재한다. 컬럼을 실온에서 평형화 완충액으로 용출시킨다. 0.5ml/분의 유속으로 유지시킨다. HTLV-III 단백질은 컬럼 용적의 약 40%로 용출된다.

[실시예 8]

플라스미드 pKH1의 작제 및 발현

실질적으로 Kpn I 부위로부터 HindIII 부위까지의 HTLV-III env 유전자를 암호화하는 DNA의 대략 1830개 bp를 함유하며, 이로부터 gp160 외막 단백질의 상기 부분을 함유하는 대략 70kD 용합 단백질을 합성할 수 있는 플라스미드 pKH1은 하기와 같이 작제할 수 있다:

1. 표 7에 도시된 서열을 갖는 DNA를 합성한다 : 이 DNA 단편은 표준 방법으로 합성할 수 있으며 gp160의 부분을 암호화한다. 이것은 5' 말단상에 평활 말단을 가지며 3' 말단상의 HindIII 돌출부에 연결되는 말단을 갖는다.
2. 5µg의 플라스미드 pREV 2.2를 Mlu I으로 제한시키고, DNA를 클레노우 폴리머라제로 처리하여 말단을 평활한 후, HindIII로 처리하고 더 큰 단편인, 대략 5kD의 단편을 아가로오스 겔로부터 분리한다.
3. 표 7에 도시된 단편 0.1µg을 20µl의 용적으로 T4 DNA 리가제를 사용하여 pREV 2.2 단편 0.1µg에 연결시키고, 연결 혼합물을 사용하여 컴피턴트 세포 균주 CAG 629를 형질전환시킨 다음, 앰피실린 내성형질전환체를 선별한다.
4. 정제된 플라스미드의 AhaIII 제한 패턴을 사용하여, 단편의 평활 말단을 pREV 2.2 Mlu I 단편에 연결시키고 HindIII 돌출 말단들을 함께 연결시킴으로써 배향된 합성 단편을 갖는 재조합 플라스미드를 함유하는 세포를 선별한다. 적절한 플라스미드를 AhaIII로 분해시켜 대략 1730, 1020, 750, 690, 640, 600, 340 및 20개의 bp길이를 갖는 단편을 수득한다. 이 재조합 플라스미드를 함유하는 균주를 50µg/ml 앰피실린을 함유하는 2% 배지중에서 성장시키고 세포 단백질의 전체 보충물을 SDS-폴리아크릴아미드 겔상에서 전기영동시키는 경우, 대략 70kD의 단백질을 쿠마시 블루로 염색하거나, 또는 AIDS, ARC, 또는 HTLV-III 감염된 개체로부터 선택된 혈청을 프로브로서 사용하여 웨스턴 블롯 분석함으로써 가시화할 수 있다.

[실시예 9]

플라스미드 pKH1으로부터의 HTLV-III 외막 서열을 함유하는 재조합 단백질의 정제

1. 세포의 성장

세포를 10 l 용적의 케마프 발효기내의 2% 배지 중에서 성장시킨다. 발효 온도는 32°C이고, pH는 6.8이며, 공기는 1vvm의 속도로 주입한다. 플라스미드 선별은 50µg/ml 앰피실린을 사용하여 수행한

다. 전형적인 세포 수득량(습윤량 중량)은 30g/ℓ 이다.

2. 세포 용해

재조합 HTLV-III 외막 융합 단백질을 함유하는 이.콜라이 세포 50g(습윤 중량)을 50mM 트리스-Cl pH 8.0, 5mM KEDTA, 5mM 디티오프레이톨(DTT), 15mM β-머캅토에탄올, 0.5% 트리톤 X-100 및 5mM PMSF 로 이루어진 완충액 100mℓ(최종 용적)중에서 재현탁시킨다. 300mg의 라이소자임을 가한다음 현탁액을 실온에서 30분동안 배양한다.

이 물질을 동일 용적의 0.1 내지 0.15μm 글라스비이드를 함유하는 BEAD-BEATERF™ (Biospec Products)을 사용하여 용해시킨다. 용해는 1분 간격으로 실온에서 6분 동안 수행한다. 비이드로부터 액체를 분리하고 20,000xg로 2.5시간 동안 원심분리한다. 상등액을 제거하고 펠렛을 8M 우레아, 20mM 트리스-Cl pH 8.0 5mM DTT, 15mM β-머캅토에탄올, 5mM PMSF 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액 100mℓ중 에 용해시킨다. 폴리트론균질화기(Beckman, Berkeley, CA)를 사용하여 펠렛을 가용화한 다음 20,000xg로 2시간 동안 원심분리한다.

3. DEAE 크로마토 그래피

상등액을, 실온에서, 8M 우레아, 20mM 트리스-Cl pH8.0, 15mM β-머캅토에탄올 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액중에서 평형화시킨 DEAE 패스트 플로우 세파로오즈(Pharmacia)로 충전된 550mℓ 컬럼(5cm × 28cm)상에 적재한다. 컬럼을 1.5ℓ 평형화 완충액으로 세척하고, 단백질을 평형화 완충액중의 0 내지 0.8M NaCl의 5.0ℓ 선형 구배로 용출시킨다. HTLV-III 단백질은 0.2M NaCl에서 용출되며 SDS-폴리아크릴아미드 전기영동시켜 검정한 결과 대략 70kD의 단백질이 수득된다.

HTLV-III 단백질을 함유하는 분획들을 모으고 단백질을 10,000MW 컷-오프 막(YM-10, Amicon)이 부착된 가압 세포 양성 압력 농축기(Amicon)를 사용하여 10mℓ로 농축시킨다. 농축물을 8M 우레아, 20mM 트리스-Cl pH 8.0, 15mM β-머캅토에탄올 및 1mM KEDTA로 이루어진 완충액중에서 평형화시킨 초미세 세파크릴 S-300(Pharmacia)으로 충전된 500mℓ 컬럼(2.5cm × 100cm)상에 적재한다. 컬럼을 실온에서 평형화 완충액으로 용출시킨다. 0.5mℓ/분의 유속으로 유지시킨다. HTLV-III 단백질은 컬럼 용적의 대략 40%로 용출된다.

4. SDS-폴리아크릴아미드 전기영동

KH 1을 함유하는 분획들을 모으고 단백질을 10,000MW 컷-오프 막이 부착된 가압 세포 양성 압력 농축기를 사용하여 농축시킨다. 2mg의 단백질을 적재 완충액과 혼합하고 문헌[참조 : M.W. Hunkapiller, E. Lujan, F. Ostrander, 및 L.E. Hood, Methods in Enzymology, 91 : 227-236(1983)]에 기술된 바와 같이 예비 SDS-폴리아크릴아미드 겔(40cm × 20cm × 4mm)을 통해 전기영동시킨다. 70kD HTLV-III 단백질을 쿠마시 블루로 염색하여 가시화한 다음 상기 기술된 바와 같이 겔로부터 용출시킨다. 단백질은 아세톤으로 침전시킴에 의해 SDS로부터 회수할 수 있다[참조 : Dynan, W.J., Jendrisak, J.J., Hager, D.A. 및 Burgess, R.R., J. Biol. Chem., 256 : 5860-5865(1981)].

[표 1]

5' CATCAAGCTTCTGCAGTCGACGCATGCCGATCCGGTACCCGGGAGCTCG 3'
TTCGAAGACGTCAGCTGCGTACGCCTAGGCCATGGGCCCTCGAGCTTAA

[표 2]

5' CGGTACCAGCCCGCCTAATGAGCGGGCTTTTTTTTGACGT 3'
TGCAGCCATGGTTCGGGCGGATTACTCGCCGAAAAAAAC

[표 3]

Mlu I EcoRV Cla I BamH I Sal I HindIII Sma I
CGAACGCGTGGCCGATATCATCGATGGATCCGTCGACAAGCTTCCCGGGAGCT
GCTTGGCGACCGGCTATAGTAGCTACCTAGGCAGCTGTTTCAAGGGCCC

[표 4]

5' AATTCCTGTGTGGAAGGAAGCA
TTAAGGGACACACCTTCCTTCGT

ACCACCACTCTATTTTGTGCATCAGATGCTAAAGCATATGATACAGAGGTACAT
 TGGTGGTGAGATAAAACACGTAGTCTACGATTTTCGTATACTATGTCTCCATGTA
 AATGTTTTGGGGCCACACATGCCTGTGTACCCACAGACCCCAACCCACAAGAAGTA
 TTACAAAACCCGGTGTGTACCGACACACATGGGGTGTCTGGGGTTGGGTGTTCTTCAT
 GTATTGGTAAATGTGACAGAAAATTTTAAACATGTGGAAAAATGACATGCTAGAA
 CATAACCATTTACACTGTCTTTTAAAATTTGTACACCTTTTTACTGTACCATCTT
 CAGATGCATCAGGATATAATCAGTTTTATGGGATCAAAGCCTAAAGCCATGTGTA
 GTCTACGTACTCCTATATTAGTCAAATACCCTAGTTTTCCGATTTCCGGTACACAT
 AAATTAACCCCACTCTGTGTTAGTTTTAAAGTGCACCTGATTTGAAGAATGATACT
 TTTAATTTGGGGTGAGACACAATCAAATTTCCAGTGAATAAACTTCTTACTATGA
 AATACCAATAGTAGTAGCGGGAGAATGATAATGGAGAAAAGGAGAGATAAAAAAC
 TTATGGTTATCATCATCGCCCTCTTACTATTACCTTTTTCTCTCTATTTTTTTG
 TGCTCTTTCAATATCAGCACAAGCATAAGAGGTAAGGTGCAGAAAAGAATATGCA
 ACCAGAAAAGTTATAGTCTGTCTTCTTCTCCATTCCACGCTCTTTCTTATACGT
 TTTTTTTATAAACTTGTATATAATACCAATAGATAATGATACTACCAGCTATACG
 AAAAAAATATTTGAACCTATATTATGGCTTATCTATTACTATGATGGTCCGATATGC
 TTGACAAGTTGTAACACCTCAGTCAATACACAGGCCCTGTCCAAAGGTATCCTTT
 AACTGTTCAACATTTGTGGAGTCACTAATGTGTCCGGCACAGGTTTTCCATAGGAAA
 GAGCCAAATCCCATACATTTATTTGTGCCCGGGCTGGTTTTTGGCATTCTAAAATGT
 CTCGGTTAAGGGTATGTAATAACACGGGGCCGACCAAAAACGCTAACATTTTTACA
 AATAATAAGAGCTTCAATGGAACAGGACCATGTACAATGTCCAGCACAGTACAA
 TTATTATTCTGCAAGTTACCTTGTCTCTGGTACATGTTTACAGTCTGTGTATGTT
 TGTACACATGGAAATTAGGCCAGTAGTATCAACTCAACTGCTGTTAAATGGCAGT
 ACATGTGTACCTTAATCCGGTCACTCATAGTTGAGTTGACGACAATTTACCGTCA
 CTAGCAGAAGAAGAGGTTAGTAATTAGATCTGCCAATTTTACAGACAATGCTAAA
 GATCGTCTTCTTCCATCAATTAATCTAGACGGTTAAAGTGTCTGTACGATTT
 ACCATAATAGTACAGCTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAC
 TGGTATTATCATGTCCGACTTCCGTTACACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGTTG
 AACAAACAAGAAAAAGTATCCGTATCCACAGAGGACCAGGGAGAGCATTGTGTT
 TTGTTATGTTCTTTTTTCATAGGCATAGGTCTCTCCTAATCCCTCTCGTAAACAA
 ACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGAGCA
 TGTATCTCTTTTTTATCCTTTTATACTCTGTTCCGTGTAACATTGTAATCATCTCGT
 AAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAAATTTGGA
 TTTACCTTATTTGTGAAATTTTTGTCTATCTATCGTTTAAATCTCTTGTAAACCT
 AATAATAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCTCAGGAGGGGACCCAGAAATTTGTA
 TTATTATTTTGTATTAGAAATTTCTCAGGAGTCTCTCCCTGGGTCTTTAACAT
 ACGCACAGTTTTAATTTGTGGAGGGGAATTTTTCTACTGTAATTCACACAACCTG
 TCGGTGTCAAATTAACACTCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGAC
 TTTAATAGTACTTGGTTTAAATAGTACTTGGAGTACTAAAGGGTCAAATAACACT
 AAATTATCATGAACCAAATTTATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTATTGTGA
 GAAGGAAGTGACACAATCACCTCCCATGCAGAATAAAACAATTTATAAACATG
 CTTCCTTCACTGTGTTAGTGGGAGGGTACGTCTTATTTTGTAAATTTTGTAC
 TGGCAGGAAGTAGGAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAATTAGA
 ACCGTCTTTCATCTTTTTCGTTACATACGGGGAGGGTAGTCACCTGTTAATCT
 TGTTTCAATAATTTACAGGGCTGCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
 ACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACGATAATTGTTCTCTACCACCATTATCGTTG

AATGAGTCCGA 3'
 TTAATCAGGCTCTAG

[丑 5]

5' CTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAC
 GACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGTTG
 AACAAACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGAGGACCAGGGAGAGCATTGTGTT
 TTGTTATGTTCTTTTTTCATAGGCATAGGTCTCTCCTGGTCCCTCTCGTAAACAA
 ACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGAGCA
 TGTATCTCTTTTTTATCCTTTTATACTCTGTTCCGTGTAACATTGTAATCATCTCGT
 AAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAAATTTGGA
 TTTACCTTATTTGTGAAATTTTTGTCTATCTATCGTTTAAATCTCTTGTAAACCT
 AATAATAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCTCAGGAGGGGACCCAGAAATTTGTA
 TTATTATTTTGTATTAGAAATTCGTCAGGAGTCTCTCCCTGGGTCTTTAACAT
 ACGCACAGTTTTAATTTGTGGAGGGGAATTTTTCTACTGTAATTCACACAACCTG
 TCGGTGTCAAATTAACACTCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGAC
 TTTAATAGTACTTGGTTTAAATAGTACTTGGAGTACTAAAGGGTCAAATAACACT
 AAATTATCATGAACCAAATTTATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTATTGTGA
 GAAGGAAGTGACACAATCACCTCCCATGCAGAATAAAACAATTTATAAACATG
 CTTCCTTCACTGTGTTAGTGGGAGGGTACGTCTTATTTTGTAAATTTTGTAC
 TGGCAGGAAGTAGGAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAATTAGA
 ACCGTCTTTCATCTTTTTCGTTACATACGGGGAGGGTAGTCACCTGTTAATCT
 TGTTTCAATAATTTACAGGGCTGCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
 ACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACGATAATTGTTCTCTACCACCATTATCGTTG
 AATGAGTCCGA 3'
 TTAATCAGGCTCTAG

[丑 6]

```

5' CTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAC
   GACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGTTG
AACAAATACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGAGGACCAGGGAGAGCATTGTGTT
TTGTTATGTTCTTTTTCATAGGCATAGGTCTCTCCTGGTCCCTCTCGTAAACAA
ACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGAGCA
TGTTATCCTTTTTATCCTTTATACTCTGTTCCGTGTAACATTGTAATCATCTCGT
AAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAATTTGGA
TTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCGTTTAAITCTCTTGTAAACCT
AATAATAAAAAAATAATCTTTAAGCAGTCTCAGGAGGGGACCCAGAAATTGTA
TTATTATTTTGTGTAATTAGAAATTCGTGAGGAGTCTCCCTGGGTCTTTAACAT
ACGCACAGTTTTTAATTGTGGAGGGGAATTTTTCTACTGTAATTC AACACAACCTG
TGGGTGTCAAAAATTAACACCTCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGAC
TTTAATAGTACTTGGTTTTAATAGTACTTGGAGTACTAAAGGGTCAAATAACACT
AAATTATCATGAACCAAAATATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTATTGTGA
GAAGGAAGTGACACAATCACCCCTCCCATGCAGATAAAAAAAAATAAACAATG
CTTCTCTTCACTGTGTAGTGGGAGGGTACGTCITATTTTTGTTTTAATATTTGTAC
TGGCAGGAAGTAGGAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAAATTAGA
ACCGTCTTCCATCCTTTTTCGTTACATACGGGGAGGGTAGTCACCTGTTAATCT
TGTTTCATCAAATATTACAGGGGTGCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
ACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACGATAATTGTTCTCTACCACCATTATCGTTG
AATGAGTCCGAGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGA
TTACTCAGGCTCTAGAAGTCTGGACCTCCTCCTCTATACTCCCTGTTAAECCTCT
AGTGAATTATATAAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCC
TCACTTAATATATTTATATTTTATTTTATTTTAACTTGGTAATCCTCATCGTGGG
ACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGA
TGGTCCGTTTCTCTTCTCACCCAGTCTCTCTTTTTTCTCGTCAACCTTATCCT
GCTTTGTTCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCA
CGAAACAAGGAACCCAAGAACCTCGTCTGTTCTGATACCCGCGTCCGAGT
ATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTAATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAG
TACTGGGACTGCCATGTCCGGTCTGTTAATAACAGACCATATCACGTCGTCGTC
AACAAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTC
TTGTTAAACGACTCCCGATAACTCCGCGTTGTGCTGAGACAACGTTGAGTGTGAG
TGGGGCATCAAGCAGTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAAGATACCTAAAG
ACCCCTAGTTCGTGAGGTGCGTTCTTAGGACCGACACCTTTCTATGGATTTT
GATCAACAGTCTTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTCATTTGCACCACT
CTAGTTGTGCGAGCACCCCTAAACCCCAACGAGACCTTTTGAGTAAACGTGGTGA
GCTGTGCTTGGAAATGCTAGTTGGAGTAATAAACTCTGGAACAGATTTGGAAT
CGACACGGAACCTTACGATCAACCTEATTATTTAGAGACCTTTGCTAAACCTTA
AACATGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACA 3'
TTGTAAGTGGACCTACCTCACCCCTGTCTCTTTAATTGTTAATGTGTTGCA

```

[丑 7]

```

5' AATTCCTGTGTGGAAGGAAGCA
   TTAAGGGACACACCTTCTTCTGT
ACCACCCTCTATTTTGTGCATCAGATGCTAAAGCATATGATACAGAGGTACAT
TGGTGGTGAGTAAAAACACGTAGTCTACGATTTCTGTATACTATGTCTCCATGTA
AATGTTTGGGCCACACATGCCTGTGTACCCACAGACCCCAACCCACAAGAAGTA
TTACAAACCCGGTGTGTACGGACACATGGGTGTCTGGGGTGGGTGTTCTTCAT
GTATTGGTAAATGTGACAGAAAAATTTAACATCTGGAAAAATGACATGGTAGAA
CATAACCATTTACACTGTCTTTTAAAAATTGTACACCTTTTTACTGTACCATCTT
CAGATGCATGAGGATATAATCAGTTTATGGGATCAAAGCCTAAAGCCATGTGTA
GTCTACGTACTCCTATATTAGTCAAATAACCTAGTTTTCGGATTTTCGGTACACAT
AAATTAACCCCTCTGTGTTAGTTTAAAGTGCACCTGATTTGAAGAATGATACT
TTTAATTGGGGTGAGACACAATCAAATTTACCGTGAATAAATCTTACTATGA
AATACCAATAGTAGTAGCGGGAGAATGATAATGGAGAAAAGGAGAGATAAAAAAC
TTATGGTTATCATCATCGCCCTCTTACTATTACCTCTTCTCTCTATTTTTTG
TGCTCTTTCATATCAGCACAAGCATAAGAGGTAAGGTGCAGAAAAGAAATATGCA
ACGAGAAAAGTTATAGTCGTGTTGCTATTCTCCATTCCACGTCTTTCTTATACGT
TTTTTTTTATAAATTTGATATAATACCAATAGATAATGATACTACCAGCTATACG
AAAAAATATTTGAACTATATTATGGTTATCTATTACTATGATGGTTCGATATGC
TTGACAAGTTGTAACACTCAGTACATTACACAGGCCTGTCCAAAAGGTATCCTTT
AAGTGTTCACATTTGTGGAGTCAGTAATGTGTCCGGACAGGTTTCCATAGGAAA
GAGCCAAATCCCATACATTATTTGTGCCCGGCTGGTTTTTTCGATTCTAAAATGT
CTCGGTTAAGGCTATGTAATAACACGGGGCCGACCAAAAACGCTAAGATTTTACA
AATAATAAGACGTTCAATGGAAACAGGACCATGTACAAATGTCAGCACAGTACAA
TTATTATCTGCAAGTTACCTTGTCTGTTGTTACATGTTTACAGTCTGTGTCATGTT
TGACACATGGAATTAGGCCAGTAGTATCAACTCAACTGCTGTTAAATGGCAGT

```

ACATGTGTACCTTAATCCGGTCAATCATAGTTGAGTTGACGACAATTTACCGTCA
 CTAGCAGAAGAAGAGGTAGTAATTAGATCTGCCAATTTACAGACAATGCTAAA
 GATCGTCTTCTTCTCCATCATTAATCTAGACGGTTAAAGTGTCTGTTACGATTT
 ACCATAATAGTACAGCTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAC
 TGGTATTATCATGTCGACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGTTG
 AACAAACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGAGGACCAGGGAGAGCATTGTT
 TTGTTATGTTCTTTTTCATAGGCATAGGTCTCTCCTAATCCCTCTCGTAAACAA
 ACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGAGCA
 TGTATFCCTTTTTATCCTTTATACTCTGTTTCGTGTAACATTGTAATCATCTCGT
 AAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAATTTGGA
 TTTACCTTATTGTGAAAATTTTGTCTATCTATCGTTTAATTCTCTGTTAAACCT
 AATAATAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCCTCAGGAGGGGACCCAGAAATTGTA
 TTATTATTTTGTATTAGAAATTCGTCAGGAGTCCTCCCTGGGTCTTTAACAT
 ACGCACAGTTTTTAATTGTGGAGGGGAATTTTTCTACTGTAATTCAACACAACCTG
 TCGGTGTCAAAAATTAACACCTCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGAC
 TTTAATAGTACTTGGTTTAAATAGTACTTGGAGTACTAAAGGGTCAAATAACACT
 AAATTATCATGAACCAAATTTATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTATTGTGA
 GAAGGAAGTGACACAATCACCTCCCATGCAGAATAAAACAAATTATAAACATG
 CTTCCCTCACTCTGTAGTGGGAGGGTACGTCTTATTTGTTAATATTTGTAC
 TGGCAGGAAGTAGGAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAAATTAGA
 ACCGTCTTCATCCTTTTCGTTACATACGGGGAGGGTAGTCACCTGTTTAACTCT
 TGTTTCATCAAATATTACAGGGCTGCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
 ACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACGATAATTGTTCTCTACCACCATTATCGTTG
 AATGAGTCCGAGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGA
 TTAATCAGGCTCTAGAAGTCTGGACCTCCTCCTCTATACTCCCTGTTAACCTCT
 AGTGAATTATATAAAATATAAAGTAGTAAAAATTAAGACCATTAGGAGTAGCACCC
 TCACTTAATATATTTTATATTTTATATTTTATCATTTTTTAACTTGGTAATCCTCATCGTGGG
 ACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGA
 TGGTTCCGTTTCTCTTCTCACCACGTCTCTCTTTTTTCTCGTCACCTTATCCT
 GCTTTGTTCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCA
 CGAAACAAGGAACCCAAGAACCCTCGTCTGTCCTTCTGATACCCGCGTCCGAGT
 ATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTTATGTCCTGGTATAGTGCAGCAGCAG
 TACTGCGACTGCCATGTCCGGTCTGTTAATAACAGACCATATCACCTCGTCCGTC
 AACAAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTC
 TTGTTAAACGACTCCCGATAACTCCGGTTGTCGTAGACAACGTTGAGTGTGAG
 TGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAAGATACCTAAAG
 ACCCCGTAGTTCTGTCGAGGTCCGTTCTTAGGACCCGACACCTTTCTATGGATTTT
 GATCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTATTTGCACCACT
 CTAGTTGTCGAGGACCCCTAAACCCCAACGAGACCTTTTGAGTAAACGTTGGTGA
 GCTGTGCCCTTGGAAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAAT
 CGACACGGAACCTTACGATCAACCTCATTATTTAGAGACCTTGTCTAAACCTTA
 AACATGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTTACACA 3'
 TTGTAATGACCTACCTCACCTGCTCTTTAATTGTTAATGTGTTGGA

[丑 8]

융합 단백질 R10의 아미노산 서열

MetLeuArg

ProValGluThrProThrArgGluIleLysLysLeuAspGlyLeuTrpAlaPhe
 SerLeuAspArgGluAsnCysGlyIleAspGlnPheProValTrpLysGluAla
 ThrThrThrLeuPheCysAlaSerAspAlaLysAlaTyrAspThrGluValHis
 AsnValTrpAlaThrHisAlaCysValProThrAspProAsnProGlnGluVal
 ValLeuValAsnValThrGluAsnPheAsnMetTrpLysAsnAspMetValGlu
 GlnMetHisGluAspIleIleSerLeuTrpAspGlnSerLeuLysProCysVal
 LysLeuThrProLeuCysValSerLeuLysCysThrAspLeuLysAsnAspThr
 AsnThrAsnSerSerSerGlyArgMetIleMetGluLysGlyGluIleLysAsn
 CysSerPheAsnIleSerThrSerIleArgGlyLysValGlnLysGluTyrAla
 PhePheTyrLysLeuAspIleIleProIleAspAsnAspThrThrSerTyrThr
 LeuThrSerCysAsnThrSerValIleThrGlnAlaCysProLysValSerPhe
 GluProIleProIleHisTyrCysAlaProAlaGlyPheAlaIleLeuLysCys
 AsnAsnLysThrPheAsnGlyThrGlyProCysThrAsnValSerThrValGln
 CysThrHisGlyIleArgProValValSerThrGlnLeuLeuLeuAsnGlySer
 LeuAlaGluGluGluValValIleArgSerAlaAsnPheThrAspAsnAlaLys
 ThrIleIleValGlnLeuAsnGlnSerValGluIleAsnCysThrArgProAsn
 AsnAsnThrArgLysSerIleArgIleGlnArgGlyProGlyArgAlaPheVal
 ThrIleGlyLysIleGlyAsnMetArgGlnAlaHisCysAsnIleSerArgAla
 LysTrpAsnAsnThrLeuLysGlnIleAspSerLysLeuArgGluGlnPheGly
 AsnAsnLysThrIleIlePheLysGlnSerSerGlyGlyAspProGluIleVal
 ThrHisSerPheAsnCysGlyGlyGluPhePheTyrCysAsnSerThrGlnLeu
 PheAsnSerThrTrpPheAsnSerThrTrpSerThrLysGlySerAsnAsnThr
 GluGlySerAspThrIleThrLeuProCysArgIleLysGlnIleIleAsnMet
 TrpGlnGluValGlyLysAlaMetTyrAlaProProIleSerGlyGlnIleArg
 CysSerSerAsnIleThrGlyLeuLeuLeuThrArgAspGlyGlyAsnSerAsn
 AsnGluSerGluIleHisArgSerValMetLeuTyrThrThrProAsnThrTrp
 ValAspAspIleThrValValThrHisValAlaGlnAspCysAsnHisAlaSer
 ValAspTrpGlnValValAlaAsnGlyAspValSerValGluLeuArgAspAla
 AspGlnGlnValValAlaThrGlyGlnGlyThrSerGlyThrLeuGlnValVal
 AsnProHisLeuTrpGlnProGlyGluGlyTyrLeuTyrGluLeuCysValThr
 AlaLysSerGlnThrGluCysAspIleTyrProLeuArgValGlyIleArgSer
 ValAlaValLysGlyGluGlnPheLeuIleAsnHisLysProPheTyrPheThr
 GlyPheGlyArgHisGluAspAlaAspLeuArgGlyLysGlyPheAspAsnVal
 LeuMetValHisAspHisAlaLeuMetAspTrpIleGlyAlaAsnSerTyrArg
 ThrSerHisTyrProTyrAlaGluGluMetLeuAspTrpAlaAspGluHisGly
 IleValValIleAspGluThrAlaAlaValGlyPheAsnLeuSerLeuGlyIle
 GlyPheGluAlaGlyAsnLysProLysGluLeuTyrSerGluGluAlaValAsn
 GlyGluThrGlnGlnAlaHisLeuGlnAlaIleLysGluLeuIleAlaArgAsp

LysAsnHisProSerValValMetTrpSerIleAlaAsnGluProAspThrArg
 ProGlnGlyAlaArgGluTyrPheAlaProLeuAlaGluAlaThrArgLysLeu
 AspProThrArgProIleThrCysValAsnValMetPheCysAspAlaHisThr
 AspThrIleSerAspLeuPheAspValLeuCysLeuAsnArgTyrTyrGlyTrp
 TyrValGlnSerGlyAspLeuGluThrAlaGluLysValLeuGluLysGluLeu
 LeuAlaTrpGlnGluLysLeuHisGlnProIleIleIleThrGluTyrGlyVal
 AspThrLeuAlaGlyLeuHisSerMetTyrThrAspMetTrpSerGluGluTyr
 GlnCysAlaTrpLeuAspMetTyrHisArgValPheAspArgValSerAlaVal
 ValGlyGluGlnValTrpAsnPheAlaAspPheAlaThrSerGlnGlyIleLeu
 ArgValGlyGlyAsnLysLysGlyIlePheThrArgAspArgLysProLysSer
 AlaAlaPheLeuLeuGlnLysArgTrpThrGlyMetAsnPheGlyGluLysPro
 GlnGlnGlyGlyLysGln

[표 8A]

융합 단백질 R10을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열

```

ATGTTACGT
TACAATGCA
CCTGTAGAAACCCCAACCCGTGAAATCAAAAACTCGACGGCCTGTGGGCATTC
GGACATCTTTGGGGTTGGGGCACTTTAGTTTTTTGAGCTGCCGGACACCCGTAAG
AGTCTGGATCGCGAAAACTGTGGAATTGATCAATTCCTGTGTGGAAGGAAGCA
TCAGACCTAGCGCTTTTGACACCTTAAGTTAAGGGACACACCTTCCTTCGT
ACCACCCTCTATTTTGTGCATCAGATGCTAAAGCATATGATACAGAGGTACAT
TGGTGGTGAGATAAAACACGTAGTCTACGATTTTCGTATACTATGTCTCCATGTA
AATGTTTGGGCCACACATGCCTGTGTACCCACAGACCCCAACCCACAAGAAGTA
TTACAAACCCGGTGTGTACGGACACATGGGTGTCTGGGGTTGGGTGTTCTTCAT
GTATTGGTAAATGTGACAGAAAAATTTTAAACATGTGGAAAAATGACATGGTAGAA
CATAACCATTTACACTGTCTTTTAAAAATGTACACCTTTTACTGTACCATCTT
CAGATGCATGAGGATATAATCAGTTTATGGGATCAAAGCCTAAAGCCATGTGTA
GTCTACGTACTCCTATATTAGTCAAATACCCTAGTTTTCGGATTTCCGGTACACAT
AAATTAACCCCACTCTGTGTTAGTTTTAAAGTGCACCTGATTTGAAGAATGATACT
TTAATTGGGGTGAGACACAATCAAATTTACGTGACTAAACTTCTTACTATGA
AATACCAATAGTAGTAGCGGGAGAATGATAATGGAGAAAGGAGAGATAAAAAAC
TTATGGTTATCATCATCGCCCTCTTACTATTACCTCTTTCCTCTCTATTTTTTG
TGCTCTTTCAATATCAGCACAAAGCATAAGAGGTAAGGTGCAGAAAGAATATGCA
ACGAGAAAGTTATAGTCGTGTTTCGTATTCTCCATTCCACGTCTTTCTTATACGT
TTTTTTTATAAACTTGATATAATACCAATAGATAATGATACTACCAGCTATACG
AAAAAATATTTGAACATATTTATGGTTATCTATTACTATGATGGTCGATATGC
TTGACAAGTTGTAACACCTCAGTCATTACACAGGCCTGTCCAAAGGTATCCTTT
AACTGTTCAACATTTGTGGAGTCAGTAATGTGTCCGGACAGGTTTCCATAGGAAA
GAGCCAATTCCTATACATTATTGTGCCCGGGCTGGTTTTGCGGATTCTAAAATGT
CTCGGTTAAGGTATGTAATAACACGGGGCCGACCAAAACGCTAAGATTTTACA
AATAATAAGACGTTCAATGGAACAGGACCATGTACAAATGTCAGCACAGTACAA
TTATTATTCTGCAAGTTACCTTGTCTGTTACATGTTTACAGTCGTGTCATGTT
TGACACATGGAATTAGGCCAGTAGTATCAACTCAACTGCTGTTAAATGGCAGT

```

ACATGTGTACCTTAATCCGGTTCATCATAGTTGAGTTGACGACAATTTACCGTCA
 CTAGCAGAAGAAGAGGTAGTAATTAGATCTGCCAATTTACAGACAATGCTAAA
 GATCGTCTTCTTCTCCATCATTAACTAGACCGTTAAAGTCTCTGTTACGATTT
 ACCATAATAGTACAGCTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAC
 TGGTATTATCATGCTGACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGTTG
 AACAAATACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGAGGACCAGGGAGAGCATTGTGT
 TTGTTATGTTCTTTTTCATAGGCATAGGTCCTCCTAAATCCCTCTCGTAAACAA
 ACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGACCA
 TGTTATCCTTTTTATCCTTTATACCTCTGTTCCGTGTAACATTGTAATCATCTCGT
 AAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATACCAAATTAAGAGAACAATTTGGA
 TTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCGTTAATTCTCTGTGTTAAACCT
 AATAATAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCCCTCAGGAGGGGACCCAGAAATTGTA
 TTATTATTTTGTATTAGAAAATTCCTCAGGAGTCCCTCCCTGGGTCTTTAACAT
 ACGCACAGTTTTAATTGTGGAGGGGAATTTTTCTACTGTAATTC AACACAACCTG
 TGCGTGTCAAAATTAACACCTCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGAC
 TTTAATAGTACTTGGTTAATAGTACTTCCAGTACTAAAGGGTCAAATAAGACT
 AAATTATCATGAACCAAATTTATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTATTCTGA
 GAAGGAAGTGACACAATCACCTCCCATGCGAATAAAACAAATTAATAACATG
 CTTCCCTTCAAAATTAACACCTCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGAC
 TGGCAGGAAGTAGGAAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAATAGA
 ACCGTCTTCATCCTTTTGGTTACATACGGGGAGGGTAGTCACCTGTTAATCT
 TGTTTCATCAAATATTACAGGGCTGTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
 ACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACCATAAATGTTCTCTACCACCATTAATCGTTG
 AATGAGTCCGAGATCCATCCGAGGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAATAGA
 TTAATCAGGCTCTAGCTAGCGTCCGATTAAGGAGATGGTGGCGGCTTGTGGACC
 GTGGACGATATCACCGTGGTGACCGATGTCCGCGAAGACTGTAACCACGCGTCT
 CACCTGCTATAGTGGCACCACTGCGTACAGCGCGTTCTGACATTGGTGGCGAGA
 GTTGACTGGCAGGTGGTGGCCAATGGTGATGTACGCGTTGAACTGCGTGATGCG
 CAACTGACCGTCCACCAACCGGTTACCACTACAGTCCGCAACTTGACGCACTACGC
 GATCAACAGGTGGTTCCAACCTGGACAAGGCACTAGCGGGACTTTGCAAGTGGTG
 CTAGTTGTCCACCAACGTTGACCTGTTCCGTGATCGCCCTGAAACGTTCCACCAC
 AATCCGCACCTCTGGCAACCGGGTGAAGGTTATCTCTATGAACTGTGCGTCACA
 TTAGCCGTGGAGACCGTTGGCCCACTTCCAATAGAGATACTTGACACGCACTGCT
 GCCAAAAAGCCAGACAGAGTGTGATATCTACCCGCTTCCGCGTGGCATCCCGTCA
 CGGTTTTCCGGTCTGTCTCACACTATAGATCCGCGAAGCGCAGCCGTAGGCCAGT
 GTGGCAGTGAAGGGCGAACAGTTCCCTGATTAACCACAAACCGTTCTACTTTACT
 CACCGTCACTTCCCGCTTGTCAAGGACTAATTGGTGTGGCAAGATGAAATGA
 GGCTTTGGTTCGTCAAGAGATCCGGAATTCGCTGGCAAAGGATTGATAACGTG
 CCGAAACCAGCAGCACTTCTACGCTGAACCGCACCGTTTCTAAGCTATTGCAC
 CTGATGGTGCACGACCACCGCATTAAATGGACTGGATTGGGGCCAACTCCTACCGT
 GACTACCACGTTGCTGGTGAATTAACCTGACCTAACCCCGTTGAGGATGGCA
 ACCTCGCATTACCTTACGCTGAAGAGATGCTCCACTGGGCAGATGAACATGGC
 TGGACCGTAATGGGAATGCGACTTCTCTACGAGCTGACCCGTTACTTGTACCG
 ATCGTGGTGATTGATGAAACTGCTGCTGTGCGCTTTAACCTCTCTTTAGGCATT
 TAGCACCACTAACTACTTTGACGACGACAGCCGAAATTTGGAGAGAAATCCGTAA
 GGTTCGAAGCGGGCAACAAGCCGAAAGAAGTGTACAGCGAAGAGGCAGTCAAC

CCAAAGCTTCGCCCGTTTGTTCGGCTTTCTTGACATGTCGCTTCTCCGTCAGTTG
 GGGGAAACTCAGCAAGCGCACTTACAGGCGATTAAAGAGCTGATAGCGCGTGAC
 CCCCTTTGAGTCGTTTCGGGTGAATGTCGGCTAATTTCTCGACTATCGCGCACTG
 AAAAAACCACCCAAGCGTGGTGTGGAGTATTGCCAACGAACCGGATACCCGT
 TTTTTGGTGGGTTTCGCACCCTACACCTCATAACGGTTGCTTGGCCTATGGGCA
 CCGCAAGGTGCACGGGAATATTTTCGGCCCACTGGCGGAAGCAACGCGTAAACTC
 GCGGTTCCACGTGCCCTTATAAAGCGCGGTGACCGCCTTGGTTGCGCATTTGAG
 GACCCGACCGCTCCGATCACCTGGCTCAATGTAATGTTCTGCGACGCTCACACC
 CTGGGCTGCGCAGGCTAGTGGACGCGAGTTACATTACAAGACGCTGCGAGTGTGG
 GATACCATCAGCGATCTCTTTGATGTGCTGTGCCTGAACCGTTATTACGGATGG
 CTATGGTAGTCGCTAGAGAAAACACACGACACGGACTTGGCAATAATGCCTACC
 TATGTCCAAAGCGGCGATTTGGAAAACGGCAGAGAAGGTAAGTACTGGAAAAAGAACTT
 ATACAGGTTTCGCCCGCTAAACCTTTGCCGTCCTCTCCATGACCTTTTTCTTGAA
 CTGGCCTGGCAGGAGAAAACGATCAGCCGATTATCATCACCGAATACGGCGTG
 GACCGGACCGTCCTCTTTGACGCTAGTCGGCTAATAGTAGTGGCTTATGCCGCAC
 GATACGTTAGCCGGCTGCACCTCAATGTACACCGACATGTGGAGTGAAGAGTAT
 CTATGCAATCGGCCCGACGCTGAGTTACATGTGGCTGTACACCTCACTTCTCATA
 CAGTGTGCATGGCTGGATATGTATCACCGCGTCITTTGATCGCGTCAGCGCCGTC
 GTCACACGTACCGACCTATACATAGTGGCGCAGAAACTAGCCGAGTCCGGGAG
 GTCGCTGAACAGCTATGGAATTTTCGCCGATTTTGGCACCTCGCAAGGCATATTG
 CAGCCACTTTGTCCATACCTTAAAGCGGCTAAAACGCTGGAGCGTTCCGTATAAC
 CGCGTTGGCGGTAACAAGAAAAGGGATCTTCACTCGCGACCGCAAACCGAAGTCC
 GCGCAACCGCCATTGTTCTTTCCCTAGAAGTGAGCGCTGGCGTTTGGCTTCAGC
 GCGGCTTTTCTGCTGCAAAAACGCTGGACTGGCATGAACTTCCGTGAAAAACCG
 CGCCGAAAAGACGACGTTTTTGGCACCTGACCGTACTTGAAGCCACTTTTTTGGC
 CAGCAGGGAGGCAAACAA
 GTCGTCCCTCCGTTTGT

[표 9]

융합 단백질 PB1의 아미노산 서열

MetLeuArg

ProValGluThrProThrArgGluIleLysLysLeuAspGlyLeuTrpAlaPhe
 SerLeuAspArgGluArgValAlaAspLeuAsnGlnSerValGluIleAsnCys
 ThrArgProAsnAsnAsnThrArgLysSerIleArgIleGlnArgGlyProGly
 ArgAlaPheValThrIleGlyLysIleGlyAsnMetArgGlnAlaHisCysAsn
 IleSerArgAlaLysTrpAsnAsnThrLeuLysGlnIleAspSerLysLeuArg
 GluGlnPheGlyAsnAsnLysThrIleIlePheLysGlnSerSerGlyGlyAsp
 ProGluIleValThrHisSerPheAsnCysGlyGlyGluPhePheTyrCysAsn
 SerThrGlnLeuPheAsnSerThrTrpPheAsnSerThrTrpSerThrLysGly
 SerAsnAsnThrGluGlySerAspThrIleThrLeuProCysArgIleLysGln
 IleIleAsnMetTrpGlnGluValGlyLysAlaMetTyrAlaProProIleSer
 GlyGlnIleArgCysSerSerAsnIleThrGlyLeuLeuLeuThrArgAspGly
 GlyAsnSerAsnAsnGluSerGluIleArgArgGlnAlaSerArgGluLeuGlu
 PheLeuLysThrLysGlyProArgAspThrProIlePheIleGly

[표 9A]

융합 단백질 PB1을 암호화 하는 뉴클레오타이드 서열

ATGTTACGTCCTGTAGAAACCCCAACCCCGTGAAATCAAAAAA/CTCGACGGCCTG
TACAATGCAGGACATCTTTGGGGTTGGGCACTTTAGTTTTTTGAGCTGCCGGAC
TGGGCATTCACTCTGGATCGCGAACGCGTGGCCGATCTGAACCAATCTGTAGAA
ACCCGTAAGTCAGACCTAGCGCTTGCGCACCGGCTAGACTTGGTTAGACATCTT
ATTAATTGTACAAGACCCAACAACAATACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGA
TAATTAACATGTTCTGGGGTGTGTATGTTCTTTTTTCATAGGCATAGGTCTCT
GGACCAGGGAGAGCATTGTGTTACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCA
CCTAATCCCTCTCGTAAACAATGTTATCCTTTTTTATCCTTTATACTCTGTTTCGT
CATTCTAACATTAGTAGAGCAAAATGGAATAACACTTTAAAACAGATAGATAGC
GTAACATTGTAATCATCTCGTTTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCG
AAATTAAGAGAACAATTTGGAATAATAAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCCTCA
TTTAATTCCTTGTAAACCTTTATTTATTTTGTATTAGAAATTCGTCAGGAGT
GGAGGGGACCCAGAAATTGTAACGCACAGTTTTAATTGTGGAGGGGAATTTTTT
CCTCCCTGGGTCTTTAACATTGCGTGTCAAATTAACACCTCCCTTAAAAAG
TACTGTAATTCAACACAACGTGTTAATAGTACTTGGTTTTAATAGTACTTGGACT
ATGACATTAAGTTGTGTTGACAAATTATCATGAACCAAATATCATGAACCTCA
ACTAAAGGGTCAAATAACACTGAAGGAAGTGACACAATCACCCCTCCCATGCAGA
TGATTTCCAGTTTATTGTGACTTCCTTCACGTGTGTTAGTGGGAGGGTACGTCT
ATAAAACAATTATAAACATGTGGCAGGAAGTAGGAAAAGCAATGTATGCCCT
TATTTGTTTAAATATTTGTACACCGTCCCTTCATCCTTTTCGTTACATACGGGGA
CCCATCAGTGGACAAATTAGATGTTTCATCAAATATTACAGGGCTGCTATTAACA
GGGTAGTCACCTGTTTAACTACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACGATAATTGT
AGAGATGGTGGTAATAGCAACAATGAGTCCGAGATCCGTGACAAGCTTCCCGG
TCTCTACCACCATTATCGTTGTTACTCAGGCTCTAGGCAGCTGTTCGAAGGGCC
GAGCTCGAATTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACTCCTATTTTTATAGGT
CTCGAGCTTAAGAACCTTCGCTTCCCGGAGCACTATGCGGATAAAAAATATCCA

[표 10]

융합 단백질 590의 아미노산 서열

MetLeuArgProValGluThr
ProThrArgGluIleLysLysLeuAspGlyLeuTrpAlaPheSerLeuAspArg
GluArgValAlaAspLeuAsnGlnSerValGluIleAsnCysThrArgProAsn
AsnAsnThrArgLysSerIleArgIleGlnArgGlyProGlyArgAlaPheVal
ThrIleGlyLysIleGlyAsnMetArgGlnAlaHisCysAsnIleSerArgAla
LysTrpAsnAsnThrLeuLysGlnIleAspSerLysLeuArgGluGlnPheGly
AsnAsnLysThrIleIlePheLysGlnSerSerGlyGlyAspProGluIleVal
ThrHisSerPheAsnCysGlyGlyGluPhePheTyrCysAsnSerThrGlnLeu
PheAsnSerThrTrpPheAsnSerThrTrpSerThrLysGlySerAsnAsnThr
GluGlySerAspThrIleThrLeuProCysArgIleLysGlnIleIleAsnMet
TrpGlnGluValGlyLysAlaMetTyrAlaProProlleSerGlyGlnIleArg
CysSerSerAsnIleThrGlyLeuLeuLeuThrArgAspGlyGlyAsnSerAsn
AsnGluSerGluIlePheArgProGlyGlyGlyAspMetArgAspAsnTrpArg

SerGluLeuTyrLysTyrLysValValLysIleGluProLeuGlyValAlaPro
 ThrLysAlaLysArgArgValValGlnArgGluLysArgAlaValGlyIleGly
 AlaLeuPheLeuGlyPheLeuGlyAlaAlaGlySerThrMetGlyAlaAlaSer
 MetThrLeuThrValGlnAlaArgGlnLeuLeuSerGlyIleValGlnGlnGln
 AsnAsnLeuLeuArgAlaIleGluAlaGlnGlnHisLeuLeuGlnLeuThrVal
 TrpGlyIleLysGlnLeuGlnAlaArgIleLeuAlaValGluArgTyrLeuLys
 AspGlnGlnLeuLeuGlyIleTrpGlyCysSerGlyLysLeuIleCysThrThr
 AlaValProTrpAsnAlaSerTrpSerAsnLysSerLeuGluGlnIleTrpAsn
 AsnMetThrTrpMetGluTrpAspArgGluIleAsnAsnTyrThrSerPhePro
 IleHisArgSerValMetLeuTyrThrThrProAsnThrTrpValAspAspIle
 ThrValValThrHisValAlaGlnAspCysAsnHisAlaSerValAspTrpGln
 ValValAlaAsnGlyAspValSerValGluLeuArgAspAlaAspGlnGlnVal
 ValAlaThrGlyGlnGlyThrSerGlyThrLeuGlnValValAsnProHisLeu
 TrpGlnProGlyGluGlyTyrLeuTyrGluLeuCysValThrAlaLysSerGln
 ThrGluCysAspIleTyrProLeuArgValGlyIleArgSerValAlaValLys
 GlyGluGlnPheLeuIleAsnHisLysProPheTyrPheThrGlyPheGlyArg
 HisGluAspAlaAspLeuArgGluLysGlyPheAspAsnValLeuMetValHis
 AspHisAlaLeuMetAspTrpIleGlyAlaAsnSerTyrArgThrSerHisTyr
 ProTyrAlaGluGluMetLeuAspTrpAlaAspGluHisGlyIleValValIle
 AspGluThrAlaAlaValGlyPheAsnLeuSerLeuGlyIleGlyPheGluAla
 GlyAsnLysProLysGluLeuTyrSerGluGluAlaValAsnGlyGluThrGln
 GlnAlaHisLeuGlnAlaIleLysGluLeuIleAlaArgAspLysAsnHisPro
 SerValValMetTrpSerIleAlaAsnGluProAspThrArgProGlnGlyAla
 ArgGluTyrPheAlaProLeuAlaGluAlaThrArgLysLeuAspProThrArg
 ProIleThrCysValAsnValMetPheCysAspAlaHisThrAspThrIleSer
 AspLeuPheAspValLeuCysLeuAsnArgTyrTyrGlyTrpTyrValGlnSer
 GlyAspLeuGluThrAlaGluLysValLeuGluLysGluLeuLeuAlaTrpGln
 GluLysLeuHisGlnProIleIleIleThrGluTyrGlyValAspThrLeuAla
 GlyLeuHisSerMetTyrThrAspMetTrpSerGluGluTyrGlnCysAlaTrp
 LeuAspMetTyrHisArgValPheAspArgValSerAlaValValGlyGluGln
 ValTrpAsnPheAlaAspPheAlaThrSerGlnGlyIleLeuArgValGlyGly
 AsnLysLysGlyIlePheThrArgAspArgLysProLysSerAlaAlaPheLeu
 LeuGlnLysArgTrpThrGlyMetAsnPheGlyGluLysProGlnGlnGlyGly
 LysGln

[丑 10A]

융합 단백질 590을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열

ATGTTACGTCCTGTAGAAACC
 TACAATGCAGGACATCTTTGG
 CCAACCCGTTGAAATCAAAAAAAGCTCGACGGCCTGTGGGCATTTCAGTCTGGATCGG
 GGTGGGCACTTTAGTTTTTTTGAGATGCCGGACACCCGTAAGTCAGACCTAGCG
 GAACGGCTGGCCGATCTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAAC
 CTTGCGCACCGGCTAGACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGTTG
 AACAAATACAAGAAAAAGTATCCGTAATCCAGAGAGGACCAGGGAGAGCATTGT
 TTGTTATGTTCTTTTTTCATAGGCATAGGTCTCTCCTAATCCCTCTCGTAAACAA
 ACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGAGCA
 TGTATCCTTTTTTATCCTTTATACTCTGTTCCGTGTAACATTGTAATCATCTCGT
 AAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAATTTGGA
 TTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCGTTTAATTCTCTTGTAAACCT
 AATAATAAAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCCTCAGGAGGGGACCCAGAAATTGTA
 TTATTATTTTGTATTAGAAAATTCGTACAGGAGTCCTCCCCTGGGTCTTTAACAT
 AGCCACAGTTTTTAATTGTGGAGGGCAATTTTTTCTACTGTAATTCAACACAACCTG
 TCGCTGTCAAAATTAACAACTCCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTGAC
 TTTAATAGTACTTGGTTTTAATAGTACTTGGAGTACTAAAAGGTCAAAATAACACT
 AAATATCATGAACCAAAATATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTATTGTGA
 GAAGGAAGTGACACAATCACCCCTCCCATGCAGAATAAAACAAATTAATAACATG
 CTTCCTTCACTGTGTAGTGGGAGGGTACGTCTTATTTTTGTTAATATTTGTAC
 TGGCAGGAAGTAGGAAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAAATTAGA
 ACCGTCTTCACTCTTTTTCCGTTACATACGGGGAGGGTAGTCACCTGTTTAACT
 TGTTCATCAATATTAACAGGGCTGCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
 ACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACGATAATTGTTCTCTACCACCATTATCGTTG
 AATGAGTCCGAGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGA
 TTACTCAGGCTCTAGAAGTCTGGACCTCCTCCTATACTCCTGTAACTCT
 AGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACATTAGGAGTAGCACCC
 TCACTTAATATATTTATATTTTATCATATTTTTAACTTGGTAATCCTCATCGTGG
 ACCAAGGCAAGAGAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGA
 TCGTTCCGTTTTCTCTCTCACCACGTCCTCTTTTTTTCTCGTCACCCCTTATCCT
 CCTTTGTTCCCTTGGTTCTTGGGAGCAGCAGCAAGCACTATGGGCGCAGCGTCA
 CGAAACAAGGAACCGCAAGAACCCTCGTGGTCCCTCGTGATACCCGCGTCCGAGT
 ATGACGCTGACCGCTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAC
 TACTGCGACTGCCATGTCCGGTCTGTTAATAACAGACCATAATCACGTCGTCGTC
 AACAAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTC
 TTGTTAAACGACTCCCGATAACTCCCGCTTGTCTGATAGACAACGTTGAGTGTGAG
 TGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAG
 ACCCCGTAGTTCTGTCGAGGTCCTGTTCTTAGGACCGACACCTTTCTATGGATTT
 GATCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTCATTTGCACCACT
 CTAGTTGTCGAGGACCCCTAAACCCCAACGAGACCTTTTGGAGTAAACGTGGTGA
 CGTGTGCCCTTGGAAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAAT
 CGACACGGAAACCTTACGATCAACCTCATTATTTAGAGACCTTGTCTAAACCTTA
 AACATGACCTGGATGGAGTGGGACAGACAAATTAACAATTACACAAGCTTCCCG
 TTGTACTCGACCTACCTCACCCCTCTCTCTTTAATTTCTAATGTGTTCCGAAGCGC
 ATCCATCGCAGCGTAATGCTCTACACCACGCCGAACACCTGGGTGGACGATATC
 TAGGTAGCCTCCGATTACGAGATCTGCTGCGGCTTGTGGACCCACCTGCTATAG
 ACCGTGGTGCAGCATGTCCGCGCAAGACTGTAACACCGGCTCTGTTGACCGGCAG
 TGGCACCACTGCCGTACAGCGCGTTCTGACATTGGTGGCAGACAACTCACCGTC

GTGGTGGCCAAATGGTGTATGTCAGCGTTGAACTGCGGTGATGCCGATCAACAGGTG
 CACCACCGGTTACCACTACAGTCGCAACTTGACGCCACTACGCCTAGTTGTCCAC
 GTTGAACCTGGACAAGGCACTAGCGGGACTTTTGCAAGTGGTGAATCCGCACCTC
 CAACGTTGACCTGTTCCGTGATCGCCCTGAAACGTTTACCACCTTAGGGCGTGGAG
 TGGCAACCGGGTGAAGGTTATCTCTATGAACTGTGCGTCACAGCCAAAAGCCAG
 ACCGTTGGCCCACTTCCAATAGAGATACTTGACACGCAGTGTCCGTTTTTCGGTC
 ACAGAGTGTGATATCTACCCGCTTCGCGTCGGCATCCGGTCAGTGGCAGTGAAG
 TGTCTCACACTATAGATGGGCGAAGCGCAGCCGTAGGCCAGTCAACCGTCACTTC
 GGGCAACAGTTCCTGATTAACCACAAAACCGTTCTACTTTACTGGCTTTGGTCCGT
 CCGCTTGTCAAGGACTAATTGGTGTGGGCAAGATGAAATGACCGAAAACCAGCA
 CATGAAGATGCCGACTTGGCGTGGCAAAGGATTCCGATAACGTGCTGATGGTGCAC
 GACCTTCTACGCTGAAACGCACCGTTTCCCTAAGCTATTGCACGACTACCACGTG
 GACCACGCATTAATGGACTGGATTGGGGCCAACTCCTACCGTACCTCGCATTAC
 CTGGTGGCTAATTACCTGACCTAACCCCGGTTGAGGATGGCATGGAGCCATAATC
 CCTTACGCTGAACAGATGCTCCACTGGGCAGATGAACATGGCATCCGTGGTGTATT
 GAAATGGCGCTTCTACGACCGTACCCGCTTACTTTGTACCGTAGCACCACTAA
 GATGAAACTGCTGCTGTGCGGCTTTAACCTCTCTTTAGGCATTGGTTTTCCAAGCG
 CTACTTTGACGAGACAGCGGAAATGGAGAGAAATCCGTAACCAAAGCTTCGC
 GGAACAAGCCGAAAGAAGTGTACAGCGAAGGAGGCACTCAACGGGGAAACTCAG
 CCGTGTTCAGCCCTTCTTTCGCTTCTCCGTCAGTTGCCCTTTGAGTC
 CAAGCGCACTTACAGGCGATTAAGAGCTGATAGCCGCTGACAAAAACCACCCA
 GTTCGGGTGAATGTCCGCTAATTTCTCCACTATCGCGCACTGTTTTTTGGTGGCT
 AGCGTGGTGTATGTGGAGTATTGCCAACGAACCGGATACCCGTCGGCAAGGTGCA
 TCGCACCACTACACCTCATAACGGTTGCTTGGCCATAGGGCAGGCGTTCACGT
 CGGGAATATTTTCGCGCCACTGGCGGAAGCAACCGCTAAACTCGACCCGACCGCT
 GCCCTTATAAAGCGCGGTGACCGCCTTCCGTTGGCGATTTGAGCTGGGCTGGCGA
 CCGATCACCTGCGTCAATGTAATGTTCTGCGACGCTCACACCGATACCATCAGC
 GCCTACTGGACCCAGTTACATTACAAGACCCTCCGACTGTGGCTATGGTAGTCC
 GATCTCTTTGATGTGCTGTGCCCTGAACCGTTATTACGGATGGTATGTCCAAAGC
 CTAGAGAAACTACACGACACGGACTTGGCAATAATCCCTACCATACAGGTTTTCG
 GCGGATTTGGAACCGGCAGAGAAAGTACTGGAAAAAGAAGTTCTGGCCTGGCAG
 CCGCTAAACCTTTGCCGCTCTCTTCCATGACCTTTTTCTTGAAGACCGGACCGTC
 GAGAACTGCATCAGCCGATTATCATCACCGAATACGGCGTGGATACGTTAGCC
 CTCTTTGACGTAGTCCGCTAATAGTAGTGCCTTATGCCGCACCTATGCAATCCG
 GGGCTGCACTCAATGTACACCGACATGTGGAGTGAAGAGTATCAGTGTGCATGG
 CCGGACCTGACTTACATGTGGCTGTACACCTCACTTCTCATAGTCAACGTTACC
 CTGCATATGATCACCCGCTCTTTGATCCGCTCAGCCCGCTCGTCCGTGAACAG
 GACCTATACATAGTGGCCGAGAAACTAGCCGAGTCCGGGCAGCAGCCACTTCTC
 GTATGGAAATTTCCGCGATTTTGGGACCTCGCAAGGCATATTGCCGCTTGGCGGT
 CATACCTTAAAGCGGCTAAAACGCTGGAGCGTTCCGTATAACCGCGCAACCGCCA
 AACAAAGAAAGGGATCTTCACTCCCGACCGCAAACCGAAGTCCGGCGCTTTTCTG
 TTGTTCTTTCCCTAGAAGTGAGCGCTGGCGTTTGGCTTCAGCCCGCGAAAAGAC
 CTGCAAAAACCGCTGGACTGGCATGAACTTCCGTGAAAAACCGCAGCAGGGAGGC
 GATGTTTTTGGGACCTGACCGTACTTGAAGCCACTTTTTTGGCGTCCGTCCCTCCG
 AAACAA
 TTTGTT

[표 11]

융합 단백질 KH1의 아미노산 서열

MetLeuArg

ProValGluThrProThrArgGluIleLysLysLeuAspGlyLeuTrpAlaPhe
 SerLeuAspArgGluArgGluPheProValTrpLysGluAlaThrThrThrLeu
 PheCysAlaSerAspAlaLysAlaTyrAspThrGluValHisAsnValTrpAla
 ThrHisAlaCysValProThrAspProAsnProGlnGluValValLeuValAsn
 ValThrGluAsnPheAsnMetTrpLysAsnAspMetValGluGlnMetHisGlu
 AspIleIleSerLeuTrpAspGlnSerLeuLysProCysValLysLeuThrPro
 LeuCysValSerLeuLysCysThrAspLeuLysAsnAspThrAsnThrAsnSer
 SerSerGlyArgMetIleMetGluLysGlyGluIleLysAsnCysSerPheAsn
 IleSerThrSerIleArgGlyLysValGlnLysGluTyrAlaPhePheTyrLys
 LeuAspIleIleProIleAspAsnAspThrThrSerTyrThrLeuThrSerCys
 AsnThrSerValIleThrGlnAlaCysProLysValSerPheGluProIlePro
 IleHisTyrCysAlaProAlaGlyPheAlaIleLeuLysCysAsnAsnLysThr
 PheAsnGlyThrGlyProCysThrAsnValSerThrValGlnCysThrHisGly
 IleArgProValValSerThrGlnLeuLeuLeuAsnGlySerLeuAlaGluGlu
 GluValValIleArgSerAlaAsnPheThrAspAsnAlaLysThrIleIleVal
 GlnLeuAsnGlnSerValGluIleAsnCysThrArgProAsnAsnAsnThrArg
 LysSerIleArgIleGlnArgGlyProGlyArgAlaPheValThrIleGlyLys
 IleGlyAsnMetArgGlnAlaHisCysAsnIleSerArgAlaLysTrpAsnAsn
 ThrLeuLysGlnIleAspSerLysLeuArgGluGlnPheGlyAsnAsnLysThr
 IleIlePheLysGlnSerSerGlyGlyAspProGluIleValThrHisSerPhe
 AsnCysGlyGlyGluPhePheTyrCysAsnSerThrGlnLeuPheAsnSerThr
 TrpPheAsnSerThrTrpSerThrLysGlySerAsnAsnThrGluGlySerAsp
 ThrIleThrLeuProCysArgIleLysGlnIleIleAsnMetTrpGlnGluVal
 GlyLysAlaMetTyrAlaProProIleSerGlyGlnIleArgCysSerSerAsn
 IleThrGlyLeuLeuLeuThrArgAspGlyOlyAsnSerAsnAsnGluSerGlu
 IlePheArgProGlyGlyGlyAspMetArgAspAsnTrpArgSerGluLeuTyr
 LysTyrLysValValLysIleGluProLeuGlyValAlaProThrLysAlaLys
 ArgArgValValGlnArgGluLysArgAlaValClyIleGlyAlaLeuPheLeu
 GlyPheLeuGlyAlaAlaGlySerThrMetGlyAlaAlaSerMetThrLeuThr
 ValGlnAlaArgGlnLeuLeuSerGlyIleValGlnGlnGlnAsnAsnLeuLeu
 ArgAlaIleGluAlaGlnGlnHisLeuLeuGlnLeuThrValTrpGlyIleLys
 GlnLeuGlnAlaArgIleLeuAlaValGluArgTyrLeuLysAspGlnGlnLeu
 LeuGlyIleTrpGlyCysSerGlyLysLeuIleCysThrThrAlaValProTrp
 AsnAlaSerTrpSerAsnLysSerLeuGluGlnIleTrpAsnAsnMetThrTrp
 MetGluTrpAspArgGluIleAsnAsnTyrThrSerPheProGlyAlaArgIle

LeuGluAspGluArgAlaSer

[표 11A]

융합 단백질 KH1을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열

ATGTTACGT
TACAATGCA

CCTGTAGAAACCCCAACCCGTGAAATCAAAAACTCGACGGCCTGTGGGCATTG
GGACATCTTTGGGGTTGGGCACCTTAGTTTTTTGAGCTGCCGGACACCCGTAAG
AGTCTGGATCGCGAACCCGAATTCCTGTGTGGAAGGAAGCAACCACCACTCTA
TCAGACCTAGCGCTTGGCGCTTAAGGGACACACCTTCCTTCGTTGGTGGTGAGAT
TTTTGTGCATCAGATGCTAAAGCATATCATACAGAGGTACATAATGTTTGGGCC
AAAACACGTTAGTCTACGATTTTCGTATACTATGTCTCCATGTATTACAAAACCCGG
ACACATGCCTGTGTATCCACAGACCCCAACCCACAAGAAGTGTATTGGTAAAT
TGTGTACGGACACATGGGTGTCTGGGGTTGGGTGTTCTTCATCATAACCATTTA
GTCACTGAAAAATTTTAAACATGTGGAAAAATGACATGGTAGAACAGATGCATGAC
CACTGTCTTTTAAAATTGTACACCTTTTACTGTACCATCTTGTCTACGTACTC
GATATAATCACTTTATGGGATCAAAGCCTAAAGCCATGTGTAAAATTAACCCCA
CTATATTAGTCAAATACCCCTAGTTTTCGGATTTCCGGTACACATTTTAATTGGGGT
CTCTGTGTTAGTTTTAAAGTGCCTGATTTGAAGAATGATACTAATACCAATAGT
GAGACACAATCAAATTTACGTGACTAAACTTCTTACTATGATTATGGTTATCA
AGTAGCGGGAGAATGATAATGGAGAAAGGAGAGATAAAAAACTGCTCTTTCAAT
TCATCGCCCTCTTACTATTACCTCTTTCTCTCTATTTTTTGACGAGAAAAGTTA
ATCAGCACAAAGCATAAGAGGTAAGGTGCAGAAAAGAATATGCATTTTTTTATAAA
TAGTCGTGTTGTTATTCTCCATTCCACGCTCTTCTTATACGTAAAAAAATATTT
CTTGATATAATACCAATAGATAATGATACTACCAGCTATACGTTGACAAGTTGT
GAACTATATTATGGTTATCTATTACTATGATGGTCGATATGCAACTGTTCAACA
AACACCTCAGTCATTACACAGGCCTGTCCAAAGGTATCCTTTGAGCCAATCCC
TTCTCGAGTCAGTAATGTGTCCGGACAGGTTCCATAGCAAACTCGGTTAAGGG
ATACATTATTGTGCCCGGGCTGGTTTTTGGGATTTCTAAAATGTAATAATAAGACG
TATGTAATAACACGGGGCCGACCAAAAACCTAAGATTTTACATTATTATTCTGC
TTCAATGGAACAGGACCATGTACAAATGTACAGCACAGTACAATGTACACATGGA
AAGTTACCTTGTCCTGGTACATGTTTACAGTCGTGTCATGTTACATGTGTACCT
ATTAGGCCAGTAGTATCAACTCAACTGCTGTTAAATGGCAGTCTAGCACAAGAA
TAATCCGGTCATCATAGTTGAGTTGACGACAATTTACCGTCAGATCCTCTTCTT
GAGGTAGTAATTAGATCTGCCAATTTACACAGACAATGCTAAAACCATAATAGTA
CTCCATCATTAATCTAGACGGTTAAAGTGTCTGTTACGATTTTGGTATTATCAT
CAGCTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAACAATAACAAGA
GTCGACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGGTTGTTGTTATGTTCT
AAAAGTATCCGTATCCAGAGAGGACCAGGGAGAGCATTTGTTACAATAGGAAAA
TTTTTCATAGGCATAGGTCTCTCCTGGTCCCTCTCGTAAACAATGTTATCCTTTT
ATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGAGCAAAATGGAATAAC
TATCCTTTTATACTCTGTTTCGTGTAACATTGTAATCATCTCGTTTTACCTTATTG
ACTTTAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAATTTGGAAATAATAAAAACA
TGAAATTTTGTCTATCTATCGTTTAAATCTCTTGTAAACCTTTATTATTTTGT
ATAATCTTTAAGCAGTCTCAGGAGGGGACCCAGAAAATTGTAACGCCACAGTTTT
TATTAGAAATTCGTACAGGATCCTCCCTGGGTCTTTAACATTGCGTGTCAAAA

AATTGTGGAGGGGAATTTTCTACTGTAATTC AACACAACCTGTTTAATAGTACT
 TTAACACCTCCCCCTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGACAAATTATCATGA
 TGGTTTAAATAGTACTTGGAGTACTAAAGCGTCAAATAACACTGAAGGAAGTGAC
 ACCAAATTATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTATTGTGACTTCCTTCACTG
 ACAATCACCCCTCCCATGCAGAATAAAACAAATTATAAACATGTGGCAGGAACATA
 TGTTAGTGGGAGGGTACGTCTTATTTTGTTTAATATTTGTACACCGTCCCTCAT
 GGAAAACGAATGTATCCCCCTCCCATCAGTGGACAAATTAGATGTTTCAATCAAAT
 CCTTTTCGTTACATACGGGGAGGGTAGTCACCTGTTAATCTACAAGTAGTTTA
 ATTACAGGGCTGCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAACAATGAGTCCGAG
 TAATGTCCCGACGATAATTGTTCTCTACCACCATTATCGTTGTTACTCAGGCTC
 ATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATAT
 TAGAAGTCTGGACCTCCTCCTCTATACTCCCTGTTAACCTCTTCACTTAATATA
 AAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAG
 TTTATATTTTATCATATTTTAACTTGGTAATCCTCATCGTGGGTGTTCCGTTTC
 AGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCCTT
 TCTTCTACCACGTCTCTTTTTTCTCGTCAACCCTTATCCTCGAAACAAGGAA
 GGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGACG
 CCCAAGAACCCTCGTCTCTCGTGATACCCGCGTGCAGTTACTGCGACTGC
 GTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCTG
 CATGTCCGGTCTGTTAATAACAGACCATATCACGTCTGCTCTTGTAAACGAC
 AGGGCTATTGAGGGCGAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAG
 TCCCGATAACTCCGCGTTGTCTGATAGACAACGTTGAGTGTGACACCCCGTAGTTC
 CAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTC
 GTCGAGGTCCGTTCTTAGGACCGACACCTTTCTATGGATTTCTAGTTGTGCGAG
 CTGGGGATTTGGGGTTGCTCTCGAAAACCTCATTTGCACCCTGCTGTGCCTTGG
 GACCCCTAAACCCCAACGAGACCTTTTGAGTAAACGTGCTGACGACACGGAACC
 AATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATAACATGACCTGG
 TTACGATCAACCTCATTATTTAGAGACCTTGTCTAAACCTTATTCTACTGGACC
 ATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTCCCGGGAGCTCGAATT
 TACCTCACCTGTCTCTTTAATTGTTAATGTGTTCCAAGGGCCCTCGAGCTTAA
 CTTGAAGACGAAAGGGCCTCG
 GAACTTCTGCTTTCCCGGAGC

(57) 청구의 범위

청구항 1

해독되는 영역이 R10으로 표기되는 HTLV-III 외막(envelope) 단백질 단편을 암호화하는 염기를 함유하는 하기의 뉴클레오타이드 서열 또는 동등한 뉴클레오타이드 서열의 전부 또는 일부를 갖는 DNA를 포함하는 재조합 DNA 전이 벡터.

ATGTTACGT

TACAATGCA

CCTGTAGAAACCCCAACCCGTGAAATCAAAAACTCGACGGCCTGTGGGCATT
 GGACATCTTTGGGGTTGGGCACCTTAGTTTTTTGAGCTGCCGGACACCCGTAAG
 AGTCTGGATCGCGAAAACCTGTGGAATTGATCAATTCCTGTGTGGAAGGAAGCA
 TCAGACCTAGCGCTTTTGACACCTTAACTAGTTAAGGGACACACCTTCCTTCGT
 ACCACCACTCTATTTTGTGCATCAGATGCTAAAGCATATGATACAGAGGTACAT
 TGGTGGTGAGATAAAACACGTAGTCTACGATTTTCGTATACTATGTCTCCATGTA

AATGTTTGGGGCCACACATGCCTGTGTACCCACAGACCCCAACCCACAAGAAGTA
 TTACAAACCCCGGTGTGTACGGACACATGGGTGTCTGGGGTTGGGTGTTCTTCAT
 GTATTGGTAAATGTGACAGAAAATTTTAAACATGTGGAAAAATGACATGGTAGAA
 CATAACCATTTACACTGTCTTTTAAAATTGTACACCTTTTACTGTACCATCTT
 CAGATGCATGAGGATATAATCAGTTTATGGGATCAAAGCCTAAAGCCATGTGTA
 GTCTACGTACTCCTATATTAGTCAAATACCCTAGTTTCGGATTTCCGGTACACAT
 AAATTAACCCGCACTCTGTGTTAGTTTAAAGTGCACTGATTTGAACAATGATACT
 TTTAATTGGGGTGAGACACAATCAAATTTACCGTACTAAACTTCTTACTATGA
 AATACCAATAGTAGTAGCGGGAGAATGATAATGGAGAAAGGAGAGATAAAAAAC
 TTATGGTTATCATCATCGCCCTTACTATTACCTCTTCCCTCTCTATTTTTTTG
 TGCTCTTTCAATATCAGCACAAAGCATAAGAGGTAAGGTGCAGAAAGAATATGCA
 ACGAGAAAAGTTATAGTCGTGTTCCGTATTCTCCATTCCACGCTCTTCTTATACGT
 TTTTTTATAAACTTGATATAATACCAATAGATAAATGATACTACCAGCTATACG
 AAAAAAATATTTGAACATATTTATGGTTATCTATTACTATGATGGTCCGATATGC
 TTGACAAGTTGTAACACCTCAGTCAATTACACAGGCCCTGTCCAAAGCTATCCTTT
 AACTGTTCAACATTTGTGGACTCAGTAATCTGTCCGGACAGGTTTCCATAGGAAA
 GAGCCAAATCCCATACATTTATTGTGCCCGGCTGGTTTTCCGATTCTAAAATGT
 CTCGGTTAAGGGTATGTAATAACACGGGGCCCGACCAAAAAGCTAACATTTTTACA
 AATAATAAGACGTTCAATGGAACAGGACCATGTACAAATCTCAGCACAGTACAA
 TTATTATTCTGCAAGTTACCTGTCTCTGGTACATGTTTACACTCGTGTCTATGTT
 TGTACACATGGAATTAGGCCAGTAGTATCAACTCAACTGCTGTTAAATGGCAGT
 ACATGTGTACCTTAATCCGGTCAATCATAGTTGAGTTGACGACAATTTACCGTCA
 CTAGCAGAAGAAGAGGTAGTAATTAGATCTGCCAATTTACACACACAATGCTAAA
 GATCGTCTTCTTCTCCATCATTAATCTAGACGGTTAAAGTGTCTGTTACGATTT
 ACCATAATAGTACAGCTGAACCAATCTGTAGAAAATTAATTTGTACAAGACCCAAC
 TGGTATTATCATGTGCGACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGGTTG
 AACAAATACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGAGGACCAGGGGAGAGCATTGTGT
 TTGTTATGTTCTTTTTTCATAGGCCATAGGTCTCTCCTAATCCCTCTCGTAAACAA
 ACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGACCA
 TGTTATCCTTTTTTATCCTTTATACTCTGTTCCGTGTAACATTTGTAATCATCTCGT
 AAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAATTTGGA
 TTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCGTTTAAATTTCTCTTGTAAACCT
 AATAATAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCTCAGGAGGGGACCCACAATTTGTA
 TTATTATTTTGTATTAGAAAATTCGTCAGGAGTCTCCCTCGGGTCTTTAACAT
 ACGCACAGTTTTTAATTGTGGAGGGGAATTTTTCTACTGTAATTC AACACAACCTG
 TGCGTGTCAAAATTAACACCTCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGAC
 TTTAATAGTACTTGGTTTAAATAGTACTTGGAGTACTAAAGGGTCAAATAACACT
 AAATTATCATGAACCAAATTATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTATTGTGA
 GAAGGAAGTGACACAATCACCTCCCATGCGAGAATAAAACAAAATTATAAACATG
 CTTCCTTCACTGTGTTAGTGGGAGGGTACGTCTTATTTTGTTTAATATTTGTAC
 TGCCAGGAAGTAGGAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAAATTAGA
 ACCGTCCTTCATCCTTTTTCGTTACATACGGGGAGGGTAGTACACTGTTTAACT
 TGTTTCATCAAATATTACAGGGCTGCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
 ACAAGTAGTTTTATAATGTCCTCCGACCAATAATTGTTCTCTACCACCATTATCGTTG
 AATGAGTCCGAGATCCATCGCAGCGTAATGCTCTACACCACGCCGAACACCTGG
 TTACTCAGGCTCTAGGTAGCGTCCGATTACGAGATGTGGTGGGCTTGTGGACC

GTGGACGATATCACCGTGGTGACGCATGTGCGCGCAAGACTGTAACCACGCGTCT
CACCTGCTATAGTGGGACCACCTGCGGTACAGCGCGTTCTGACATTGGTGCGCACA
GTTGACTGGCAGGTGGTGCCAAATGGTGATGTACAGCGTTGAACTGCGTGATGCG
CAACTGACCGTCCACCACCGGTTACCACCTACAGTCGCAACTTGACCCACTACCG
GATCAACAGGTGGTTGCAACTGGACAAGGCACTAGCGGGACTTTGCAAGTGGTG
CTAGTTGTCCACCAACGTTGACCTGTTCCGGTGATCGCCCTGAAACGTTCCACCAC
AATCCGCACCTCTGCAACCCGGTGAAGGTTATCTCTATGAACTGTGCGTCACA
TTAGGCGTGGAGACCGTTGGCCCACTTCCAATAGAGATACTTGACACGCAAGTGT
GCCAAAAGCCAGACAGACTGTGATATCTACCCGCTTCGCGTCGGCATCCGGTCA
CGGTTTTCCGGTCTGTCTCACACTATAGATGGGCGAAGCGGAGCCGTAGGCCAGT
GTGGCAGTCAAGGGCGAACAGTTCTGATTAACCACAAACCGTTCTACTTTACT
CACCGTCACTTCCCGCTTGTCAAGGACTAATTGGTGTGGCAAGATGAAATGA
GGCTTTGGTCTGTCATGAAGATGCGGACTTCCGTTGGCAAAGGATTGATAACGTG
CCGAAACCAGCAGCACTTCTACGCCTGAACGCACCGTTTCCCTAAGCTATTGCAC
CTGATGGTGCACCGACCACCGATTAATGGACTGGATTGGGGCCAACTCCTACCGT
GACTACCACGTGCTGGTGGTCAATTAAGCTGACCTAACCCCGGTTGAGGATGGCA
ACCTCGCATTACCTTACGCTGAAGAGATGCTCGACTCGGCAGATGAACATGGC
TGGAGCGTAATGGGAATCGGACTTCTCTACGAGCTGACCCGCTACTTGTACCG
ATCGTGGTGCATTGATCAAACTGCTGCTGTGGCTTTAACCTCTCTTTAGGCATT
TAGCACCACTAACTACTTTGACGACGACAGCCGAAATGGAGAGAAATCCGTAA
CGTTTTCAAGCGGGCAACAAGCCGAAAGAACTGTACAGCGAAGAGGCGAGTCAAC
CCAAAGCTTCGCCCGTTGTTCCGGCTTTCTTGACATGTGCGCTCTCCGTCAGTTG
GGGAAACTCAGCAAGCGCACTTACAGGCGATTAAAGAGCTGATAGCGCGTGAC
CCCTTTGAGTCTGTTCCGCGTGAATGTCCGCTAATTTCTCGACTATCGCGCACTG
AAAAACCACCCAAGCGTGGTGTGATGTGGAGTATTGCCAACGAACCGGATACCGGT
TTTTGGTGGGTTCCGACCCACTACACCTCATAACCGGTTGGCCTATGGGCA
CCGCAAGGTGCACGGGAATATTTCCGCGCCACTGGCGGAAGCAACCGTAAACTC
GGCGTCCACGTGCCCTTATAAAGCGCGGTGACCCGCTTCCGTTGCGCATTTGAG
GACCCGACGCGTCCGATCACCTGCGTCAATGTAATGTTCTGCCACGCTCACACC
CTGGGCTGCGCAGGCTAGTGCACGCAAGTTACATTACAAGACCGCTGCGAGTGTGG
GATACCATCAGCGATCTCTTTGATGCTGCTGTGCCTGAACCGTTATTACCGATGG
CTATCGTAGTCTGCTAGAGAACTACACGACACGGACTTGGCAATAATGCCCTACC
TATGTCCAAAAGCGCGGATTTGGAACGGCAGAGAAAGGTAAGTGGAAAAAGAACTT
ATACAGGTTTTCCCGCTAAACCTTTGCCGCTCTCTTCCATGACCTTTTTCTTGAA
CTGGCCTGGCAGGAGAAACTGCATCAGCCGATTATCATCACCGAATAACGGCGTG
GACCGGACCGTCCCTCTTTGACGTAGTCCGCTAATAGTAGTGGCTTATGCCGAC
CATACGTTAGCCGGGCTGCACTCAATGTACACCGACATGTGGAGTGAAGACTAT
CTATGCAATCGGCCCGACGTTACATGTGGCTGTACACCTCACTTCTCATA
CAGTGTGCATGGCTGGATATGTATCACCGCGTCTTTGATCGGGTCAGCGCCGTC
GTCACACGTACCGACTATACATAGTGGCGCAGAAACTAGCGCAGTCCGCGCAG
GTCCGTGAACAGGTATGGAATTTCCCGGATTTTCCGACCTCGCAAGGCATATTG
CAGCCACTTGTCCATACCTTAAAGCGGCTAAAACGCTGGAGCGTTCCGTATAAC
CGCGTTGGCGGTAAACAAGAAAGGGATCTTCACTCGCGACCGCAAAACCGAAGTCC
GCGCAACCGCCATTGTTCTTTCCCTAGAAGCTGAGCGCTGGCGTTTGGCTTCAGC
GCGGCTTTTCTGCTGCAAAAACGCTGGACTGGCATGAACTTCCGTGAAAAACCG
CGCCGAAAAGACGACGTTTTTGGCACCTGACCGTACTTGAAGCCACTTTTTGGC

CAGCAGGGAGGCAAAACA
GTCCGTTCCCTCCGTTTTGT

청구항 2

해독되는 영역이 PB1으로 표기되는 HTLV-III 외막 단백질 단편을 암호화하는 염기를 함유하는 하기의 뉴클레오타이드 서열 또는 동등한 뉴클레오타이드 서열의 전부 또는 일부를 갖는 DNA를 포함하는 재조합 DNA 전이 벡터.

ATGTTACGTCCTGTAGAAAACCCCAACCCGTGAAATCAAAAACTCGACGGCCTG
TACAATGCAGGACATCTTTGGGGTTGGGCACCTTAGTTTTTTGAGCTGCCGGAC
TGGGCATTTCAGTCTGGATCGCGAACGCGTGGCCGATCTGAACCAATCTGTAGAA
ACCCGTAAGTCAGACCTAGCGCTGGCCACCGCTAGACTTGGTTAGACATCTT
ATTAATTGTACAAGACCCCAACAACAATACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGA
TAATTAACATGTTCTGGGTTGTTGTTATGTTCTTTTTTCATAGGCATAGGTCTCT
GGACCAGGGGAGAGCATTGTTACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCA
CCTAATCCCTCTCGTAAACAATGTTATCCTTTTTATCCTTTATACTCTGTTCTG
CATTGTAACATTAGTAGAGCAAAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATAGC
GTAACATTGTAATCATCTCGTTTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCG
AAATTAAGAGAACAATTTGGAAATAATAAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCCTCA
TTAATTTCTCTTGTTAAACCTTTATTATTTTTGTTATTAGAAATTCGTCAGGAGT
GGAGGGGACCCAGAAATTGTAACGCACAGTTTTAATTGTGGAGGGGAATTTTTTC
CCTCCCTGGGTCTTTAACATTGCGTGTCAAATTAACACCTCCCTTAAAAAG
TACTGTAATTC AACACAACCTGTTAATAGTACTTGGTTAATAGTACTTGGACT
ATGACATTAAGTTGTGTTGACAAAATTATCATGAACCAAAATTATCATGAACCTCA
ACTAAAGGGTCAAATAACACTGAAGGAAGTGACACAATCACCCCTCCCATGCAGA
TGATTTCCAGTTTATTGTGACTTCCTTCACTGTGTTAGTGGGAGGGTACGTCT
ATAAAACAATTATAAACATGTGGCAGGAAGTAGGAAAAGCAATGTATGCCCTT
TATTTTTGTTTAAATTTGTACACCGTCTTCATCCTTTTCGTTACATACGGGGA
CCCATCAGTGGACAAATTAGATGTTTCATCAAATATTACAGGGCTGCTATTAACA
GGGTAGTCACCTGTTAATCTACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACGATAATTGT
AGAGATGGTGGTAATAGCAACAATGAGTCCGAGATCCGTCGACAAGCTTCCCGG
TCTCTACCACCATTATCGTTGTTACTCAGGCTCTAGGCAGCTGTTTGAAGGGCC
GAGCTCGAATTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACTCCTATTTTTTATAGGT
CTCGAGCTTAAGAACTTCTGCTTCCCGGAGCACTATGCGGATAAAAAATATCCA

청구항 3

해독되는 영역이 590으로 표기되는 HTLV-III 외막 단백질 단편을 암호화하는 염기를 함유하는 하기의 뉴클레오타이드 서열 또는 동등한 뉴클레오타이드 서열의 전부 또는 일부를 갖는 DNA를 포함하는 재조합 DNA 전이 벡터.

ATGTTACGTCCTGTAGAAAACC
TACAATGCAGGACATCTTTGG

CCAACCCGTGAAATCAAAAAACTCGACGGCCTGTGGGCATTTCAGTCTGGATCGC
GGTTGGGCACCTTAGTTTTTTGAGATGCCGGACACCCGTAAGTCAGACCTAGCG
GAACGCGTGGCCGATCTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAC
CTTGGCCACCGCTAGACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGTTG
AACAAACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGAGGACCAGGGAGAGCATTGTT
TTGTTATGTTCTTTTTTCATAGGCATAGGTCTCTCCTAATCCCTCTCGTAAACAA
ACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGAGCA
TGTTATCCTTTTTATCCTTTATACTCTGTTCTGTTAACATTGTAATCATCTCGT

AAATCGAATAACACTTTTAAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAATTTGGA
 TTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCGTTTAAATTCITGTTAAACCT
 AATAATAAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCCTCAGGAGGGGACCCAGAAATTTGTA
 TTATTATTTTGTATTAGAAATTTGGTCAGGAGTCCTCCCCCTGGGTCTTTAACAT
 ACGCACAGTTTTAATTGTGAGGGGAATTTTTCTACTGTAAATTC AACACAACCTG
 TCCGTGTCAAAAATTAACACCTCCCCCTTAAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGAC
 TTTAATAGTACTTGGTTTAATAGTACTTTGGAAGTACTAAAGGGTCAAATAACACT
 AAATTATCATGAACCAAATTTATCATGAACCTCATGATTTCCACGTTTATTGTGA
 GAAGGAAGTGACACAATCACCCCTCCCATGCAGAATAAAAACAAATTAATAACATG
 CTTCCTTCACTGTGTTAGTGGGAGGGGTACGTCTTATTTTGTAAATATTTGTAC
 TGGCAGGAAGTAGGAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAATAATAGA
 ACCGTCTTTCATCCTTTTTCGTTACATACGGGGAGGGTACTCACCTGTTTAATCT
 TGTTTCATCAAATATTACAGGGCTGCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
 ACAAGTAGTTTATAAATGTCCCGACGATAAATTGTTCTCTACCACCATTATCGTTG
 AATGAGTCCGAGATCTTTCAGACCTGGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTTGGAGA
 TTACTCAGGCTCTAGAAGTCTGGACCTCCTCCTCTATACTCCCTGTTAACCTCT
 AGTGAATTATATAAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCC
 TCACTTAATATATTTATATTTTCATCATTTTTTAACTTGGTAATCCTCATCGTGGG
 ACCAAGGC AAAAGAGAAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGA
 TGGTTCCGTTTCTCTCTCACCCAGTCTCTCTTTTTTTCTCGTCAACCTTATCCT
 CCTTTGTTCTTGGGTTCTTGGGAOCAGCAGGAAGCACTATGGGGCGCAGCGTCA
 CGAAAACAAGGAACCCAAGAACCCTCGTCTCGTCTTTCGTGATACCCGCGTCCGAGT
 ATGACGGTGCACCTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGCTATAGTGCAGCAGCAG
 TACTCCGACTGCCATGTCCGGTCTGTTAATAACAGACCATATCACGTCGTCTGTC
 AACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGCGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTC
 TTGTTAAACCACTCCCGATAAAGTCCGCGTTGTCTGATAGACAACGTTGAGTGTCA
 TGGGGCATCAAGCAGTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGCAAAAGATACCTAAAG
 ACCCCGTAGTTCGTEGAGGGTCCGTTCTTAGGACCCGACACCTTTCTATGGATTTC
 GATCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTGTCACCCT
 CTAGTTGTCCGAGGACCCCTAAACCCCAACGAGACCTTTTGGAGTAAACGTGGTGA
 GCTGTGCCCTTGGAAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAAT
 CGACACCGAACCTTACGATCAACCTCATTATTTAGAGACCTTGTCTAAACCTTA
 AACATGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAAATTAACAATTACACAAGCTTCCCG
 TTGTACTGGACCTACCTCACCCGTGTCTCTTTAATTGTTAATGTGTTTGAAGGGC
 ATCCATCGGAGCGTAATGCTCTACACCACGCGGAACACCTGGGTGGACGATATC
 TAGGTAGCGTGGCATTACGAGATGTGGTGGGGCTTGTGACCCACCTTGTATAG
 ACCGTGGTGCAGCATCTCGCGCAAGACTGTAACCACGCGCTCTGTTGACTGGCA
 TGGCACCACTGCGTACAGCGCGTTCTGACATTGGTGGCGCAGACAACCTGACCGTC
 GTGGTGGCCAAATGCTATGTCAGCCCTTCAACTGCGGTGATGGGGATCAACAGGTG
 CACCACCGGTTACCACTACAGTCCCAACTTGACGCACTACCGCTAGTTGTCCAC
 GTTGCAACTGGACAAGGCACCTAGCGGGACTTTTGCAAGTGGTGAATCCGCACCTC
 CAACGTTGACCTGTTCCGTGATCCCGCTGAAACGTTCAACACTTAGGCGTGGAG
 TGGCAACCGGGTGAAGGTTATCTCTATGAACTGTGCGTCAACGCCAAAAGCCAG
 ACCGTTGGCCCACTTCCAATAGAGATACTTGACACGCGAGTGTGGGTTTTCGGTC
 ACAGAGTGTGATATCTACCCGCTTCGCGTGGGCATCCGGTCAAGTGGCAGTGAAG
 TGTCTCACACTATAGATGGGCGAAGCGCAGCCGTAGGCCAGTCAACCGTCACTTC

GGCGAACAGTTCTCTGATTAACCCACAAACCGTTCTACTTTACTGGCTTTGGTTCGT
 CCGCTTGTCAAGGACTAATTGGTGTTCGCAAGATGAAATGACCGAAACCAGCA
 CATGAAGATGCGGACTTGGTGGCAAAGGATTCGATAACCGTGCTGATGGTGCAC
 GCACTTCTACGCCTGAACGCACCGTTTCCTAAGCTATTGCACGACTACCACGTG
 GACCACGCATTAATGGACTGGATTGGGGCCAACTCCTACCGTACCTCCGATTAC
 CTGGTGGTAATTAACCTGACCTAACCCCGGTTGAGGATGGCATGGAGCGTAATG
 CCTTACGCTGAAGAGATGCTCGACTGGGCAGATGAACATGGCATCGTGGTGATT
 GGAATGCGACTTCTCTACGAGCTGACCCGTTCTACTTGTACCGTAGCACCCTAA
 GATGAAACTGCTGCTGTGGGCTTTAACCTCTCTTTAGGCATTGGTTTCGAAGCG
 CTACTTTGACGACGACAGCCGAAATTTGGAGAGAAATCCGTAACCAAAGCTTCG
 GGCAACAAGCCGAAAGAAGTGTACAGCGAAGAGGCAGTCAACGGGGAAACTCAG
 CCGTTGTTGGGCTTTCTTGACATGTCGCTTCTCCGTCAGTTGCCCTTTGAGTC
 CAAGCGCACTTACAGGGGATTAAGAGCTGATAGCGCGTGACAAAAACCACCCA
 GTTCCGCGTGAATGTCGCGTAATTTCTCGACTATCGCGCACTGTTTTTTGGTGGGT
 AGCGTGGTGTATGCGGACTATTGCCAACGAACCGGATACCCGTCGGCAAGGTGCA
 TCGCACCACTACACCTCATAAACGGTTGCTTGGCCTATGGGCAGGCGTTCCACGT
 CGGGAATATTTCCGGCCACTGGCGGAAGCAACGCGTAAACTCGAACCACCGGT
 GCCCTTATAAAGCGCGGTGACCGCTTCGTTGGCGATTTGAGCTGGGCTGCGCA
 CCGATCACCTGCGTCAATGTAATGTTCTGCGACGCTCACACCGATACCATCAGC
 CGCTAGTGGACCGCAGTTACATTACAAGACGCTGCGAGTGTGGCTATGGTAGTCC
 GATCTCTTTGATGTGCTGTGCCTGAACCGTTATTACGGATGGTATGTCCAAAGC
 CTAGAGAAACTACACGACACGGACTTGGCAATAATGCCTACCATACAGGTTTTCG
 GCGGATTTGGAAACGGCAGAGAAAGTACTGGAAAAAGAAGTCTGGCCTGGCAG
 CCGCTAAACCTTTGGCGTCTCTTCCATGACCTTTTTCTTGAAGACCGGACCGTC
 GAGAAACTGCATCAGCCGATTATCATCACCGAATACGGCGTGGATACGTTAGCC
 CTCTTTGACGTAGTCCGCTAATAGTAGTGCCTTATGCCGCACCTATGCAATCGG
 GGGCTGCACTCAATGTACACCGCAGATGTGGAGTGAAGAGTATCAGTGTGCATGG
 CCGACGTGAGTTACATGTGGCTGTACACCTCACTTCTCATAGTACACGTAACC
 CTGGATATGTATACCGCGCTTTTGTATCGCGTCAGCCCGTCCGTCGGTGAACAG
 GACCTATACATAGTGGCGCAGAAACTAGCCGAGTCCGCGCAGCAGCCACTTGT
 GTATGGAAATTTCCCGGATTTTGGGACCTCGCAAGGCATATTGCGCGTTGGCGGT
 CATACCTTAAAGCGGCTAAACGCTGGAGCGTTCCGTATAACCGCGCAACCGCCA
 AACAAAGAAAGGGATCTTCACTCGCGACCGCAAACCGAAGTCCGCGCTTTTCTG
 TTGTTCTTTCCCTAGAAGTGAGCGCTGGCGTTTTGGCTTCAGCCGCCGAAAAGAC
 CTGCAAAAACGCTGGACTGGCATGAACCTTCGGTGAAAAACCGCAGCAGGGAGGC
 GACGTTTTTGGCAGCTGACCGTACTTGAAGCCACTTTTTGGCGTCGTCCCTCCG
 AAACAA
 TTTGTT.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 진핵 또는 원핵 숙주에 전이되어 그 내에서 복제된 DNA 전이 벡터

청구항 5

제 2 항에 있어서, 진핵 또는 원핵 숙주에 전이되어 그 내에서 복제된 DNA 전이 벡터

청구항 6

제 3 항에 있어서, 진핵 또는 원핵 숙주에 전이되어 그 내에서 복제된 DNA 전이 벡터

청구항 7

제 1 항의 전이 벡터에 의해 형질전환된 숙주.

청구항 8

제 2 항의 전이 벡터에 의해 형질전환된 숙주.

청구항 9

제 3 항의 전이 벡터에 의해 형질전환된 숙주.

청구항 10

하기의 아미노산 서열을 가지며 R10으로 표기되는 HTLV-III 외막 단백질 단편, 또는 이의 돌연변이체.

MetLeuArg

ProValGluThrProThrArgGluIleLysLysLeuAspGlyLeuTrpAlaPhe
 SerLeuAspArgGluAsnCysGlyIleAspGlnPheProValTrpLysGluAla
 ThrThrThrLeuPheCysAlaSerAspAlaLysAlaTyrAspThrGluValHis
 AsnValTrpAlaThrHisAlaCysValProThrAspProAsnProGlnGluVal
 ValLeuValAsnValThrGluAsnPheAsnMetTrpLysAsnAspMetValGlu
 GlnMetHisGluAspIleIleSerLeuTrpAspGlnSerLeuLysProCysVal
 LysLeuThrProLeuCysValSerLeuLysCysThrAspLeuLysAsnAspThr
 AsnThrAsnSerSerSerGlyArgMetIleMetGluLysGlyGluIleLysAsn
 CysSerPheAsnIleSerThrSerIleArgGlyLysValGlnLysGluTyrAla
 PhePheTyrLysLeuAspIleIleProIleAspAsnAspThrThrSerTyrThr
 LeuThrSerCysAsnThrSerValIleThrGlnAlaCysProLysValSerPhe
 GluProIleProIleHisTyrCysAlaProAlaGlyPheAlaIleLeuLysCys
 AsnAsnLysThrPheAsnGlyThrGlyProCysThrAsnValSerThrValGln
 CysThrHisGlyIleArgProValValSerThrGlnLeuLeuLeuAsnGlySer
 LeuAlaGluGluGluValValIleArgSerAlaAsnPheThrAspAsnAlaLys
 ThrIleIleValGlnLeuAsnGlnSerValGluIleAsnCysThrArgProAsn
 AsnAsnThrArgLysSerIleArgIleGlnArgGlyProGlyArgAlaPheVal
 ThrIleGlyLysIleGlyAsnMetArgGlnAlaHisCysAsnIleSerArgAla
 LysTrpAsnAsnThrLeuLysGlnIleAspSerLysLeuArgGluGlnPheGly
 AsnAsnLysThrIleIlePheLysGlnSerSerGlyGlyAspProGluIleVal
 ThrHisSerPheAsnCysGlyGlyGluPhePheTyrCysAsnSerThrGlnLeu
 PheAsnSerThrTrpPheAsnSerThrTrpSerThrLysGlySerAsnAsnThr
 GluGlySerAspThrIleThrLeuProCysArgIleLysGlnIleIleAsnMet
 TrpGlnGluValGlyLysAlaMetTyrAlaProProIleSerGlyGlnIleArg
 CysSerSerAsnIleThrGlyLeuLeuLeuThrArgAspGlyGlyAsnSerAsn
 AsnGluSerGluIleHisArgSerValMetLeuTyrThrThrProAsnThrTrp
 ValAspAspIleThrValValThrHisValAlaGlnAspCysAsnHisAlaSer
 ValAspTrpGlnValValAlaAsnGlyAspValSerValGluLeuArgAspAla
 AspGlnGlnValValAlaThrGlyGlnGlyThrSerGlyThrLeuGlnValVal
 AsnProHisLeuTrpGlnProGlyGluGlyTyrLeuTyrGluLeuCysValThr
 AlaLysSerGlnThrGluCysAspIleTyrProLeuArgValGlyIleArgSer
 ValAlaValLysGlyGluGlnPheLeuIleAsnHisLysProPheTyrPheThr
 GlyPheGlyArgHisGluAspAlaAspLeuArgGlyLysGlyPheAspAsnVal
 LeuMetValHisAspHisAlaLeuMetAspTrpIleGlyAlaAsnSerTyrArg
 ThrSerHisTyrProTyrAlaGluGluMetLeuAspTrpAlaAspGluHisGly
 IleValValIleAspGluThrAlaAlaValGlyPheAsnLeuSerLeuGlyIle

GlyPheGluAlaGlyAsnLysProLysGluLeuTyrSerGluGluAlaValAsn
 GlyGluThrGlnGlnAlaHisLeuGlnAlaIleLysGluLeuIleAlaArgAsp
 LysAsnHisProSerValValMetTrpSerIleAlaAsnGluProAspThrArg
 ProGlnGlyAlaArgGluTyrPheAlaProLeuAlaGluAlaThrArgLysLeu
 AspProThrArgProIleThrCysValAsnValMetPheCysAspAlaHisThr
 AspThrIleSerAspLeuPheAspValLeuCysLeuAsnArgTyrTyrGlyTrp
 TyrValGlnSerGlyAspLeuGluThrAlaGluLysValLeuGluLysGluLeu
 LeuAlaTrpGlnGluLysLeuHisGlnProIleIleIleThrGluTyrGlyVal
 AspThrLeuAlaGlyLeuHisSerMetTyrThrAspMetTrpSerGluGluTyr
 GlnCysAlaTrpLeuAspMetTyrHisArgValPheAspArgValSerAlaVal
 ValGlyGluGlnValTrpAsnPheAlaAspPheAlaThrSerGlnGlyIleLeu
 ArgValGlyGlyAsnLysLysGlyIlePheThrArgAspArgLysProLysSer
 AlaAlaPheLeuLeuGlnLysArgTrpThrGlyMetAsnPheGlyGluLysPro
 GlnGlnGlyGlyLysGln

청구항 11

하기의 아미노산 서열을 가지며 PB1으로 표기되는 HTLV-III 외막 단백질 단편, 또는 이의 돌연변이체.

MetLeuArg

ProValGluThrProThrArgGluIleLysLysLeuAspGlyLeuTrpAlaPhe
 SerLeuAspArgGluArgValAlaAspLeuAsnGlnSerValGluIleAsnCys
 ThrArgProAsnAsnAsnThrArgLysSerIleArgIleGlnArgGlyProGly
 ArgAlaPheValThrIleGlyLysIleGlyAsnMetArgGlnAlaHisCysAsn
 IleSerArgAlaLysTrpAsnAsnThrLeuLysGlnIleAspSerLysLeuArg
 GluGlnPheGlyAsnAsnLysThrIleIlePheLysGlnSerSerGlyGlyAsp
 ProGluIleValThrHisSerPheAsnCysGlyGlyGluPhePheTyrCysAsn
 SerThrGlnLeuPheAsnSerThrTrpPheAsnSerThrTrpSerThrLysGly
 SerAsnAsnThrGluGlySerAspThrIleThrLeuProCysArgIleLysGln
 IleIleAsnMetTrpGlnGluValGlyLysAlaMetTyrAlaProProIleSer
 GlyGlnIleArgCysSerSerAsnIleThrGlyLeuLeuLeuThrArgAspGly
 GlyAsnSerAsnAsnGluSerGluIleArgArgGlnAlaSerArgGluLeuGlu
 PheLeuLysThrLysGlyProArgAspThrProIlePheIleGly

청구항 12

하기의 아미노산 서열을 가지며 590으로 표기되는 HTLV-III 외막 단백질 단편, 또는 이의 돌연변이체.

MetLeuArgProValGluThr

ProThrArgGluIleLysLysLeuAspGlyLeuTrpAlaPheSerLeuAspArg
 GluArgValAlaAspLeuAsnGlnSerValGluIleAsnCysThrArgProAsn
 AsnAsnThrArgLysSerIleArgIleGlnArgGlyProGlyArgAlaPheVal
 ThrIleGlyLysIleGlyAsnMetArgGlnAlaHisCysAsnIleSerArgAla
 LysTrpAsnAsnThrLeuLysGlnIleAspSerLysLeuArgGluGlnPheGly

AsnAsnLysThrIleIlePheLysGlnSerSerGlyGlyAspProGluIleVal
 ThrHisSerPheAsnCysGlyGlyGluPhePheTyrCysAsnSerThrGlnLeu
 PheAsnSerThrTrpPheAsnSerThrTrpSerThrLysGlySerAsnAsnThr
 GluGlySerAspThrIleThrLeuProCysArgIleLysGlnIleIleAsnMet
 TrpGlnGluValGlyLysAlaMetTyrAlaProProIleSerGlyGlnIleArg
 CysSerSerAsnIleThrGlyLeuLeuLeuThrArgAspGlyGlyAsnSerAsn
 AsnGluSerGluIlePheArgProGlyGlyGlyAspMetArgAspAsnTrpArg
 SerGluLeuTyrLysTyrLysValValLysIleGluProLeuGlyValAlaPro
 ThrLysAlaLysArgArgValValGlnArgGluLysArgAlaValGlyIleGly
 AlaLeuPheLeuGlyPheLeuGlyAlaAlaGlySerThrMetGlyAlaAlaSer
 MetThrLeuThrValGlnAlaArgGlnLeuLeuSerGlyIleValGlnGlnGln
 AsnAsnLeuLeuArgAlaIleGluAlaGlnGlnHisLeuLeuGlnLeuThrVal
 TrpGlyIleLysGlnLeuGlnAlaArgIleLeuAlaValGluArgTyrLeuLys
 AspGlnGlnLeuLeuGlyIleTrpGlyCysSerGlyLysLeuIleCysThrThr
 AlaValProTrpAsnAlaSerTrpSerAsnLysSerLeuGluGlnIleTrpAsn
 AsnMetThrTrpMetGluTrpAspArgGluIleAsnAsnTyrThrSerPhePro
 IleHisArgSerValMetLeuTyrThrThrProAsnThrTrpValAspAspIle
 ThrValValThrHisValAlaGlnAspCysAsnHisAlaSerValAspTrpGle
 ValValAlaAsnGlyAspValSerValGluLeuArgAspAlaAspGlnGlnVal
 ValAlaThrGlyGlnGlyThrSerGlyThrLeuGlnValValAsnProHisLeu
 TrpGlnProGlyGluGlyTyrLeuTyrGluLeuCysValThrAlaLysSerGln
 ThrGluCysAspIleTyrProLeuArgValGlyIleArgSerValAlaValLys
 GlyGluGlnPheLeuIleAsnHisLysProPheTyrPheThrGlyPheGlyArg
 HisGluAspAlaAspLeuArgGluLysGlyPheAspAsnValLeuMetValHis
 AspHisAlaLeuMetAspTrpIleGlyAlaAsnSerTyrArgThrSerHisTyr
 ProTyrAlaGluGluMetLeuAspTrpAlaAspGluHisGlyIleValValIle
 AspGluThrAlaAlaValGlyPheAsnLeuSerLeuGlyIleGlyPheGluAla
 GlyAsnLysProLysGluLeuTyrSerGluGluAlaValAsnGlyGluThrGln
 GlnAlaHisLeuGlnAlaIleLysGluLeuIleAlaArgAspLysAsnHisPro
 SerValValMetTrpSerIleAlaAsnGluProAspThrArgProGlnGlyAla
 ArgGluTyrPheAlaProLeuAlaGluAlaThrArgLysLeuAspProThrArg
 ProIleThrCysValAsnValMetPheCysAspAlaHisThrAspThrIleSer
 AspLeuPheAspValLeuCysLeuAsnArgTyrTyrGlyTrpTyrValGlnSer
 GlyAspLeuGluThrAlaGluLysValLeuGluLysGluLeuLeuAlaTrpGln
 GluLysLeuHisGlnProIleIleIleThrGluTyrGlyValAspThrLeuAla
 GlyLeuHisSerMetTyrThrAspMetTrpSerGluGluTyrGlnCysAlaTrp
 LeuAspMetTyrHisArgValPheAspArgValSerAlaValValGlyGluGln
 ValTrpAsnPheAlaAspPheAlaThrSerGlnGlyIleLeuArgValGlyGly

 AsnLysLysGlyIlePheThrArgAspArgLysProLysSerAlaAlaPheLeu
 LeuGlnLysArgTrpThrGlyMetAsnPheGlyGluLysProGlnGlnGlyGly
 LysGln

청구항 13

플라스미드 pREV1, 플라스미드 pPEV1TT, 플라스미드 pREV1TT/ch1, 플라스미드 pREV2.2, 플라스미드 pR10, 플라스미드 pPB1 및 플라스미드 p590 중에서 선택되는 플라스미드.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 플라스미드 pREV2.2.

청구항 15

제 13 항에 있어서, 플라스미드 pR10.

청구항 16

제 13 항에 있어서, 플라스미드 pPB1.

청구항 17

제 13 항에 있어서, 플라스미드 p590.

청구항 18

해독되는 영역이 R10으로 표기되는 HTLV-III 외막 단백질 단편을 암호화하는 염기를 함유하는 하기

의 뉴클레오타이드 서열 또는 동등한 뉴클레오타이드 서열을 갖는 DNA.

ATGTTACGT
TACAATGCA

CCTCTAGAAACCCCAACCCGTGAAATCAAAAACTCGACGGCCTGTGGGCATTC
GGACATCTTTGGGGTTGGGGCACTTTAGTTTTTTGAGCTGCCGGACACCCGTAAG
AGTCTGGATCGCGAAAACCTGTGGAATTGATCAATTCCTGTGTGGAAGGAAGCA
TCAGACCTAGCGCTTTTGACACCTTAACTAGTTAAGGGACACACCTTCCTTCGT
ACCACCACTCTATTTTGTGCATCAGATGCTAAAGCATATGATACAGAGGTACAT
TGGTGGTGAGATAAAACACGTAAGTCTACGATTTTCGTATACTATGTCTCCATGTA
AATGTTTGGGCCACACATGCCTGTGTACCCACAGACCCCAACCCACAAGAAGTA
TTACAAACCCGGTGTGTACGGACACATGGGTGTCTGGGGTTGGGTGTTCTTCAT
GTATTGGTAAATGTGACAGAAAATTTTAAACATGTGGAAAAATGACATGGTAGAA
CATAACCATTTACACTGTCTTTTAAAATTGTACACCTTTTACTGTACCATCTT
CAGATGCATGAGGATATAATCAGTTTATGGGATCAAAGCCTAAAGCCATGTGTA
GTCTACGTA CTCTATATTAGTCAAATACCCTAGTTTCGGATTTTCGGTACACAT
AAATTAACCCCACTCTGTGTTAGTTTAAAGTGCCTGATTTGAAGAATGATACT
TTAATTGGGGTGAGACACAATCAAATTTACCGTACTAAACTTCTTACTATGA
AATACCAATAGTAGTAGCGGGAGAATGATAATGGAGAAAGGAGAGATAAAAAAC
TTATGGTTATCATCATCGCCCTCTTACTATTACCTCTTTCTCTCTATTTTTTTG
TGCTCTTTCAATATCAGCACAAAGCATAAGAGGTAAGGTGCAGAAAGAATATGCA
ACGAGAAAGTTATAGTCTGTTCGTATTCTCCATTCCACGTCTTTCTTATACGT
TTTTTTTATAAACTTGATATAATACCAATAGATAATGATACTACCAGCTATACG
AAAAAATATTTGAACTATATTATGGTTATCTATTACTATGATGGTCGATATGC
TTGACAAGTTGTAACACCTCAGTCATTACACAGGCCTGTCCAAAGGTATCCTTT
AACTGTTCAACATTGTGGAGTCAGTAATGTGTCCGGACAGGTTTCCATAGGAAA
GAGCCAATTCCCATACATTATTGTGCCCGGCTGGTTTTTGCGATTCTAAAATGT
CTCGGTTAAGGGTATGTAATAACACGGGGCCGACCAAACGCTAAGATTTTACA
AATAATAAGACGTTCAATGGAACAGGACCATGTACAAATGTCAGCACAGTACAA
TTATTATTCTGCAAGTTACCTTGTCTGGTACATGTTTACAGTCGTGTCATGTT
TGTACACATGGAATTAGCCAGTAGTATCAACTCAACTGCTGTTAAATGGCAGT
ACATGTGTACCTTAATCCGGTCATCATAGTTGAGTTGACGACAATTTACCGTCA
CTAGCAGAAGAAGAGGTTAGTAATTAGATCTGCCAATTTACAGACAATGCTAAA
GATCGTCTTCTTCTCCATCATTAACTAGACGGTTAAAGTGTCTGTTACGATTT

AGCATAATAGTACAGCTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAC
 TGGTATTATCATGTGCACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGTTG
 AACAAATACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGAGGACCAGGGAGAGCATTGT
 TTGTTATGTTCTTTTTTCATAGGCATAGGTCTCTCCTAATCCCTCTCGTAAACAA
 ACAATAGGAAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGAGCA
 TGTATCTCTTTTTATCTTTTACTCTGTTCGTGTAACATTGTAATCATCTCGT
 AAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAATTTGGA
 TTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCGTTTAAATCTCTTGTAAACCT
 AATAATAAACAAATAATCTTTAAGCAGTCTCAGGAGGGGACCCAGAAATGTA
 TTATTATTTTGTATTAGAAATTCGTGAGGAGTCTCCCTGGGTCTTTAACAT
 ACGCACAGTTTTAATTGTGGAGGGGAATTTTTCTACTGTAATTAACACAACTG
 TCCGTGTCAAAATTAACACCTCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTGAC
 TTTAATAGTACTTTGGTTAATAGTACTTGGAGTAAACCGCTCAAATAACACT
 AAATTATCATCAACCAAATTAATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTTATTGTGA
 GAAGGAAGTGACACAATCACCTCTCCCATGCAAGATAAAACAAATTAATAACATG
 CTTCCCTTCACTGTGTTAGTGGGAGGGTACGTCTTATTTTGTTTAATATTTGTAC
 TGGCAGGAAGTACGAAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAATTAGA
 ACCGTCTTTCATCTTTTCCTTACATACGGGGAGGGTAGTACCTCTTTAATCT
 TGTTTCATCAAAATTAACAGGGTCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
 ACAAGTAGTTTTATAATGTCCCGACGATAATTGTTCTCTACCACCAATTATCGTTC
 AATGAGTCCGACATCCATCGCAGCGTAATCTCTACACCACGCCGAACACCTGG
 TTACTCAGGCTCATAGGTAGCGTCCGATTACGAGATGTGGTGGCGCTTGTGGACC
 GTGGACGATATCACCGTGGTGACGCATGTGCGCAAGACTGTAACCACGCGTCT
 CACCTGCTATAGTGGCACCCTGCGTACAGCGCGTCTGACATTGGTGGCGAGA
 GTTACTGCGAGGTGGTGGCCAATGGTGTATGTCAGCGTTGAACTGCGTGTATGCC
 CAACGACCGTCCACCCGCTTACCACCTACAGTCCGCAACTTGACGCACTAGCG
 CATCAACAGGTGCTTGCACCTGGACAAGGCACTAGCGGGACTTTGCAAGTGGTG
 CTAGTTGTCACCAACGTTGACCTGTTCCGTGATGCGCCCTGAAACGTTCCACCAC
 AATCCGCACTCTGCGCAACCGGGTGAAGGTTATCTCTATGAACTGTGCGTCAACA
 TTAGGCGTGGAGACCGTTGGCCACTTCCAATAGAGATACTTGACACGCACTGT
 GCCAAAAGCCAGACAGAGTGTGATATCTACCCGCTTCCGCTGCGGCATCCGGTCA
 CGGTTTTCCGGTCTGTCTCACACTATAGATGGGGCAAGCCGACCCGTAGGCCAGT
 GTGGCAGTCAAGGGCGAACACTTCTCTGATTAACCACAAACCGTTCTACTTTACT
 CACCGTCACTTCCCGCTTGTCAAGGACTAATTGGTGTTTGGCAAGATGAAATGA
 GGCTTTGGTGTGTCATGAAGATGCGGACTTTCGTGGCAAAGGATTCGATAACGTG
 CCGAAACCAGCAGCACCTTCTACGCCCTGAACGCAACCGTTTCCCTAAGCTATTGCAC
 CTGATGGTGCACGACCGCTTAATAGGACTGGATTGGGGCAACTCCTACCGT
 GACTACACCGTCCGCTGTTGCGTAATTACCTGACCTAACCCGGTTGAGGATGGCA
 ACCTCGCATTACCTTACGCTGAACAGATGCTCGACTGGGCAGATGAACATGGC
 TGGAGCGTAATGGGAATGCGACTTCTCTACGAGCTGACCCGTCTACTTTGTACCG
 ATCGTGGTGTATGATGAACTGCTGCTGTGCGCTTTAACCTCTCTTTAGGCATT
 TAGCACCACTAACTACTTTGACGACGACAGCCGAAATGGAGAGAAATCCGTA
 GGTTTTGAAAGCGGGCAACAAGCCGAAAGAACTGTACAGCGAAAGAGGCACTCAAC
 CCAAAGCTTCCGCGGTTGTTGGGCTTTCTTTGACATCTCGCTTCTCGGTCACTTG
 GGGAAACTCAGCAAGCGCACTTACAGCCGATTAAGAGCTGATAGCGCGTGAC
 CCCCTTTGAGTGTTCGCGTGAATGTCCGCTAATTTCTCGACTATCGCGCACTG

AAAAAACCACCAAGCGTGGTGTATGTGGAGTATTGCCAACGAACCGGATACCCGT
 TTTTTGGTGGGTTCCGACCCTACACCTCATAACGGTTGCTTGGCCTATGGCCA
 CCGCAAGGTGCACGGGAATATTTCCGCCACTGGCGGAAGCAACGCGTAAACTC
 GCGGTTCCACGTGCCCTTATAAAGCGCGGTGACCCGCTTCCGTTGCGCATTTGAG
 GACCCGACGCGTCCGATCACCTGCGTCAATGTAATGTTCTGCGACGCTCACACC
 CTGGGCTGCGCAGGCTAGTGGACGCGATTACATTACAAGACGCTGCGAGTGTGG
 GATACCATCAGCGATCTCTTTGATGTGCTGTGCCTGAACCGTTATTACGGATGG
 CTATGGTAGTCTGCTAGAGAACTACACGACACGGACTTGGCAATAATGCCTACC
 TATGTCAAAAGCGCGGATTTGGAAACGGCAGAGAAGGTACTGGAAAAAGAACTT
 ATACAGGTTTTCCGCGCTAAACCTTTGCGCTCTCTTCCATGACCTTTTTCTTGAA
 CTGGCCTGGCAGGAGAAACTGCATCAGCCGATTATCATCACCGAATACGGCGTG
 GACCCGACCGTCTCTTTGACGTAGTCCGCTAATAGTAGTGGCTTATGCCGCAC
 GATACGTTAGCCGGGCTGCACTCAATGTACACCGACATGTGGAGTGAAGAGTAT
 CTATGCAATCGGCCCGACGTGAGTTACATGTGGCTGTACACCTCACTTCTCATA
 CAGTGTGCATGGCTGGATATGTATCACCGCGTCTTTGATCGCGTCAGCGCCGTC
 GTCACACGTACCGACCTATACATAGTGGCGCAGAAACTAGCGCAGTCCGGCAG
 GTCGGTGAACAGGTATGGAATTTCCGCGATTTTGGACCTCGCAAGGCATATTG
 CAGCCACTTGTCCATACCTTAAAGCGGCTAAAACGCTGGAGCGTTCCGTATAAC
 CGCGTTGGCGGTAACAAGAAAGGGATCTTCACTCGCGACCGCAAAACCGAAGTCC
 GCGCAACCGCCATTGTTCTTTCCCTAGAAGTGAGCGCTGGCGTTTTGGCTTCAGC
 GCGGCTTTTCTGCTGCAAAAACGCTGGACTGGCATGAACTTCCGTGAAAAACCG
 CGCCGAAAAGACGACGTTTTTGGGACCTGACCGTACTTGAAGCCACTTTTTGGC
 CAGCAGGGAGGCAACAAA
 GTCGTCCCTCCGTTTGT

청구항 19

해독되는 영역이 PB1으로 표기되는 HTLV-III 외막 단백질 단편을 암호화하는 염기를 함유하는 하기

의 뉴클레오타이드 서열 또는 동등한 뉴클레오타이드 서열을 갖는 DNA.

```

ATGTTACGECCTGTAGAAACCCCAACCCGTGAAATCAAAAACTCGACGGCCTG
TACAATGCAGGACATCTTTGGGGTTGGGCACTTTAGTTTTTTGAGCTGCCGGAC
TGGGCATTTCAGTCTGGATCGCGAACCGGTGGCCGATCTGAACCAATCTGTAGAA
ACCCGTAAGTCAGACCTAGCGCTTGCGCACCCGGCTAGACTTGGTTAGACATCTT
ATTAATTGTACAAGACCCAACAACAATACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGA
TAATTAACATGTTCTGGGTTGTTGTTATGTTCTTTTTTCATAGGCATAGGTCTCT
GGACCAGGGAGAGCATTGTTACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCA
CCTAATCCCTCTCGTAAACAATGTTATCCTTTTTTATCCTTTATACTCTGTTTCTG
CATTGTAACATTAGTAGAGCAAAATGGAATAACACTTTAAAACAGATAGATAGC
GTAACATTGTAATCATCTCGTTTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCG
AAATTAAGAGAACAATTTGGAATAATAAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCCTCA
TTTAATTCTCTTGTTAAACCTTTATTATTTTGTATTAGAAATTCGTCAGGAGT
GGAGGGGACCCAGAAATTTGTAACGCACAGTTTTAATTGTGGAGGGGAATTTTTT
CCTCCCTGGGTCTTTAACATTGCGTGTCAAAATTAACACCTCCCTTAAAAAG
TACTGTAATTC AACACA ACTGTTTAAATAGTACTTGGTTTAAATAGTACTTGGACT
ATGACATTAAGTTGTGTTGACAAATTATCATGAACCAAATATCATGAACCTCA
ACTAAAGGGTCAAATAACACTGAAGGAAGTGACACAATCACCTCCCATGCAGA
TGATTTCCAGTTTTATTGTGACTTCCTTCACTGTGTTAGTGGGAGGGTACGTCT
ATAAAACAAATTAATAACATGTGGCAGGAAGTAGGAAAAGCAATGTATGCCCTT
TATTTTGTTTAATATTTGTACACCGTCTTTCATCCTTTTCGTTACATACGGGGA
CCCATCAGTGGACAAATTAGATGTTTCATCAAATATTACAGGGCTGCTATTAACA
GGGTAGTCACCTGTTTAACTACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACGATAATTGT
AGAGATGGTGGTAATAGCAACAATGAGTCCGAGATCCGTCCACAAGCTTCCCGG
TCTCTACCACCATATCGTTGTTACTCAGGCTCTAGGCAGCTGTTTGAAGGGCC
GAGCTCGAATTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACTCCTATTTTTATAGGT
CTCGAGCTTAAGAACTTCTGCTTTCCCGGAGCACTATGCGGATAAAAAATATCCA

```

청구항 20

해독되는 영역이 590으로 표기되는 HTLV-III 외막단백질 단편을 암호화하는 염기를 함유하는 하기의 뉴클레오타이드 서열 또는 동등한 뉴클레오타이드 서열을 갖는 DNA.

ATGTTACGTCCTGTAGAAACC
TACAATGCAGGACATCTTTGG

CCAACCCGTGAAATCAAAAACTCGACGGCCTGTGGGCATTTCAGTCTGGATCGG
GGTTGGGCACCTTTAGTTTTTTGAGATGCCGGACACCCGTAAGTCAGACCTAGCG
GAACCGCGTGGCCGATCTGAACCAATCTGTAGAAATTAATTGTACAAGACCCAAC
CTTGGCCACCGGCTAGACTTGGTTAGACATCTTTAATTAACATGTTCTGGGTTG
AACAAATACAAGAAAAAGTATCCGTATCCAGAGAGGACCAGGGAGAGCATTGTGTT
TTGTTATGTTCTTTTTTCATAGGCATAGGTCTCTCCTAATCCCTCTCGTAAACAA
ACAATAGGAAAAATAGGAAATATGAGACAAGCACATTGTAACATTAGTAGAGCA
TGTTATCCTTTTTATCCTTTTATACTCTGTTTCGTGTAACATTGTAATCATCTCGT
AAATGGAATAACACTTTAAAAACAGATAGATAGCAAATTAAGAGAACAATTTGGA
TTTACCTTATTGTGAAATTTTGTCTATCTATCGTTTTAATTCTCTTGTAAACCT
AATAATAAAACAATAATCTTTAAGCAGTCCTCAGGAGGGGACCCAGAAATTGTA
TTATTATTTTGTATTAGAAAATTCGTCAGGAGTCCTCCCCTGGGTCTTTAACAT
ACGCACAGTTTTAATTGTGGAGGGGAATTTTTCTACTGTAATTC AACACAACCTG
TGCGTGTCAAAATTAACACCTCCCCTTAAAAAGATGACATTAAGTTGTGTTGAC
TTAATAGTACTTTGGTTTTAATAGTACTTGGAGTACTAAAGGGTCAAATAACACT
AAATTATCATGAACCAAATTATCATGAACCTCATGATTTCCAGTTTTATTGTGA
GAAGGAAGTGACACAATCACCCCTCCCATGCAGAATAAAACAAATTATAAACATG
CTTCTTCCACTGTTGTTAGTGGGAGGGTACGTCTTATTTTTGTTAATAATTTGTAC
TGGCAGGAAGTAGGAAAAAGCAATGTATGCCCTCCCATCAGTGGACAAATTAGA
ACCGTCCTTCATCCTTTTTCGTTACATACGGGGAGGGTAGTCACCTGTTTAATCT
TGTTTCATCAAATATTACAGGGCTGCTATTAACAAGAGATGGTGGTAATAGCAAC
ACAAGTAGTTTATAATGTCCCGACGATAATTGTTCTCTACCACCATTATCGTTG
AATGAGTCCGAGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGA
TTACTCAGGCTCTAGAAGTCTGGACCTCCTCCTCTATACTCCCTGTTAACCTCT
AGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCC
TCACTTAATATATTTTATATTTTCATCATTTTTTAACTTGGTAATCCTCATCGTGGG
ACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGA
TGGTTCCGTTTCTCTTCTCACCACGCTCTCTCTTTTTTCTCGTCACCCTTATCCT
GCTTTGTTCTTTGGGTTCTTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCA
CGAAACAAGGAACCCAAGAACCCTCGTCCGTCCTTCCGTGATACCCGCGTCCGAGT
ATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAG
TACTGCGACTGCCATGTCCGGTCTGTTAATAACAGACCATATCACGTCGTCGTC
AACAAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTC
TTGTTAAACGACTCCCGATAACTCCGCGTTGTCGTAGACAACGTTGAGTGTCAG
TGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAG
ACCCCGTAGTTTCGTCCAGGTCGGTTCTTAGGACCGACACCTTTCTATGGATTTT

GATCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACT
 CTAGTTGTGCGAGGACCCCTAAACCCCAACGAGACCTTTTGAAGTAAACGTTGGTGA
 GCTGTGCCTTGGAAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTOGAACAGATTTGGAAAT
 CGACACGGAAACCTTACGATCAACCTCATTATTTAGAGACCTTGTCTAAACCTTA
 AACATGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTCCCG
 TTGTACTGGACCTACCTCACCCCTGTCTCTTTAATTGTTAATGTGTTGGAAGGGC
 ATCCATCCGAGCGTAATGCTCTACACCACGGCCGAACACCTGGGGCGGACGATATC
 TAGGTAGCGTTCCTTACGATCAAGATGTGGTGGGGTTTGTGGACCCACCTCCTATAG
 ACCGTGGTGACGCATGTCCGCCAAGACTGTAACCACGGCTCTGTTGACCCGCCAG
 TGGCACCACTGCGTACAGCCCGTCTGTGACATTGGTGGCAGACAACCTCACCGTCT
 GTGGTGGCCAATGGTGTATGTGACGCTTGAACCTGCGTGTATGCGGATCAACAGGTG
 CGACACGGAACTTACGATCAAGTGTGCAACTTGGACGCACCTACGCCCTAGTTGTCCAC
 GTTGAACCTGGACAAGGCACTAGCGGGACTTTGCAAGTGGTGAATCCGGCACCTC
 CAACGTTGACCTGTTCCGTGATCGCCCTGAAACGTTCAACCACTTAGGGCTGGAG
 TGGCAACCGGGTGAAGGTTATCTCTATGAACTGTGCGTTCACAGCCAAAAGCCAG
 ACCGTTGGCGTTCCTTACGATCAAGTGTGCAACTTGGACGCACCTACGCCCTAGTTGTCCAC
 ACAGAGTGTGATATCTACCCGCTTTCGCGTGGGCATCCGGTTCAGTGGCAGTGAAG
 TGTCTCACACTATAGATGGGCCAAGCGCAGCCGTAGGCCAGTCCACCGTCACTTC
 GCGAACAGTTTCTGATTAACCCACAAAACCGTTCTACTTTACTGGCTTTGGTCTGT
 CCGCTTGTCAAGGCAATTTGGTGGTGGCAAGATGAAATGACCCGAAACCCAGCA
 CATGAAGATGCGGACTTGGCTGGCAAAAGGATTGATAACGTGCTGATGGTGCAC
 GCACCTTCTACGCCCTGAACGCACCCGTTTCCCTAAGCTATTGCACGACTACCACGTG
 GACCACGCATTAATGGACTGGATTGGGGCCAACTCCTACCGTACCTCGCATTAC
 CTGGTGGCTGAATGCTGACTGACTAAACCCCGGTTGAGGATGGCATGGAGCGTAATG
 CCTTACCGCTGAAGAGATGCTCCACTGGGCAGATGAACATGCCATCGTGGTGTATT
 GGAATGCGACTTCTCTACGAGCTGACCCGCTCTACTTGTACCGTACGCTCCACTAA
 GATGAACTGCTGCTGTGCTGGCTTTAACCCTCTCTTTAGGCATTGGTTTGGAAAGCG
 CTACTTTGACAGGACGACAGCCGAAATTTGGAGAGAAATCCGTAAACCAAAGCTTCGC
 GGCAACAAGCCGAAAGAAGCTGTACAGCGAAGAGGCCACTCAACCGCGAAACTCAG
 CCGTTGTTCCGGCTTTCTTGTACATGTGCGCTTCTCCGTCAGTTGCCCCCTTTGAGTC
 CAAGCGCACTTACAGGCGATTAAAGAGCTGATAGCCCGTGACAAAAACCACCCA
 GTTCCGCTGAATGCTCCGCTAATTTCTCGACTATCGCGCACTGTTTTTTGGTGGGT
 AGCGTGGTGTATCTCGAGTATTGCCAACGAACCGGATACCCGTCGCCAAGGTGCA
 TCGCACCACTACACCTCATAAACGGTTGCTTGGCGCTATGGGCAGGCGTTCCACGTT
 CGGGAATATTTCCGCGCCTTCCGCGCAAGCAACCGGTAACCTCGACCCGACGCGCT
 GCCCTTATAAAGCGCGGTGACCGCCTTCCGTTGCGCATTTGAGCTGGGCTGGCGCA
 CGGATCACCTGCGTCAATGTAATGTTCTGCGACGCTCACACCGATACCATCAGC
 GGCTAGTGGACGCAGTTACATTAACAAGACCGCTGCGAGTGTGGCTATGGTAGTCTG
 GATCTCTTTGATGTGCTGTGCTGCTGAACCGTTATTACGGATGGTATGTCCAAAGC
 CTAGAGAAACTACACCCACACCGCACTTGGCAATAATGCCCTACCATACAGGTTTTCG
 GGCGATTTGGAACCGCCAGACAAAGGTAAGTCTGGA AAAAGA ACTTCTGGCCTGGCAG
 CCGCTAAACCTTTGCCGCTCTCTTCCATGACCTTTTTCTTGAAGACCGGACCGTCT
 GAGAAACTGCATCAGCCGATTATCATCACCGAATACGGCGTGGATACGTTAGCC
 CTCTTTGACGTTAGTCCGCTAATAAGTGTGGCTTATGCCGCACCTATGCAATCGG
 GGGCTGCACTCAATGTACACCGACATGTGGAGTGAAGAGTATCAGTGTGCATGG
 CCCGACGTTGAGTTACATGTGGCTGTACACCTCACTTCTCATAGTCAACACCTACC

CTGGATATGTATCACCGCGTCTTTGATCGCGTCAGCGCCGTCGTTGGTGAACAG
 GACCTATACATAGTGGCGCAGAAACTAGCGCAGTCCGCGCAGCAGCCACTTGTCT
 GTATGGAATTTCCGCGATTTTGGACCTCGCAAGGCATATTGCGCGTTGGCGGT
 CATACCTTAAAGCGGCTAAAACGCTGGAGCGTTCCGTATAACCGCAACCGCCA
 AACAAGAAAGGGATCTTCACTCGCGACCGCAAACCGAAGTCCGGCGGCTTTTTCTG
 TTGTTCTTTCCCTAGAAGTGAGCGCTGGCGTTTGGCTTCAGCCGCGCGAAAAGAC
 CTGCAAAAACGCTGGACTGGCATGAACTTCCGGTGA AAAACCGCAGCAGGGAGGC
 GATGTTTTTGGACCTGACCGTACTTGAAGCCACTTTTTTGGCGTCTGTCCTCCG
 AAACAA
 TTTGTT

청구항 21

R10, PB1 및 590중에서 선택된 HTLV-III 단백질을 사용하여 유체중에서 HTLV-III에 대한 항체를 검출하거나 정량화하는 면역화학적 검정법.

청구항 22

제 21 항에 있어서, HTLV-III 단백질이 R10인 면역화학적 검정법.

청구항 23

제 21 항에 있어서, HTLV-III 단백질이 PB1인 면역화학적 검정법.

청구항 24

제 21 항에 있어서, HTLV-III 단백질이 590인 면역화학적 검정법.

청구항 25

(A) R10, PB1 및 59-590중에서 선택되는 HTLV-III 단백질이 부착된 고체상을 포함하는 면역흡착제를, 시험할 생물학적 유체의 시료와 함께, 시료중의 항-HTLV-III 항체가 면역흡착체에 결

합될 수 있도록 하는 조건하에서 배양하고, (b) 시료로부터 면역흡착제를 분리한 다음 ; (c) 시료중의 항-HTLV-III의 표시로서 항체가 면역흡착제에 결합되었는지의 여부를 측정하는 단계로 이루어짐을 특징으로 하여, 생물학적 유체중에서 HTLV-III에 대한 항체를 검출하는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 항체가 면역흡착제에 결합되었는지의 여부를 측정하는 단계가, 면역흡착제를 생물학적 유체가 유래된 종의 항원에 대해 표시된 항체와 함께 배양하고 ; 배양이 끝난 후 표시된 항체로부터 면역흡착제를 분리하고 ; 면역흡착제와 결합된 표지물을 검출하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제 25 항에 있어서, 항체가 면역흡착제에 결합되었는지의 여부를 측정하는 단계가, 면역흡착제를 R10, PB1 및 590중에서 선택된 표시된 HTLV-III 단백질과 함께 배양한 다음 ; 표시된 HTLV-III 단백질로부터 면역흡착제를 분리하고 ; 면역흡착제와 결합된 표지물을 검출하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제 25 항에 있어서, 항체가 면역흡착제에 결합되었는지의 여부를 측정하는 단계가, 면역흡착제를 표시된 단백질 A와 함께 배양한 다음 ; 표시된 단백질 A로부터 면역 흡착제를 분리하고 ; 면역흡착제와 결합된 표지물을 검출하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

(a) R10, PB1 및 590 중에서 선택된 HTLV-III 단백질로 피복된 비이드를 포함하는 면역흡착제를 제공하고 ; (b) 면역흡착제를 혈청 또는 혈장 시료와 함께, 시료중의 항-HTLV-III 항체가 면역흡착제와 결합될 수 있도록 하는 조건하에서 배양하고 ; (c) 면역흡착제와 시료를 분리한 다음 ; (d) 면역흡착제를 표시된 항-(인체 IgG) 항체와 함께, 항-(인체 IgG)항체가 면역흡착제에 결합된 인체의 항-HTLV-III 항체에 결합될 수 있도록 하는 조건하에서 배양하고; (e) 결합되지 않는 항(인체 IgG) 항체로부터 면역흡착제를 분리한 다음 ; (f) 시료중의 HTLV-III에 대한 항체의 존재에 대한 표시로서 면역흡착제와 결합된 표지물을 측정하는 단계를 포함함을 특징으로 하여, 인체의 혈청 또는 혈장 시료중에서 HTLV-III에 대한 항체를 검출하는 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서, 면역흡착제가 추가로 동물단백질의 후-피복물을 포함하는 방법.

청구항 31

제 29 항에 있어서, 표시된 항-(인체 IgG) 항체가 동물 항체이고, 혈청 또는 혈장 시료를 동일한 동물종의 정상적인 혈청으로 희석하는 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 항-(인체 IgG) 항체가 염소의 항체이고, 혈청 또는 혈장 시료를 정상적인 염소 혈청으로 희석하는 방법.

청구항 33

제 29 항에 있어서, 항-(인체 IgG) 항체를 방사성 동위원소, 효소 또는 형광 화합물로 표시하는 방법.

청구항 34

HTLV-III에 대한 항체의 고체상 면역화학적 검정에 사용하기 위한, R10, PB1 및 590 중에서 선택된 HTLV-III 단백질이 부착된 고체상을 포함하는 면역흡착제.

청구항 35

제 34 항에 있어서, 고체상이 유리 또는 플라스틱 비이드, 미세역가평판의 웰 또는 시험 튜브인 면역흡착제.

청구항 36

제 34 항에 있어서, 추가로 동물 단백질의 후-피복물을 포함하는 면역흡착제.

청구항 37

약제학적으로 허용되는 비히클중, R10, PB1 또는 590의 항원 특성을 갖는 HTLV-III 단백질 또는 단백질들을 포함하는 백신 조성물.

청구항 38

제 37 항에 있어서, HTLV-III 단백질이 R10의 항원 특성을 갖는 백신 조성물.

청구항 39

제 37 항에 있어서, HTLV-III 단백질이 PB1의 항원 특성을 갖는 백신 조성물.

청구항 40

제 37 항에 있어서, HTLV-III 단백질이 590의 항원 특성을 갖는 백신 조성물.

청구항 41

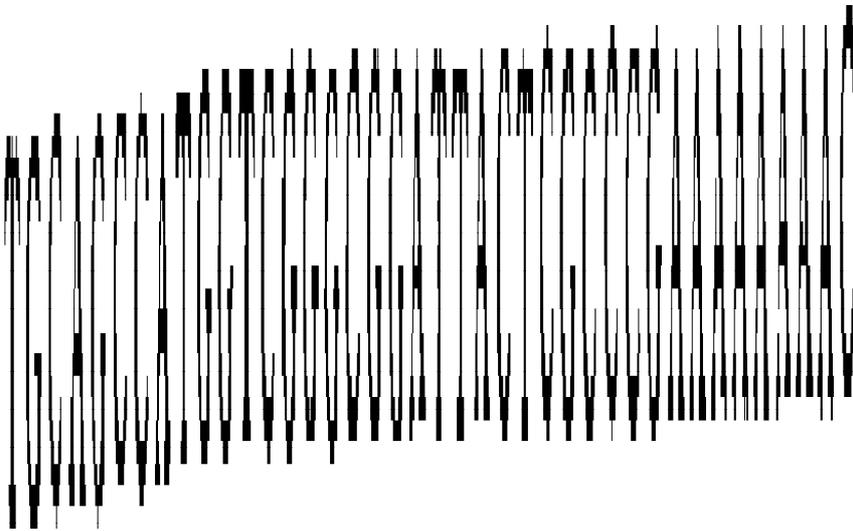
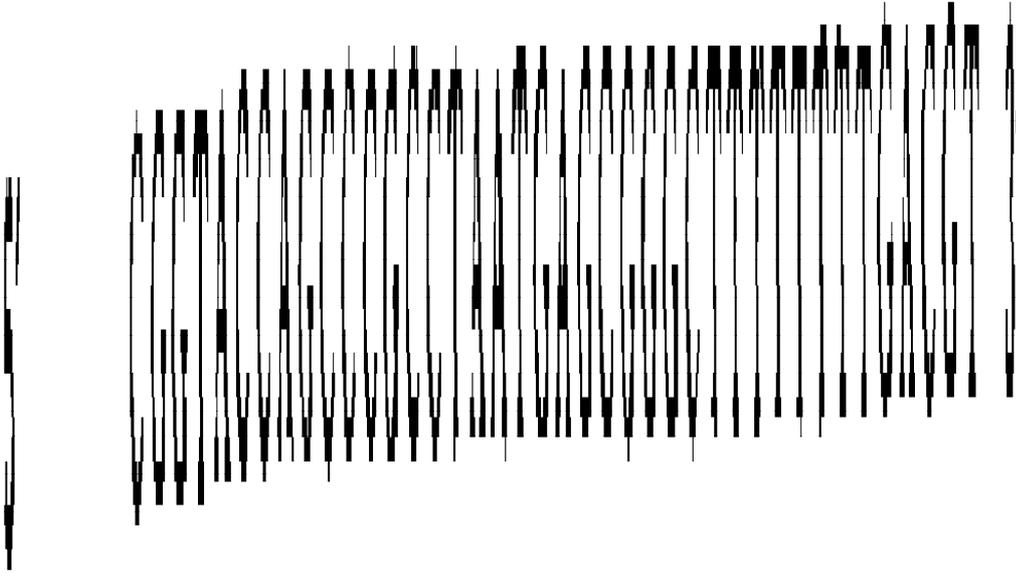
(a) 시료중의 항-HTLV-III 항체가 면역흡착제에 결합될 수 있도록 하는 조건하에 존재하는, R10, PB1 및 590 중에서 선택된 HTLV-III 단백질이 부착된 고체 상과 시험할 생물학적 유체의 시료를 포함하는 면역흡착제 ; (b) 표지된 HTLV-III 항체 ; 및 (c) 면역흡착제와 결합되는 표지물을 검출하기 위한 수단을 포함함을 특징으로 하는, 생물학적 유체중에서 HTLV-III에 대한 항체를 검출하는데 사용하기 위한 키트.

청구항 42

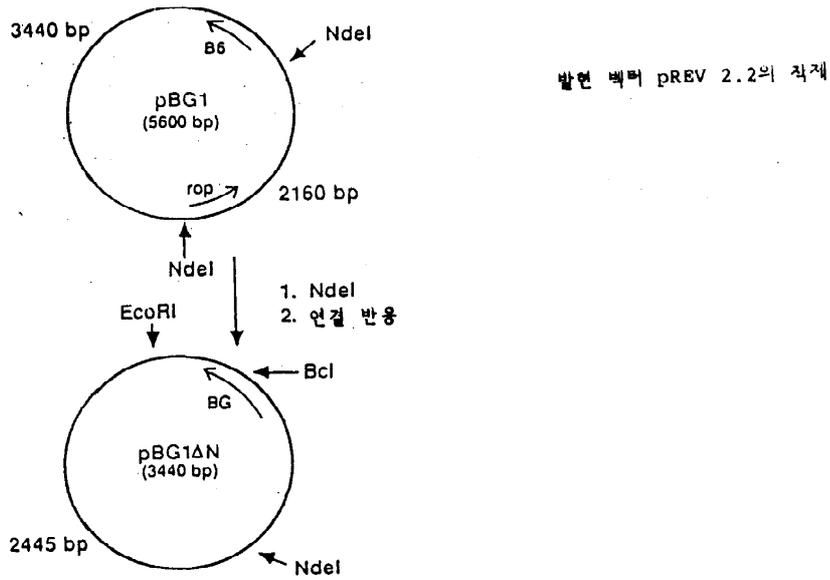
제 41 항에 있어서, 항-HTLV-III 항체를 검출가능한 표지물인 항-(인체 IgG) 항체로 표지한 키트.

도면

도면1-계속

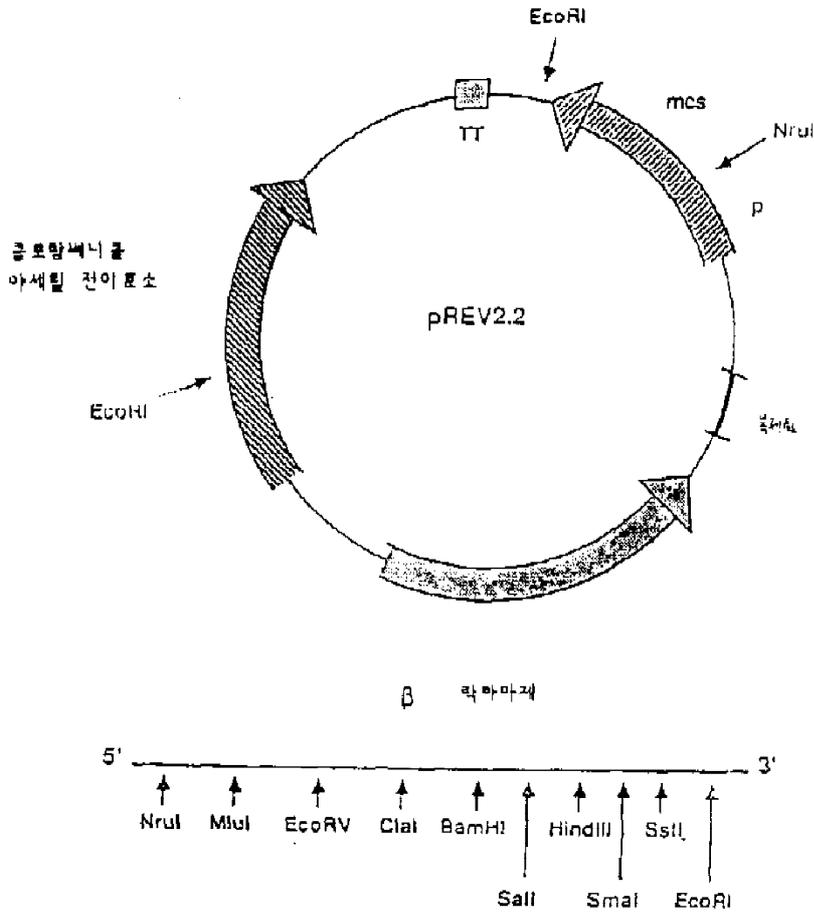


도면1



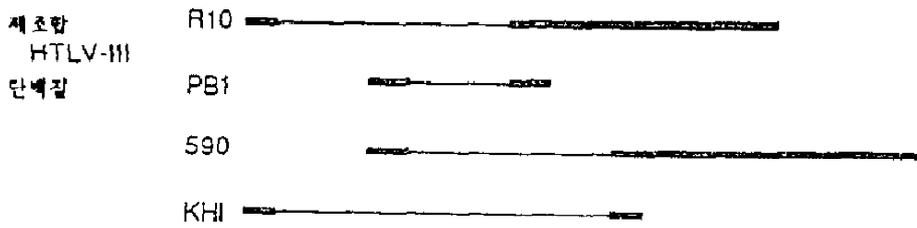
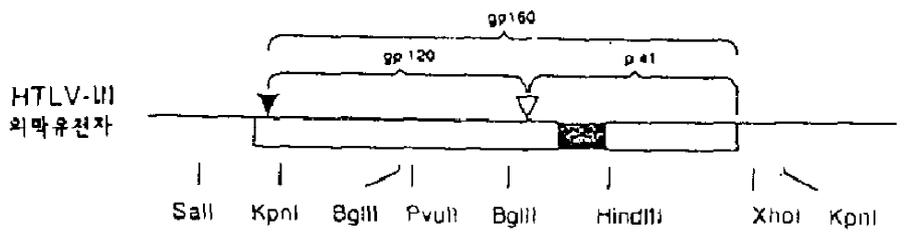
도면2

pREV 2.2 및 다수 클로닝 부위의 도식적 그림



도면3

HTLV-III 외막 유전자 및 이로부터 수득된 제조항 단백질의 도식적 그림



————— = 이.올바인 단백질 서열