(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0087283
(43) 공개일자 2010년08월04일

(51) Int. Cl.
C12N 15/13 (2006.01) *C12N 15/63* (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01) *C07K 16/08* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7007563
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년04월07일
(86) 국제출원번호 PCT/DK2008/050218
(87) 국제공개번호 WO 2009/030237
국제공개일자 2009년03월12일
(30) 우선권주장
60/971,404 2007년09월11일 미국(US)
PA 2007 01289 2007년09월07일 덴마크(DK)

(71) 출원인
심포젠 에이/에스
덴마크 링비 빌딩 375 엘렉트로베즈 (우:2800)
(72) 발명자
톨스트럽, 안네, 본드가아르드
덴마크 디케이-3600 힐러로이드 그로엔네가데 34
란토, 조한
스웨덴 에스-227 36 룬트 브라잉가레가탄 4
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
남상선

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 항-RSV 항체의 재조합 제조 방법

(57) 요 약

본 발명은 재조합 항-RSV 항체 및 항체 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 변이성 핵산 서열의 콜렉션으로 트랜스펙션된 세포의 콜렉션을 수득하는 것을 포함하고, 여기서 콜렉션 중 각 세포는 한 별개의 항-RSV 항체로 트랜스펙션되고 이를 발현시킬 수 있다. 세포는 항-RSV 항체/항체들의 발현에 적합한 조건하에 배양된다. 발현 벡터를 이용한 트랜스펙션에 의해 핵산 서열을 세포에 도입하며, 이는 부위-특이적인 인테그레이션을 회피한다. 본 발명의 방법은 치료용 재조합 모노- 및 폴리클로날 항-RSV 항체를 제조하는데 적합하다.

(72) 발명자

비베르크, 핀

덴마크 디케이-3520 파룸 빈켈베제이 16

닐센, 라르스, 소에가아르드

덴마크 디케이-2990 니바 니바파크 58

특허청구의 범위

청구항 1

세포의 2 내지 n개의 서브-군집을 포함하는 폴리클로날 세포주로서, 각각의 상기 서브-군집은 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 한 별개의 항체 구성원을 발현시키고, 상기 세포는 무작위로 안정하게 게놈으로 인테그레이션된(integrated) 한 별개의 항체 구성원을 코딩하는 하나 이상의 발현 구성물을 포함하며, 여기서 상기 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 별개의 구성원은 본원의 표 3에 제시된 V_H 및 V_L쌍의 그룹으로부터 선택된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역을 포함하는 항체 분자로 구성된 군으로부터 선택되는 폴리클로날 세포주.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 별개의 구성원들이 본원의 표 6에 기재된 항체 조성물 1 내지 56 중 어느 하나에서와 같이 조합되어 있는 폴리클로날 세포주.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 별개의 구성원들이 본원의 표 6에 기재된 항체 조성물 2, 9, 13, 17, 18, 28, 33 및 56 중 어느 하나, 바람직하게는 항체 조성물 28, 33 및 56 중 어느 하나에서와 같이 조합되어 있는 폴리클로날 세포주.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 별개의 구성원들이 본원에 정의된 클론 735, 736, 744, 793, 795, 796, 799, 800, 801, 804, 810, 811, 812, 814, 816, 817, 818, 819, 824, 825, 827, 829, 830, 831, 835, 838, 841, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 861, 863, 868, 870, 871, 880, 881, 884, 886, 888, 및 894의 V_H 및 V_L 서열을 포함하는 항체들로 구성된 군으로부터 선택되는 폴리클로날 세포주.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 별개의 구성원들이 클론 793, 800, 810, 816, 818, 819, 824, 825, 827, 831, 853, 855, 856, 858, 868, 880, 888 및 894로부터의 항체, 및 상기 항체들의 CDR을 포함하는 항체로 구성된 군으로부터 선택되는 폴리클로날 세포주.

청구항 6

제 4항에 있어서, 상기 별개의 구성원이 클론 810, 818, 819, 824, 825, 827, 858, 894, 793, 816, 853, 855 및 856의 V_H 및 V_L 서열을 포함하는 항체로 구성된 군으로부터 선택되는 폴리클로날 세포주.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 한 별개의 항체 구성원이 클론 824에 의해 엔코딩된 항체 또는 클론 824의 CDR을 지니는 항체인 폴리클로날 세포주.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 한 별개의 항체 구성원이 클론 810에 의해 엔코딩된 항체 또는 클론 810의 CDR을 지니는 항체인 폴리클로날 세포주.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 항체 분자가 F 단백질에 결합할 수 있고, 상기 하나 이상의 별개의 항체 분자가 G 단백질에 결합할 수 있는 폴리클로날 세포주.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 n이 3 또는 이를 초과하는 폴리클로날 세포주.

청구항 11

제 1항에 있어서, 상기 n이 30 미만인 폴리클로날 세포주.

청구항 12

제 1항에 있어서, 재조합 폴리클로날 단백질의 한 별개의 구성원을 발현시키는 세포가 하나 또는 하나를 초과하는 클로닝된 세포, 예컨대 2개 또는 2개 초과, 예를 들어 3개 또는 3개 초과, 예컨대 4개 또는 4개 초과, 예를 들어 5개 또는 5개 초과의 클로닝된 세포로부터 유래되는 폴리클로날 세포주.

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 각각의 발현 구성물이 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 엔코딩하는 폴리클로날 세포주.

청구항 14

제 1항에 있어서, 분리된 발현 벡터가 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 폴리클로날 세포주.

청구항 15

제 13항 또는 제 14항에 있어서, 서브유닛의 발현이 같거나 동일한 프로모터의 조절하에 있는 폴리클로날 세포주.

청구항 16

제 13항에 있어서, 상기 발현 구성물이 선택가능한 마커를 엔코딩하는 폴리클로날 세포주.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 선택가능한 마커가 항체 또는 항체 서브유닛도 엔코딩하는 전사체에 의해 엔코딩되는 폴리클로날 세포주.

청구항 18

제 1항에 있어서, 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 모든 구성원이 동일한 이소타입을 지니는 폴리클로날 세포주.

청구항 19

제 1항에 있어서, 숙주 세포가 원핵세포인 폴리클로날 세포주.

청구항 20

제 1항에 있어서, 숙주 세포가 진핵세포인 폴리클로날 세포주.

청구항 21

표 3에 열거된 항체들의 상보성 결정 영역(CDR)을 적어도 포함하는 항체들로 구성된 군으로부터 선택된 항-RSV 항체의 발현을 유도할 수 있는 발현 구성물을 포함하는 세포로서, 상기 세포는 게놈의 무작위 위치에서 안정하게 인테그레이션된 하나 이상의 발현 구성물을 포함하는 세포.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 항-RSV 항체가 클론 735, 736, 744, 793, 795, 796, 799, 800, 801, 804, 810, 811, 812, 814, 816, 817, 818, 819, 824, 825, 827, 829, 830, 831, 835, 838, 841, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 861, 863, 868, 870, 871, 880, 881, 884, 886, 888, 및 894의 V_H 및 V_L 서열 쌍으로부터의 CDR을 포함하는 항체들로 구성된 군으로부터 선택되는 세포.

청구항 23

제 21항에 있어서, 상기 세포가 상이한 무작위 위치에서 게놈에 인테그레이션된 둘 이상의 발현 구성물을 포함

하는 세포.

청구항 24

제 21항에 있어서, 상기 항-RSV 항체가 클론 793, 800, 810, 816, 818, 819, 824, 825, 827, 831, 853, 855, 856, 858, 868, 880, 888 및 894로부터의 항체, 및 상기 항체들의 CDR을 포함하는 항체로 구성된 군으로부터 선택되는 세포.

청구항 25

제 21항에 있어서, 상기 항-RSV 항체가 클론 793, 800, 810, 818, 819, 824, 825, 827, 831, 853, 858, 888 및 894로부터의 항체들로 구성된 군으로부터 선택되는 세포.

청구항 26

제 21항에 있어서, 상기 CDR이 클론 810에서 비롯된 세포.

청구항 27

제 21항에 있어서, 상기 CDR이 클론 824에서 비롯된 세포.

청구항 28

제 21항에 있어서, 상기 세포가 진핵세포인 세포.

청구항 29

제 28항에 있어서, 상기 진핵 세포가 식물, 효모, 진균, 척추동물 또는 비척추동물로 구성된 군으로부터 선택되는 세포.

청구항 30

제 28항에 있어서, 상기 진핵 세포가 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포, COS 세포, BHK 세포, 흑색종 세포 (예를 들어, Sp2/0 세포, NS0, YB2/0), NIH 3T3, 섬유모세포, 또는 HeLa 세포, HEK 293 세포 또는 PER.C6을 포함하는 무한증식되는 사람 세포로 구성된 군으로부터 선택되는 세포.

청구항 31

세포를 상기 세포의 게놈으로의 무작위 인테그레이션을 허용하는 조건하에 항-RSV 항체를 코딩하는 발현 구성물로 트랜스펙션하고, 무작위 위치에 안정하게 인테그레이션된 발현 구성물을 지니는 하나 이상의 세포를 선택하는 것을 포함하여 항-RSV 항체를 발현시킬 수 있는 세포를 생성하는 방법으로서, 항-RSV 항체를 코딩하는 발현 구성물이 표 3에 열거된 항체의 상보성 결정 영역 (CDR)을 적어도 포함하는 항체들로 구성된 군으로부터 선택되는, 항-RSV 항체를 발현시킬 수 있는 세포를 생성하는 방법

청구항 32

제 31항에 있어서, 트랜스펙션 및/또는 선택이 발현 구성물의 증폭을 촉진하는 조건하에 수행되는 방법.

청구항 33

a) 제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항의 폴리클로날 세포주를 제공하고;

b) 상기 폴리클로날 세포주를 폴리클로날 단백질의 발현을 허용하는 조건하에 배양하고;

c) 폴리클로날 항-RSV 항체를 배지로부터 회수하고 임의로 정제하는 것을 포함하여, 폴리클로날 항-RSV 항체를 제조하는 방법.

청구항 34

제 33항에 있어서, 혼합된 조성물을 진탕 플라스크, 일회용 생물반응기 및 생물반응기로 구성된 군으로부터 선택된 컨테이너에서 배양하는 방법.

청구항 35

제 34항에 있어서, 폴리클로날 항-RSV 항체의 별개의 항체 구성원의 한 군집을 발현시키는 한 폴리클로날 세포주를 한 컨테이너에서 배양하고, 적어도 폴리클로날 항-RSV 항체의 별개의 항체 구성원의 두 번째 군집을 발현시키는 두 번째 폴리클로날 세포주를 두 번째 컨테이너에서 배양하며, 각 컨테이너로부터의 폴리클로날 항체를 정제 전이나 후에 혼합시키는 방법.

청구항 36

제 33항에 있어서, 회수되고 임의로 정제된 폴리클로날 항체에서 별개의 항체 구성원 각각의 존재를 확인하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 37

a) 제 21항 내지 제 29항 중 어느 한 항의 세포로부터 유래된 세포주를 제공하고;

b) 상기 세포주를 항체의 발현을 허용하는 조건하에 배양하고;

c) 항-RSV 항체를 배지로부터 회수하고 임의로 정제하는 것을 포함하여, 항-RSV 항체를 제조하는 방법.

청구항 38

제 37항에 있어서, 상기 세포주를 진탕 플라스크, 일회용 생물반응기 및 생물반응기로 구성된 군으로부터 선택된 컨테이너에서 배양하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 부위-특이적 인테그레이션(integration)과 무관한 생성 시스템을 이용하여, 재조합 항-RSV 항체를 제조하는 것에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 재조합 폴리클로날 항체는 요망되는 표적에 대한 면역 반응을 지니는 도너로부터 항체를 엔코딩하는 핵산을 분리시킨 다음, 요망되는 표적과 특이적으로 결합하는 항체를 스크리닝함에 의해 생성될 수 있다. 폴리클로날 항체는 순응된 포유동물 발현 기술에 의해 한 용기에서 제조될 수 있으며, 이는 WO 2004/061104에 개시된 대로 각 세포의 동일한 게놈 부위로의 하나의 항체 발현 플라스미드의 부위-특이적 인테그레이션에 기초한다. 이러한 유형의 폴리클로날 항체의 한 예가 레수스 D에 대한 재조합 폴리클로날 항체이다 (WO 2006/007850). 또 다른 예가 오르소폭스바이러스에 대한 재조합 폴리클로날 항체이다 (WO 2007/065433). 부위-특이적 인테그레이션의 이용은 각 세포가 하나의 단일 복사체를 함유하고 발현 수준 및 성장률이 비교적 고르게 예상되는 세포 군집을 초래한다.

발명의 내용

[0003] 발명의 개요

[0004] 본 발명은 항체의 폴리클론성을 유지하면서, 부위-특이적 인테그레이션과 무관하고 이에 따라 세포주의 선택에 관해 증가된 융통성을 제공하는, 특정 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체를 생성하는 대안적인 방법을 제공한다. 또한, 발현 수준은 부위-특이적 인테그레이션으로 가능한 것보다 높을 수 있다.

[0005] 본 발명의 접근법은 숙주 세포로의 항-RSV 항체 엔코딩 유전자의 무작위 인테그레이션에 이어서, 바람직하게는 요망되는 특성을 지니는 안정하게 트랜스펙션된 단일 세포의 클로닝에 기초한다. 폴리클로날 항-RSV 항체의 개개 구성원을 각각 제공하는 개개 세포 클론을 이후 혼합시켜 폴리클로날 항-RSV 항체를 생성하기 위한 폴리클로날 생산 세포주를 생성한다.

[0006] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 2 내지 n개의 세포 서브-군집을 포함하는 폴리클로날 세포주에 관한 것이고, 각 서브-군집은 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 한 별개의 항체 구성원을 발현시키고, 세포는 무작위 및 안정하게 게놈으로 인테그레이션된 한 별개의 항체 구성원을 코딩하는 하나 이상의 발현 구성물을 포함하며, 여기서

상기 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 별개의 구성원은 본원의 표 3에 제시된 VH 및 VL 쌍의 그룹으로부터 선택된 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항체 분자로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명은 또한 상기 폴리클로날 세포주를 배양하고 상청액으로부터 폴리클로날 항체를 회수하는 것을 포함하여, 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0007] 표 3의 항체는 RSV 감염에 노출되고 RSV에 대해 면역 반응이 일어난 건강한 도너로부터 분리된 완전한 사람 항체이다. 따라서, 표 3으로부터의 상이한 항체들을 포함하는 폴리클로날 항체는 RSV에 대한 사람 폴리클로날 면역 반응을 반영한다.

[0008] 본 발명은 예컨대 약제학적 조성물로 이용되는 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 상업적인 생성을 한 컨테이너에서 가능하게 한다. 본 발명의 한 중요한 특징은 제조 공정 동안 폴리클로날 항-RSV 항체를 구성하는 개개 분자의 바이어싱된(biased) 발현이 낮은 수준으로 유지되어 원치않는 배치-대-배치 변화를 최소화하고 제조 동안 폴리클로날 항-RSV 항체의 구성원의 제거를 회피한다는 것이다.

[0009] 별개의 양태에서, 본 발명은 숙주 세포의 게놈으로의 발현 구성물의 무작위 인테그레이션에 의존하는 발현 시스템을 이용하여 특정 모노클로날 항-RSV 항체를 제조하기 위한 세포주 및 방법에 관한 것이다.

[0010] 특히, 본 발명은 표 3에 열거된 항체의 상보성 결정 영역 (CDR)을 적어도 포함하는 항체들로 구성된 군으로부터 선택된 항-RSV 항체의 발현을 유도할 수 있는 발현 구성물을 포함하는 세포에 관한 것이고, 여기서 세포는 게놈의 임의의 위치에 안정하게 인테그레이션된 하나 이상의 발현 구성물을 포함한다.

[0011] 이러한 세포는, 세포를 상기 세포의 게놈으로의 무작위 인테그레이션을 허용하는 조건하에 상기 항-RSV 항체를 코딩하는 발현 구성물로 트랜스펙션하고, 무작위 위치에 안정하게 인테그레이션된 발현 구성물을 지니는 하나 이상의 세포를 선택함에 의해 생성될 수 있고, 발현 구성물은 표 3에 열거된 항체의 상보성 결정 영역 (CDR)을 적어도 포함하는 항체들로 구성된 군으로부터 선택된 항-RSV 항체를 코딩한다.

[0012] 바람직한 구체예에서, 폴리클로날 세포주를 폴리클로날 생산 세포주로서 이용하고 동결 및 저장하고 폴리클로날 마스터 세포 뱅크(pMCB)로서 이용하며, 이로부터의 샘플을 해동시켜 폴리클로날 워킹 세포 뱅크(pWCB)에 이용할 수 있다. 모노클로날 항체를 제조하기 위해, 모노클로날 세포주를 이용하여 마스터 세포 뱅크(MCB)를 생성하고 이로부터 워킹 세포 뱅크(WCB)가 생성될 수 있다.

[0013] *정의*

[0014] "단백질" 또는 "폴리펩티드"는 길이 또는 번역 후 변형에 상관없이 아미노산의 임의의 사슬을 의미한다. 단백질은 2개 이상의 어셈블링된 폴리펩티드 사슬, 단백질 단편, 폴리펩티드, 올리고펩티드 또는 펩티드를 포함하는 단량체 또는 다합체로서 존재할 수 있다.

[0015] 용어 "재조합 폴리클로날 항체의 별개의 구성원"은 상이한 항체 분자를 포함하는 항체 조성물 중의 하나의 항체 분자를 의미하며, 여기서 각각의 항체 분자는 조성물의 다른 분자에 대해 상동이나, 또한 폴리클로날 항체의 개별적 구성원 간의 아미노산 서열의 차이를 특징으로 하는 가변성 폴리펩티드 서열의 하나 이상의 스트레치(stretches)를 함유한다.

[0016] 용어 "항체"는 혈청의 작용성 성분을 나타내며, 이는 종종 분자 (항체 또는 면역글로불린) 콜렉션 또는 하나의 분자 (항체 분자 또는 면역글로불린 분자)로서 언급된다. 항체 분자는 특이적 항원 결정인자 (항원 또는 항원성 에피토프)에 결합하거나 반응할 수 있으며, 이는 바꾸어 면역학적 효과기전을 유도할 수 있다. 개별적 항체 분자는 일반적으로 모노특이적인 것으로 여겨지며, 항체 분자의 조성물은 모노클로날 (즉, 동일한 항체 분자로 이루어진) 또는 폴리클로날 (즉, 동일한 항원 또는 심지어 별개의 상이한 항원상의 동일하거나 상이한 에피토프와 반응하는 상이한 항체 분자로 이루어진)일 수 있다. 각각의 항체 분자는 독특한 구조를 지녀서, 이의 상응하는 항원에 특이적으로 결합할 수 있으며, 모든 천연 항체 분자는 두 개의 동일한 경쇄 및 두 개의 동일한 중쇄로 이루어진 전체적으로 동일한 기본 구조를 갖는다. 항체는 또한 집합적으로 면역글로불린으로서 공지되어 있다. 본원에 사용된 용어 항체 또는 항체들은 키메라 및 단일 사슬 항체, 및 항체의 결합 단편, 예컨대 Fab, Fv 단편 또는 scFv 단편 및 다합체, 예컨대 이합체 IgA 분자 또는 5가 IgM을 포함하고자 한다.

[0017] 용어 "폴리클로날 항체"는 동일하거나 상이한 항원상의 여러 상이한 특이적 항원성 결정인자에 결합하거나 반응할 수 있는 상이한 항체 분자의 조성물을 의미한다. 일반적으로, 폴리클로날 항체의 가변성은 폴리클로날 항체의 소위 가변 영역에 존재하는 것으로 여겨진다. 그러나, 본 발명에서, 폴리클론성은 또한, 예를 들어 사람 이소타입 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD 및 IgE, 또는 뮤린 이소타입 IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3

및 IgA와 같은 2개 이상의 항체 이소타입을 함유하는 항체 혼합물의 경우에서와 같이 소위 불변 영역에 존재하는 개별적 항체 분자간의 차이를 설명하기 위한 것으로 이해될 수 있다.

[0018] 용어 "면역글로불린"은 일반적으로 혈액 또는 혈청에서 발견된 항체 혼합물의 집합적 의미로서 사용되며, 또한 기타 공급원으로부터 유래된 항체의 혼합물을 지시하는데 사용될 수 있다.

[0019] 용어 "면역글로불린 분자"는, 예를 들어 면역글로불린의 일부, 또는 임의의 폴리클로날 또는 모노클로날 항체 조성물의 일부로서의 개별적 항체 분자를 의미한다.

[0020] 용어 "변이성 핵산 분자의 라이브러리"는 "재조합 폴리클로날 항-RSV 항체"를 집합적으로 엔코딩하는 핵산 분자의 콜렉션을 기술하는데 사용된다. 트랜스펙션에 사용되는 경우, 변이성 핵산 분자의 라이브러리는 발현 벡터 라이브러리에 함유된다. 이러한 라이브러리는 전형적으로 3, 5, 10, 20, 50, 1000, 10^4, 10^5 또는 10^6개 이상의 별개의 구성원들을 갖는다.

[0021] 본원에 사용된 용어 "별개의 핵산 서열"은 함께 항-RSV 항체를 구성하는 상이한 폴리펩티드 사슬을 엔코딩할 수 있는 핵산 서열로서 이해되어야 한다. 별개의 핵산 서열이 하나를 초과하는 엔코딩 서열로 구성되는 경우, 이러한 서열들은 디시스트로닉(dicistronic) 전사 유닛의 형태일 수 있거나 적합한 프로모터에 작동가능하게 결합된 경우 두 분리된 전사 유닛으로서 작용할 수 있다. 유사하게, 선택 마커가 항체나 이의 서브유닛을 코딩하는 핵산과 함께 전사 유닛으로 포함된 경우, 트리- 및 쿼트로시스트로닉(quattrocistronic) 전사 유닛의 이용이 고려될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 별개의 핵산 서열이 벡터와 같은 핵산 분자의 일부이다. 세포로 도입될 때, 완전히 어셈블링된 항체를 함께 엔코딩하는 유전자가 동일한 벡터에 존재하여, 하나의 핵산 서열에서 함께 결합된다.

[0022] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "벡터"는 상이한 유전적 환경 간의 이동 및/또는 숙주 세포에서의 발현을 위해 핵산 서열이 삽입될 수 있는 핵산 분자를 의미한다. 벡터가 벡터에 삽입된 핵산 서열의 전사를 위한 조절 요소(적어도 적합한 프로모터)를 수반하는 경우, 본원의 벡터를 "발현 벡터"로서 칭하였다. 본 명세서에서, "파지미드 벡터" 및 "파지 벡터"는 상호교환적으로 사용된다. 용어 "플라스미드" 및 "벡터"는 상호교환적으로 사용된다. 본 발명은 적합한 숙주에서 원하는 단백질의 생성을 유도할 수 있는, 예를 들어 플라스미드, 파지미드 및 바이러스 게놈 또는 임의의 핵산 분자와 동일한 작용을 수행하는 기타 다른 형태의 벡터를 포함한다.

[0023] 용어 "벡터 라이브러리의 각각의 구성원"은 벡터 라이브러리로부터 유도된 별개의 핵산 서열을 갖는 개별적 벡터 분자를 나타내는데 사용되며, 여기서 핵산 서열은 재조합 폴리클로날 항체의 한 구성원을 엔코딩한다.

[0024] 용어 "트랜스펙션"은 외래 DNA를 세포로 도입시키는 것을 뜻하는 광범위한 용어로서 사용된다. 이 용어는 또한, 외래 DNA를 세포로 도입시키는 기타 작용적으로 동등한 방법, 예를 들어 형질전환, 감염, 형질도입 또는 도너 세포와 억셉터 세포의 융합을 포함한다.

[0025] 용어 "선택"은 특정한 특성을 습득할 수 없었던 세포로부터 이러한 특성이 습득된 세포를 분리가능하게 하는 방법을 설명하는데 사용된다. 이러한 특성은 세포 독성제에 대한 내성 또는 필수 영양소, 효소 또는 색의 생성일 수 있다.

[0026] 용어 "선택가능한 마커 유전자", "선택 마커 유전자", "선택 유전자" 및 "마커 유전자"는 선택가능한 마커를 엔코딩하는 유전자를 나타내는데 사용되며 (예를 들어, 일부 세포독성 약물 예컨대, 특정 항생물질에 대한 내성을 부여하는 유전자, 성장 배지로부터 고갈될 수 있는 필수 영양분을 생성시킬 수 있는 유전자, 분석가능한 대사산물을 생성하는 효소를 엔코딩하는 유전자, 또는 예를 들어, FACS에 의해 분류될 수 있는 착색된 단백질을 엔코딩하는 유전자), 이는 항-RSV 항체를 코딩하는 유전자(들)과 함께 세포내로 공동도입된다.

[0027] 용어 "재조합 단백질"은 단백질의 코딩 서열을 포함하는 발현 벡터로 트랜스펙션된 세포주로부터 발현되는 단백질을 나타내는데 사용된다.

[0028] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "작동가능하게 결합된"은 기타 세그먼트와 작용적 관계로 정위될 때, 또 다른 세그먼트에 연결되는 세그먼트를 의미한다. 예를 들어, 시그널 서열을 엔코딩하는 DNA는 소포체로 폴리펩티드를 전달하는데 관여하는 리더로서 발현되는 경우, 폴리펩티드를 엔코딩하는 DNA에 작동가능하게 연결된다. 또한, 프로모터 또는 인핸서는 서열의 전사를 자극하는 경우, 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다.

[0029] 용어 "프로모터"는 RNA 폴리머라아제를 결합시키는데 관여하여 전사를 개시하는 DNA 영역을 의미한다.

[0030] 용어 "헤드-투-헤드 프로모터"는 근접하게 위치하는 한 쌍의 프로모터로서, 프로모터에 의해 유도된 2개의 유전

자 단편의 전사가 양 방향으로 발생하는 프로모터 쌍을 의미한다. 헤드-투-헤드 프로모터는 또한, 두 개의 프로모터 사이의 무관한 핵산으로 이루어진 스터퍼(stuffer)로 구성될 수 있다. 이러한 스터퍼 단편은 용이하게 500개 초과의 누클레오티드를 함유할 수 있다.

[0031] "항생물질 내성 유전자"는 세포에 대한 항생물질이 갖는 억제 또는 독성 효과를 극복하여, 항생물질의 존재하에 세포의 생존 및 계속적인 증식을 보장할 수 있는 단백질을 엔코딩하는 유전자이다.

[0032] 용어 "내부 리보좀 도입 부위" 또는 "IRES"는 mRNA에 대한 정상적인 5' 캡-구조와는 상이한 구조를 나타낸다. 이 둘의 구조는 리보좀에 의해 인지되어 번역을 개시하는 AUG 코돈에 대한 스캐닝을 개시할 수 있다. 하나의 프로모터 서열 또는 두 개의 개시 AUG를 사용함으로써, 제1 및 제2 폴리펩티드 서열이 단일의 mRNA로부터 번역될 수 있다. 따라서, 단일의 바이-시스트로닉 mRNA로부터의 제1 및 제2 폴리누클레오티드 서열의 공동 번역을 가능하게 하기 위해, 제1 및 제2 폴리누클레오티드 서열은, IRES 서열의 폴리누클레오티드 서열 다운스트림의 번역을 가능하게 하는 IRES 서열을 포함하는 링커 서열을 통해 전사적으로 융합될 수 있다. 이러한 경우, 전사된 바이-시스트로닉 RNA 분자는 바이-시스트로닉 RNA 분자의 내부 IRES 서열과 캡핑된 5' 말단 둘 모두로부터 번역되어 제1 및 제2 폴리펩티드 둘 모두를 생성시킬 것이다.

[0033] 용어 "유도가능한 발현"은 인듀서 분자의 상호작용이 요구되는 발현, 또는 발현이 수행되기 위한 보조억제 분자 및 조절 단백질의 방출이 요구되는 발현을 설명하는데 사용된다.

[0034] 용어 "항시적 발현"은 일반적으로 유도될 수 없는 발현을 의미한다.

[0035] 용어 "스크램블링(scrambling)"은, 예를 들어 면역글로불린 슈퍼패밀리로부터의 두 개 이상의 상이한 폴리펩티드 사슬로 이루어진 폴리클로날 단백질의 2개 이상의 별개의 구성원들이 개별적 세포로부터 발현되는 상황을 나타낸다. 이러한 상황은 개별적 세포가 게놈으로 인테그레이션될 때, 한 쌍을 초과하는 유전자 세그먼트를 발생시킬 수 있으며, 여기서 각 쌍의 유전자 세그먼트는 폴리클로날 단백질의 별개의 구성원을 엔코딩한다. 이러한 상황에서, 유전자 세그먼트로부터 발현된 폴리펩티드 사슬의 의도되지 않은 조합이 발생할 수 있다. 이러한 폴리펩티드 사슬의 의도되지 않은 조합은 어떠한 치료학적 효과도 갖지 않는다.

[0036] 용어 "V_H-V_L 사슬 스크램블링"은 상기 규정된 스크램블링의 한 예이다. 이러한 예에서, V_H 및 V_L 엔코딩 유전자 세그먼트는 한 쌍의 유전자 세그먼트를 구성한다. V_H 및 V_L 폴리펩티드의 의도되지 않은 조합물이 두 개의 상이한 V_H 및 V_L 엔코딩 유전자 세그먼트 쌍이 동일한 세포로 인테그레이션된 세포로부터 생성되는 경우, 스크램블링이 발생한다. 이러한 스크램블링된 항체 분자는 원래의 특이성을 보유하지 않으며, 따라서 어떠한 치료학적 효과도 갖지 않을 수 있다.

[0037] 용어 "재조합 폴리클로날 생산 세포주"는 재조합 폴리클로날 생산 세포주를 함께 구성하는 개별적 세포가 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 하나의 구성원을 엔코딩하는 별개의 핵산 서열의 하나 이상의 복사체를 지니고, 하나 이상의 복사체가 각 세포의 게놈으로 인테그레이션되도록, 변이성 핵산 서열 라이브러리로 트랜스펙션된 단백질 발현 세포 군집을 의미한다. 재조합 폴리클로날 생산 세포주를 구성하는 세포는, 예를 들어 항생물질 선택에 의해 인테그레이션된 별개의 핵산 서열을 보유하는 이들의 능력에 대해 선택된다. 이러한 생산 세포주를 구성할 수 있는 세포는, 예를 들어 세균, 진균, 진핵세포, 예컨대, 효모, 곤충 세포 또는 포유동물 세포, 특히 무한증식되는 포유동물 세포주 예컨대, CHO 세포, COS 세포, BHK 세포, 흑색종 세포 (예를 들어, Sp2/0 세포, NS0, YB2/0), NIH 3T3 및 무한증식되는 사람 세포 예컨대, HeLa 세포, HEK 293 세포 또는 PER.C6일 수 있다.

[0038] 용어 "바이어스"는 재조합 폴리클로날 단백질 생성 동안의 현상으로서, 폴리클로날 벡터, 폴리클로날 세포주 또는 폴리클로날 단백질의 조성물이 무작위 유전적 돌연변이, 개별적 세포간의 증식 동력학 차이, 상이한 발현 구성물 서열간의 발현 수준의 차이, 또는 DNA의 클로닝 효능의 차이로 인해 시간의 경과에 따라 변화되는 현상을 나타내는데 사용된다.

[0039] 용어 "RFLP"는 "제한 단편 길이 다형성"을 의미하며, 이에 의해 핵산 분자 단편의 이동성 겔 패턴이 제한 효소로의 절단 후에 검정된다.

[0040] 용어 "5' UTR"은 mRNA의 5' 비번역된 영역을 의미한다.

[0041] 용어 "부위 특이적 인테그레이션을 회피하는 조건"은 부위 특이적 인테그레이션을 수득하기 위한 임의의 가능한 방법을 포함하지 않는 트랜스펙션 공정을 언급한다. 부위 특이적 인테그레이션은, 예컨대 재조합효소의 조합물

및 숙주 세포의 염색체에서 재조합효소에 대한 인식 분위를 이용하여 달성될 수 있다. 재조합효소는 또한 염색체의 특정 부위를 인식하는 누클레오티드 스트레치에 공유적으로 결합될 수 있다. 부위-특이적 인테그레이션도 -비록 낮은 효율이긴 하나- 동종 재조합을 이용하여 달성될 수 있다. 인테그레이션 벡터를 이용하는 경우, 부위-특이적 인테그레이션을 회피하는 것은 종종 숙주 세포의 게놈 전체에 걸친 임의의 위치에서의 인테그레이션을 초래할 것이다.

[0042] 용어 "무작위 인테그레이션"은 숙주 세포 게놈의 임의의 위치로 발현 벡터가 인테그레이션되는 것을 언급한다. 무작위의 사전적 의미는 각 항목, 본 경우에는 인테그레이션 부위에 대하여 동일한 기회가 존재한다는 것이다. 세포를 트랜스펙션시킬 때, 모든 인테그레이션 부위가 정말로 동일한 인테그레이션 기회를 나타내지는 않는데, 염색체의 몇몇 부분이 다른 것보다 더욱 인테그레이션을 일으키기 쉽기 때문이다. 특정 인테그레이션 부위로 발현 벡터를 인도하기 위해 아무것도 수행되지 않을 때, 이것은 가능한 인테그레이션 부위의 그룹 내에 있는 임의의 위치에서 인테그레이션될 것이다. 따라서, 본 발명의 문맥에서 "무작위 인테그레이션"은 발현 구성물을 소정의 위치로 인도하기 위해 아무것도 하지 않는 경우의 트랜스펙션 절차로서 이해되어야 한다. 발현 벡터를 소정의 위치로 인도하기 위한 수단의 부재는 "무작위 인테그레이션"을 확실하게 하기에 충분하다. 이에 의해, 인테그레이션 부위(들)는 트랜스펙션된 군집의 세포마다 다양할 것이고, 정확한 인테그레이션 부위(들)는 예측될 수 없는 것으로 간주될 수 있다.

[0043] 용어 "안정하게 인테그레이션된"은 숙주 세포의 게놈으로의 발현 벡터의 인테그레이션을 언급하며, 여기서 인테그레이션은 적어도 20 세대, 보다 바람직하게는 30 세대, 보다 바람직하게는 40 세대, 보다 바람직하게는 50 세대, 예컨대 75 세대, 예를 들어 100 세대 또는 이를 초과하는 동안 안정하게 유지된다.

[0044] 약어: "CMV" = (사람) 시토메갈로 바이러스. "AdMLP" = 아데노바이러스 주요 후기 프로모터. SV40 폴리 A = 시미안 바이러스 40 폴리 A 시그널 서열. GFP = 녹색 형광 단백질. TcR = T 세포 수용체. ELISA = 효소 결합된 면역흡수 검정. LTR = 긴 말단 반복.

[0045] 도면의 설명

[0046] **도 1.** 폴리클로날 세포 뱅크를 생성하기 위한 공정의 개략도.

[0047] 이 도면은 폴리클로날 세포 뱅크, 예컨대 폴리클로날 마스터 세포 뱅크를 수득하기 위해 요구되는 단계들을 도식적으로 설명한다. a)는 상이한 발현 벡터 $Ab._1$, $Ab._2$, $Ab._3$ 등을 설명하고, 각각은 폴리클로날 항-RSV 항체의 상이한 별개의 구성원을 엔코딩한다. b)는 발현 벡터로 트랜스펙션되는 숙주 세포를 설명한다. c)는 개개 세포의 상이한 위치에서 상이한 복사체 수로 발현 벡터를 인테그레이션하는 것을 설명한다. d)는 폴리클로날 항-RSV 항체의 구성원 각각에 대한 세포 클론의 선택을 설명현다. 이러한 특정 경우에, 설명을 용이하게 하기 위해, 폴리클로날 항-RSV 항체의 별개의 구성원 당 하나의 클론만을 도시한다. 단계 e)는 폴리클로날 세포 뱅크를 생성하기 위해 단계 d)에서 선택된 클론을 혼합시키는 것을 설명한다.

[0048] **도 2a.** 중쇄 및 경쇄를 엔코딩하는 원형 벡터. 엘리먼트는 하기와 같다:

[0049] · 그 사이에 스페이서 엘리먼트(스터퍼)를 지니는 두 동일한 헤드-투-헤드 사람 CMV 프로모터

[0050] · 중쇄 (VH + IgG1 불변 영역) 및 경쇄 (카파)에 대한 코딩 영역

[0051] · bGH 폴리 A = 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 서열

[0052] · SV40 폴리 A = SV40 폴리아데닐화 서열

[0053] · 중쇄 및 경쇄에 대한 게놈 리더

[0054] · IRES + DHFR = ECMV 내부 리보좀 도입 부위 및 마우스 디히드로폴레이트 환원효소 cDNA

[0055] · pUB ori = pUC 복제 기점

[0056] · bla, amp = 암피실린 내성 유전자

[0057] **도 2b.** E1A 발현 벡터 pML29. 벡터는 pcDNA3.1+에 기초한다 (Invitrogen)

[0058] 엘리먼트는 하기와 같다:

[0059] CMV = 사람 CMV 프로모터

[0060] E1a = 아데노바이러스 타입 5 13S 트랜스활성화제에 대한 cDNA

[0061] bGH 폴리A = 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 서열

[0062] SV40EP = SV40 조기 프로모터

[0063] Neo = neo 내성 유전자

[0064] SV40 폴리A = SV40 폴리아데닐화 영역

[0065] AMP = 암피실린 내성을 엔코딩하는 β-락타마아제 유전자

[0066] **도 3.** 정제된 Sym003 항체 818-4 (레인 2 및 8), 810-7 (레인 3 및 9), 824-7 (레인 4 및 10), 및 824-18 (레인 5 및 11)의 환원 (레인 2-5) 및 비-환원 조건 (레인 8-11) 하에서의 SDS-PAGE. 1-8 ㎍의 정제된 단백질을 겔 상에 도포하였다. 첨자(-4, -7, -7, -18)는 항체를 발현시키는 세포 클론을 나타낸다.

[0067] 발명의 상세한 설명

[0068] *재조합 폴리클로날 항-RSV 항체 발현 시스템*

[0069] 본 발명은 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 안정된 생산 방법을 제공한다. 이러한 항체는 완전한 항체, Fab 단편, Fv 단편, 및 단일 사슬 Fv(scFv) 단편을 포함한다. 특히, 본 발명은 치료적 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 대규모 제조 및 생산을 위해 이용될 수 있다.

[0070] 본 발명의 제조 방법의 주요 이점 중 하나는, 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체를 구성하는 모든 구성원이 하나 또는 소수의 생물반응기 또는 이의 등가물 중에서 생성될 있다는 점이다. 또한, 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체 조성물은 공정 동안 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체를 구성하는 개별적 구성원을 분리할 필요 없이 단일 제조물로서 반응기로부터 정제될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 기술은 일반적으로 수많은 개별적 구성원을 원칙적으로는 상한없이 지니는 폴리클로날 항-RSV 항체를 생성시킬 수 있다.

[0071] 사용된 숙주 세포주는 바람직하게는, 생약제학적 단백질 발현에 통상적으로사용되는 것들을 포함하는 포유동물 세포주, 예를 들어 CHO 세포, COS 세포, BHK 세포, 골수종 세포 (예를 들어, SP2/0 세포, NS0, YB2/0), NIH 3T3, 및 무한증식되는 사람 세포 예컨대, HeLa 세포, HEK 293 세포, 또는 PER.C6이다. 본 발명에서는 CHO 세포, 보다 구체적으로 변형된 DG44 클론을 사용하였다. 이러한 특정 세포주는 CHO 세포가 항체의 재조합 제조에 광범하게 이용되고 DG44 클론이 엔코딩된 유전자의 증폭을 추가로 허락하는, 대사 선택 마커 DHFR과 함께 사용될 수 있기 때문에 선택되었다. DG44 세포주는 트랜스펙션에 의해 변형되고 서브클로닝되었다. 이것은 전반적인 수율을 증가시키기 위해 수행되었다. 서브클로닝된 세포주는 상이한 항-RSV 항체에 대해 고른 성장률 및 균일하고 높은 발현 수준을 지니는 세포 클론을 제공하는 매우 안정한 세포주이다.

[0072] BHK-21 세포 또는 CHO-DUKX-B11 또는 DG44 또는 CHO-S 또는 CHO-K1과 같은 CHO의 dhfr-마이너스 돌연변이체가 본 발명의 실시에 바람직한 포유동물 세포이다. 이러한 세포는 당 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 어메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (A.T.C.C.) Rockville, Md. (BHK-21) 또는 닥터 로렌스 체이신, Columbia University, New York (CHO DUKX-B11 또는 DG44)로부터 광범하게 이용가능하다. 이러한 세포는 현탁 배양액에서의 성장에 잘 순응하고/거나 저 혈청 농도하에 성장할 수 있고 DHFR 선택 마커와 함께 사용될 수 있다.

[0073] 결과적으로, 당업자는 DG44 클론을 다른 클론으로 대체하고 CHO 세포를 개시된 다른 포유동물 세포로 대신하거나, 심지어 식물 세포, 효모 세포, 곤충 세포, 진균 및 세균을 포함하는 다른 유형의 세포를 이용할 수 있을 것이다. 따라서, 세포 유형의 선택은 본 발명에서 제한적이지 않다.

[0074] 본 발명의 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체는 자연적으로 가변성인, 상이하나 상동인 항-RSV 항체를 포함하는 항-RSV 항체 조성물을 포함하며, 이는 바람직한 구체예에서, 항-RSV 항체가 자연적으로 발생한 다양성을 포함함을 의미한다.

[0075] 가장 넓은 양태에서, 폴리클로날 세포주는 2 내지 n개의 세포 서브-군집을 포함하고, 각각의 서브-군집은 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 한 별개의 항체 구성원을 발현시키고, 세포는 무작위 및 안정하게 게놈으로 인테그레이션된 한 별개의 항체 구성원을 코딩하는 하나 이상의 발현 구성물을 포함하며, 여기서 상기 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 별개의 구성원은 본원의 표 3에 제시된 VH 및 VL 쌍의 그룹으로부터 선택된 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항체 분자로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0076] 표 3의 CDR 서열을 지니는 항체를 RSV 감염에 노출된 건강한 성인으로부터 분리하였다. 따라서, 항체는 RSV 감

염에 대한 자연 발생적인 사람 면역 반응을 반영하고 이러한 특정 항체에 기초한 항체들의 조합은 자연 발생적인 사람 면역 반응을 반영하도록 만들어질 수 있다.

[0077] 표 3으로부터의 항체의 바람직한 조합물은 본원의 표 6에 개시된 항체 조성물 1 내지 56으로 구성된다. 본원 표 6의 모든 항체 조합물을 하나 이상의 RSV 균주에 대한 시험관내 중화에 대해 시험하였고 다수가 매우 효능있었다.

[0078] 별개의 구성원이 본원 표 6의 항체 조성물 2, 9, 13, 17, 18, 28, 33 및 56 중 어느 하나, 심지어 보다 바람직하게는 항체 조성물 28, 33 및 56 중 어느 하나에서와 같이 조합된 항체 조합물이 특히 바람직하다. 이러한 조합물은 매우 유효하며, RSV 감염의 동물 모델에서 시험되었다. 이들은 예방적으로 투여될 때 폐 바이러스 로드를 현저하게 감소시킬 수 있다.

[0079] 다른 구체예에서, 폴리클로날 항체의 별개의 구성원은 본원에 정의된 클론 735, 736, 744, 793, 795, 796, 799, 800, 801, 804, 810, 811, 812, 814, 816, 817, 818, 819, 824, 825, 827, 829, 830, 831, 835, 838, 841, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 861, 863, 868, 870, 871, 880, 881, 884, 886, 888, 및 894의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0080] 바람직한 구체예에서, 별개의 구성원은 클론 793, 800, 810, 816, 818, 819, 824, 825, 827, 831, 853, 855, 856, 858, 868, 880, 888 및 894로부터의 항체 및 상기 항체들의 CDR을 포함하는 항체로 구성된 군으로부터 선택된다. 이러한 항체를 하나 이상의 RSV 분리물에 대한 바이러스 중화 검정에서 모노클로날 항체로서 시험하였다 (표 5).

[0081] 무작위 인테그레이션된 발현 구성물을 포함하는 변형된 CHO 세포를 클론 810, 818, 819, 824, 825, 827, 858, 894, 793, 816, 853, 855 및 856의 VH 및 VL 서열을 포함하는 상기 항체들의 발현을 위해 제조하였다. 이러한 항체들을 표 6의 여러 조합물에서 시험하였고 이들은 폴리클로날 항-RSV 항체를 제조하기 위해 바람직한 항체이다.

[0082] 폴리클로날 항-RSV 항체에 포함시키기 위해 특히 바람직한 항체는 클론 824에 의해 엔코딩된 항체 또는 클론 824의 CDR을 지니는 항체; 및 클론 810에 의해 엔코딩된 항체 또는 클론 810의 CDR을 지니는 항체이다.

[0083] 효능있는 항-RSV 항체를 수득하기 위해 폴리클로날 항-RSV 항체는 F 단백질에 결합할 수 있는 하나 이상의 별개의 항체 분자와 G 단백질에 결합할 수 있는 하나 이상의 별개의 항체 분자를 포함한다. 보다 바람직하게는, 이것은 F 단배질을 표적화하는 둘 이상의 항체와 G 단백질을 표적화하는 두 개의 항체를 포함한다. 심지어 더욱 바람직하게는, 조성물은 두 표적 단백질 F와 G 각각에 대하여 세 개 이상의 항체를 포함한다.

[0084] 폴리클로날 항체는 둘 이상의 항체, 예컨대 바람직하게는 세 개 이상, 예를 들어 네 개 이상, 예컨대 5개 이상, 예를 들어 6개 이상, 예컨대 7개 이상, 예를 들어 8개 이상, 예컨대 9개 이상, 예를 들어 10개 이상, 예컨대 15개 이상, 예를 들어 20개 이상, 예컨대 25개 이상, 예를 들어 30개 이상, 예컨대 40개 이상, 예를 들어 50개 이상의 항체를 포함할 수 있다.

[0085] 동량의 각 항체가 존재한다고 가정한다면, 폴리클로날 항체 중 별개의 항체 분자의 수가 증가함에 따라 최종 생성물 중 각 항체의 농도는 감소된다. 더욱이, 폴리클로날 세포주에 의해 발현되는 항체의 수가 증가하면서, 항체 중 하나를 제조 동안 분실할 위험도 증가한다. 따라서, 폴리클로날 항체는 바람직하게는 50개 미만의 항체, 예컨대 40개 미만의 항체, 예를 들어 30개 미만의 항체, 예컨대 25개 미만의 항체, 예를 들어 20개 미만의 항체 또는 심지어 15개 미만의 항체를 포함한다.

[0086] 본 발명에 있어서, 폴리펩티드 서열에서 가변성 (폴리클론성)은 또한 예컨대, 사람 이소타입 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD 및 IgE와 같은 두 개 이상의 상이한 항체 이소타입을 함유하는 항체 혼합물의 경우에서와 같이, 항체 폴리펩티드 사슬의 소위 불변 영역 또는 C 영역에 존재하는 개별적 항체 분자들간 차이를 나타내는 것으로 이해될 수 있다. 따라서, 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체는 가변 영역 (V 영역) 또는 불변 영역 (C 영역) 또는 이 둘 모두에서 개별적 항체 분자들간 서열 차이를 특징으로 하는 항체 분자를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 항체가 동일한 이소타입인데, 그 이유는 이것이 후속적인 정제를 상당히 용이하게 하기 때문이다. 예컨대 이소타입 Ig1, IgG2 및 IgG4의 항체들을 조합시키는 것도 고려할 수 있는데, 이들이 모두 함께 단백질 A 친화성 크로마토그래피를 이용하여 정제될 수 있기 때문이다. 바람직한 구체예에서, 폴리클로날 항체를 구성하는 모든 항체는 동일한 불변 영역을 지녀서 정제를 추가로 촉진시킨다. 더욱 바람직하게는, 항체가 중쇄의 동일한 불변 영역을 지닌다. 경쇄의 불변 영역도 별개의 항체들에 걸쳐 동일할 수 있다.

[0087] 항체의 치료학적 적용에 있어서, 소위 불변 영역, 특히 항체 중쇄의 폴리클론성이 흥미롭다. 다양한 면역글로불린 이소타입은 상이한 생물학적 작용 (표 1에 요약됨)을 가지며, 이들은 면역글로불린의 상이한 이소타입이 상이한 양태의 자연적 면역 반응에 관련될 수 있기 때문에 치료용 항체를 사용할 경우 조합되는 것이 바람직할 수 있다 (Canfield and Morrison 1991, J.Exp.Med. 173, 1483-91; Kumpel *et al*. 2002. Transfus.Clin.Biol. 9, 45-53; Stirnadel *et al*. 2000. Epidemiol. Infect. 124, 153-162).

[0088] 표 1: 사람 면역글로불린 이소타입의 생물학적 작용

	사람 면역글로불린								
	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4	IgA_1	IgA_2	IgM	IgD	IgE
전형적인 상보서열 활성화	+++	++	++++	+	-	-	++++	-	-
대안적인 상보서열 활성화	+	+	+	+++	+	-	-	+	-
태반 운반	+	++	+	++	-	-	-	-	-
세균 용해	+	+	+	+	+++	+++	+	?	?
매크로파지/기타 포식세포 결합	+	-	+	+	+	+	-	-	-
비만 세포/호염기성 결합	-	-	-	-	-	-	-	-	-
스타필로코커스 단백질 A 반응성	+	+	-	+	-	-	-	-	-

[0089]

[0090] 클론 다양성

[0091] 세포주의 클론 다양성은 재조합 폴리클로날 단백질을 발현하는 세포 풀(pool)로부터 분리된 클론에 대한 RFLP에 의해 분석될 수 있다. (RT)-PCR 생성물의 서열화는 클론 다양성을 분석하기 위한 또 다른 가능성을 나타낸다. 다양성은 또한 세포주에 의해 생성된 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체에 대한 작용성 시험 (예를 들어, ELISA)에 의해 분석될 수 있다. WO 2006/007853은 폴리클로날 세포주 및 폴리클로날 단백질의 특성규명 방법을 기술한다. 이러한 방법을 이용하여 세포주와 생성된 폴리클로날 항-RSV 항체의 클론 다양성을 분석할 수 있다.

[0092] 존재하는 경우, 클론 바이어스 (즉, 폴리클로날 항체를 구성하는 개별적 항체의 함량에 있어서 단계적 변화)는 트랜스펙션에 사용된 초기 라이브러리의 클론 다양성을 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체를 발현시키는 세포 (세포주)의 풀에서 발견되는 다양성과 비교함으로써 평가될 수 있다.

[0093] 클론 다양성은 폴리클로날 항-RSV 항체의 개별적 구성원의 분포로서 평가될 수 있다. 이러한 분포는 트랜스펙션 동안 세포주로 원래 도입된 상이한 엔코딩 서열의 수와 비교한 최종 폴리클로날 항-RSV 항체 조성물 중의 상이한 개별적 구성원의 총 수로서 평가될 수 있다. 이러한 경우, 충분한 다양성은 트랜스펙션에 원래 사용되는 엔코딩 서열의 50% 이상, 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 예컨대 적어도 95%, 97%, 98% 또는 99%가 최종 폴리클로날 항-RSV 항체의 상이한 개별적 구성원으로서 확인될 수 있는 경우에 달성되는 것으로 여겨진다. 또 다른 방식으로 발현될 때, 클론 다양성은 폴리클로날 항-RSV 항체의 단 1개의 구성원이 제조 동안 소실된 경우나, 2, 3, 4 또는 5개의 구성원이 소실된 경우 충분한 것으로 고려될 수 있다.

[0094] 바람직하게는 폴리클로날 조성물의 개별적 구성원의 분포를 또한 개별적 구성원 중의 상호 분포에 의해 평가할 수 있다. 이러한 경우, 충분한 클론 다양성은 항-RSV 항체 조성물 중의 어떠한 단일 구성원도 최종 폴리클로날 항-RSV 항체 조성물 중의 단백질의 총 수의 75%를 초과하여 구성하지 않을 경우 달성되는 것으로 여겨진다. 바람직하게는, 어떠한 개별적 구성원도 최종 폴리클로날 항-RSV 항체 조성물 중의 항체의 총 수의 50%, 더욱 바람직하게는 25%, 가장 바람직하게는 10%를 초과하지 않는다. 폴리클로날 항-RSV 항체 조성물 중의 개별적 구성원의 분포에 기초한 클론 다양성의 평가는 RFLP 분석, 서열 분석 및 단백질 분석, 예컨대 폴리클로날 항-RSV 항체의 특성규명에 대해 이후에 기재된 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0095] 클론 다양성은 또한 최종 생성물에서 각 항체의 소정의 상대량을 설정함에 의해 정의될 수 있다. 10개의 별개의 항체를 지니는 폴리클로날 항체의 경우, 소정의 상대량은 예컨대 각 항체에 대해 10%일 수 있다. 소정의 상대량은 또한 각 별개의 항체에 대해 상이할 수 있다. 그렇다면, 생성물 중 별개의 항체량이 소정의 상대량과 75% 미만으로 상이한 경우 클론 다양성은 충분한 것으로 말해질 수 있다. 바람직하게는 소정의 상대량과 50% 미만, 심지어 보다 바람직하게는 25% 미만, 가장 바람직하게는 10% 미만으로 상이하다.

[0096] 클론 다양성은 a) 발현 수준의 차이의 결과로서, b) 세포 증식 중 변이의 결과로서 발생할 수 있는 클론 바이어스의 결과로서 감소될 수 있다. 이러한 바이어스가 발생하는 경우, 클론 다양성 손실의 이러한 각각의 원인은 본원에 기술된 바와 같은 방법에 따라 적은 변형에 의해 용이하게 개선된다.

[0097] 연장된 기간 동안 세포주에서 개별적 세포의 세포 증식율의 변화는 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체 발현에 바이어스를 도입하여, 세포주에 의해 발현된 재조합 폴리클로날 단백질의 일부 구성원의 존재를 증가시키거나 감소시킬 수 있었다. 본 방법이 숙주 세포의 게놈으로의 무작위 인테그레이션에 기초하므로, 위치 및 복사체 수 둘 모두가 폴리클로날 세포주의 구성원들간에 다양하다. 이것은 클론들 사이에서 증식율 및 발현 수준의 차이를 발생시킬 것이다. 유사한 증식율을 지니는 세포 클론을 선택함에 의해, 이러한 문제를 최소화한다. 추가의 가능성은 폴리클로날 단백질의 각 구성원에 대해 하나를 초과하는 클론을 이용하는 것이다. 조성물의 안정성은, 폴리클로날 항-RSV 항체의 각 구성원에 대해 단 하나의 클론을 이용할 때보다 폴리클로날 단백질의 단일 구성원을 발현시키는 3 내지 5개의 클론을 이용할 때 증가될 수 있다.

[0098] 재조합 폴리클로날 단백질의 한 별개의 구성원을 발현시키는 세포는 바람직하게는 1개 이상의 클로닝된 세포, 예컨대 둘 이상, 예를 들어 셋 이상, 예컨대 4개 이상, 예를 들어 5개 이상, 예컨대 6개 이상, 예를 들어 7개 이상, 예컨대 8개 이상, 예를 들어 9개 이상, 예컨대 10개 이상, 예를 들어 11개 이상, 예컨대 12개 이상, 들어 13개 이상, 예컨대 14개 이상, 예를 들어 15개 이상, 예컨대 16개 이상, 예를 들어 17개 이상, 예컨대 18개 이상, 예를 들어 19개 이상, 예컨대 20개 이상, 들어 21개 이상, 예컨대 22개 이상, 예를 들어 23개 이상, 예컨대 24개 이상, 예를 들어 25개 이상, 예컨대 26개 이상, 예를 들어 27개 이상, 예컨대 28개 이상, 예를 들어 29개 이상, 예컨대 30개 이상, 예를 들어 35개 이상, 예컨대 40개 이상, 예를 들어 45개 이상, 예컨대 50개 이상, 예를 들어 60개 이상, 예컨대 70개 이상, 예를 들어 80개 이상, 예컨대 90개 이상, 예를 들어 100개 이상의 클로닝된 세포로부터 유도된다. 대부분의 목적을 위해, 클로닝된 세포의 수는 50개 미만, 예를 들어 20개 미만, 예컨대 15개 미만, 예를 들어 10개 미만이다.

[0099] 이러한 문제를 다루기 위한 또 다른 방법은 하나 이상의 선택 표준을 이용하여 성장 속도, 배가 시간, 발현 수준, 생산 수준, 시간에 따른 생산 안정성, 생존력, 내구력, 강건성, 형태학, 및 복사체 수로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 표준에 관해 미리 설정된 특정 한계 내에서 세포가 균일하도록 하는 것이다.

[0100] 증식율에 있어서 이러한 변화의 한 이유는, 초기 트랜스펙션에 사용된 출발 세포주를 구성하는 세포 군집이 이종성이라는 데에 있을 수 있었다. 세포주에서 개별적 세포는 연장된 기간에 걸쳐 상이하게 진화하는 것으로 공지되어 있다. 더욱 상동인 출발 물질을 보장하기 위해, 발현 벡터로 트랜스펙션하기 전에 세포주의 서브클로닝 또는 반복된 서브클로닝을, 단일 세포 수준으로 낮춘 세포주의 한계 희석법을 이용하여 각각의 단일 세포를 신규한 군집의 세포로 성장시키며 (소위 한계 희석법에 의한 세포 서브클로닝) 수행할 수 있다.

[0101] 잘 규정된 세포 군집을 확보하기 위한 단일 세포 클로닝의 대안적이고 바람직한 방법은 트랜스펙션 후 선택 절차 이전에 형광활성세포분류 (FACS)를 이용하는 것이다. 형광 표지된 항체는 IgG 구성물로 트랜스펙션된 세포의 풀로부터 유래된 고도로 생산적인 세포에 대한 부화를 위해 사용될 수 있다 (Brezinsky *et al*. J. 2003. Immunol Methods 277, 141-155). FACS 분류의 이점은 이 방법이 각 단일 세포의 발현 수준에 관한 정보를 동시에 제공하면서 단일 세포 클로닝 (웰로의 단일 세포 분류에 의해)을 조합시킨다는 것이다. 분류 절차를 추가로 개선시키기 위해, 생존력 균주를 포함시켜 죽거나 죽어가는 세포를 폐기한다. FACS 절차는 세포가 전단 스트레스를 포함하는 상당히 호된 조건을 겪게 한다. 이것은 간접적으로 세포가 이러한 조건에 대한 내성에 대해 선택됨을 의미한다. 더욱이, FACS 절차는 높은 수의 단일 세포가 분류되도록 자동화된다.

[0102] FACS 방법은 유사한 수준의 면역글로불린을 발현시키는 세포를 분류하기 위해서도 이용될 수 있어서 생산성에 관해 상동인 세포 군집을 생성한다. 유사하게, 형광 염료 5,6-카르복실플루오레세인 디아세테이트 숙신이미딜 에스테르(CFSE)로 표지시킴에 의해 유사한 증식율을 나타내는 세포를 FACS 방법에 의해 선택할 수 있다.

[0103] 본 발명의 중요한 구체예는 폴리클로날 항-RSV 항체의 각 구성원에 대한 하나 이상의 클로닝된 세포주의 생성이다. 단일 세포 클론의 생성은 다수의 표준 기술들 중 임의의 하나를 이용하여 수행될 수 있다. 그러나, 생존력 및 IgG 수준에 대해 세포를 선택하고 웰로 개별적으로 분류하는 FACS 세포 분류가 폴리클로날 워킹 세포 뱅크를 제조하기에 적합한 안정한 클론을 제공하는 것으로 일관되게 판명되었다. 개별적인 클론은 세포 분류 후 선택 압력하에서 특정 일수의 배양 이후에 선택되는 것이 바람직하다. 클론이 분류 이후 동일한 날에 선택되기 때문에, 클론의 성장 속도는 비교적 균일할 것이다. 이에 추가하여, 콜로니를 시각적으로 조사하여 형태학 및 낮은 성장 속도에서 트랜스펙션되지 않은 원래 세포주에 비해 큰 변화를 갖는 클론을 폐기한다. 마지막으로, 항체 발현의 수준을, 예컨대 ELISA 또는 다른 분석적 기술을 이용하여 검정할 수 있고, 높고 비교적 균일한 발

현 수준을 지니는 클론을 선택할 수 있다.

[0104] 증식율 유도된 바이어스가 발생한다 하더라도, 개별적 구성원의 손실 또는 과다-표출(over-representation)은 최종 재조합 폴리클로날 단백질 생성물의 다양성 요건 및 시간에 따른 다양성의 안정성에 따라 반드시 중요한 것은 아니다.

[0105] *재조합 모노클로날 항-RSV 생산 시스템*

[0106] 본 발명은 또한 특정 모노클로날 항-RSV 항체의 발현을 위한 세포주에 관한 것이다. 세포주의 확립, 세포의 선택, 벡터의 설계, 클로닝 전략, 세포 배양, 및 폴리클로날 항체용 항체의 회수에 관해 언급된 것 중의 많은 부분이 또한 본 발명의 모노클로날 양태에 관한 것이다.

[0107] 가장 넓은 "모노클로날" 양태에서, 본 발명은 표 3에 열거된 항체의 상보성 결정 영역 (CDR)을 적어도 포함하는 항체로 구성된 군으로부터 선택된 항-RSV 항체의 발현을 유도할 수 있는 발현 구성물을 포함하는 세포에 관한 것이고, 이 때 세포는 게놈의 무작위 부분에 안정하게 인테그레이션된 하나 이상의 발현 구성물을 포함한다.

[0108] 이러한 세포는, 상기 세포의 게놈으로의 무작위 인테그레이션을 허용하는 조건하에 상기 항-RSV 항체를 코딩하는 발현 구성물로 세포를 트랜스펙션하고, 무작위 위치에 안정하게 인테그레이션된 발현 구성물을 지니는 하나 이상의 세포를 선택함에 의해 생성될 수 있다. 이러한 조건하에서의 트랜스펙션은 무작위 위치에서 숙주 세포의 게놈으로 둘 이상의 발현 구성물의 인테그레이션을 종종 초래한다.

[0109] 무작위 인테그레이션을 충분히 이용하기 위해 트랜스펙션 및/또는 선택은 발현 구성물의 증폭을 지지하고 한층 더 높은 발현 수준을 초래하는 조건하에 수행될 수 있다.

[0110] 특정 구체예에서, 모노클로날 항-RSV 항체는 클론 735, 736, 744, 793, 795, 796, 799, 800, 801, 804, 810, 811, 812, 814, 816, 817, 818, 819, 824, 825, 827, 829, 830, 831, 835, 838, 841, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 861, 863, 868, 870, 871, 880, 881, 884, 886, 888 및 894의 V_H 및 V_L 서열 쌍으로부터의 CDR을 포함하는 항체들로 구성된 군으로부터 선택된다. 이러한 클론에 대한 V_H 및 경쇄 서열이 본원에 제공된다.

[0111] 바람직한 구체예에서, 모노클로날 항-RSV 항체는 클론 793, 800, 810, 816, 818, 819, 824, 825, 827, 831, 853, 855, 856, 858, 868, 880, 888 및 894로부터의 항체 및 상기 항체들의 CDR을 포함하는 항체들로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0112] 심지어 보다 바람직하게는, 모노클로날 항-RSV 항체가 클론 793, 800, 810, 818, 819, 824, 825, 827, 831, 853, 858, 888 및 894로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0113] CDR이 클론 810으로부터 비롯된 모노클로날 항체가 특히 바람직하고 CDR이 클론 824로부터 비롯된 모노클로날 항체가 심지어 더욱 바람직하다. 두 항체 모두는 양호한 바이러스 중화 효능을 나타내었고 RSV 감염의 동물 모델에서 시험했을 때에도 역시 우수하였다.

[0114] *숙주 세포*

[0115] 숙주 세포는 DNA를 이의 염색체로 인테그레이션시킬 수 있거나 미니-염색체, YAC(효모 인공 염색체), MAC(마우스 인공 염색체) 또는 HAC(사람 인공 염색체)과 같은 여분-염색체외 엘리먼트를 보유할 수 있는 임의의 세포로부터 생성될 수 있다. MAC 및 HAC는 본원에 참고문헌으로 인용된 WO 97/40183호에 상세히 기술되어 있다. 바람직하게는, 포유동물 세포, 예컨대 CHO 세포, COS 세포, BHK 세포, 흑색종 세포 (예를 들어, Sp2/0, YB2/0 또는 NS0 세포), 섬유모세포, 예컨대 NIH 3T3, 및 무한증식되는 사람 세포, 예컨대 HeLa 세포, HEK 293 세포, 또는 PER.C6가 사용된다. 그러나, 포유동물 이외의 원핵 세포 또는 진핵 세포 예컨대, 식물 세포, 곤충 세포, 효모 세포, 진균, 대장균(*E.coli*) 등도 사용될 수 있다. 동일한 숙주 세포가 모노- 및 폴리클로날 항체 발현에 이용될 수 있다.

[0116] 본 발명의 일 구체예에서, 출발 물질로서 사용될 세포주는 세포주를 단일 세포 수준으로 소위 한계 희석한 후, 벡터 라이브러리로 트랜스펙션하기 전에 각각의 단일 세포를 새로운 세포 군집으로 성장시킴으로써 서브클로닝된다. 이러한 서브클로닝은 또한 필요에 따라, 이후에 적절한 세포주를 선택하는 과정에서 수행될 수 있다. 단일 세포 클로닝의 다른 방법은 FACS 클로닝 (Brezinsky *et al*. J. 2003. Immunol Methods 277, 141-155), LEAP™ 기술 (from Cyntellect, San Diego, California, USA), 및 ClonePix (from Genetix, UK)를 포함한다.

[0117] *인테그레이션을 위한 벡터*

[0118] 적합한 벡터는 적합한 선택 유전자를 포함한다. 포유동물 세포 발현에 사용된 적합한 선택 유전자는 영양 선택을 가능하게 하는 유전자, 예컨대 티미딘 키나아제 유전자 (TK), 글루타민 합성효소 유전자 (GS), 트립토판 합성효소 유전자 (trpB) 또는 히스티디놀 데하이드로게나아제 유전자 (hisD)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 선택 마커로는 약물 내성을 부여하는 항대사산물 내성 유전자, 예컨대 하이포크산틴 및 티미딘 결핍 배지로 선택될 수 있고 추가로 메토트렉세이트로 선택될 수 있는 디히드로폴레이트 환원효소 유전자 (dhfr), 마이코페놀산으로 선택될 수 있는 크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라아제 유전자 (gpt), 진핵세포의 G418 또는 원핵 세포에서 네오마이신 또는 카나마이신으로 선택될 수 있는 네오마이신 포스포트랜스퍼라아제 유전자 (neo), 하이그로마이신으로 선택될 수 있는 하이그로마이신 B 포스포트랜스퍼라아제 (hyg, hph, hpt) 유전자, 푸로마이신으로 선택될 수 있는 푸로마이신 N-아세틸-트랜스퍼라아제 유전자 (pac), 또는 블라스티시딘으로 선택될 수 있는 블라스티시딘 S 데아미나아제 유전자 (Bsd), 제오신 및 블레오마이신에 대한 내성을 매개하는 제오신 내성 유전자 (Sh ble)가 있다. 최종적으로, 예를 들어 유세포 분석기에 의해 분류될 수 있는 단백질을 엔코딩하는 유전자, 예컨대 녹색 형광 단백질 (GFP), 신경 성장 인자 수용체 (NGFR) 또는 기타 막 단백질, 또는 베타-갈락토시다아제 (LacZ)도 선택 마커로서 사용될 수 있다.

[0119] 선택 마커는 분리된 발현 벡터 상에 위치할 수 있어서, 선택 마커를 코딩하는 발현 벡터 및 항-RSV 항체나 항-RSV 항체의 서브유닛을 코딩하는 하나 이상의 발현 벡터(들)로 공동-트랜스펙션을 수행할 수 있다. 선택 마커는 또한 항체를 코딩하는 발현 벡터에 위치할 수 있다. 후자의 경우에, 선택 마커는 또한 항체 또는 이의 서브유닛 중 하나를 엔코딩하는 전사체 상에 위치하는 것이 바람직하다. 이것은, 예컨대 IRES 구성물을 이용하여 수행될 수 있다. 항체의 경우에, 선택 마커는, 예를 들어 항체의 중쇄와 같은 가장 큰 서브유닛을 엔코딩하는 전사체 상에 위치하는 것이 바람직하다.

[0120] 항체 유전자의 인테그레이션을 위한 벡터는 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 한 구성원을 엔코딩하는 DNA를 추가로 포함하며, 이는 단백질의 발현을 유도하는 포유동물 자체의 프로모터 뒤에 온다. 항-RSV 항체의 사슬을 엔코딩하는 DNA는 각각의 사슬의 높은 수준의 발현을 유도하는 (양방향성 또는 일방향성) 포유동물 자체의 프로모터 뒤에 올 수 있다. 양방향성 발현인 경우, 발현 벡터내의 헤드-투-헤드 프로모터 배치가 사용될 수 있으며, 일방향성 발현인 경우, 예를 들어 IRES 서열과 조합된 하나의 프로모터 또는 두 개의 프로모터가 발현을 위해 사용될 수 있다. 동일한 전사체에 의해 엔코딩되고 IRES 서열에 의해 분리된 두 상이한 서브유닛을 지니는 바이-시스트로닉 발현 벡터가 유사하게 고려될 수 있다.

[0121] 적합한 헤드-투-헤드 프로모터 배치는, 예를 들어 양쪽 배향 둘 모두로의 마우스 메탈로티오네인-1 프로모터와 함께 AdMLP 프로모터, 양쪽 배향 둘 모두로의 연장 인자-1 프로모터와 함께 AdMLP 프로모터 또는 양쪽 배향 둘 모두로의 MPSV 프로모터와 함께 CMV 프로모터, 또는 양쪽 배향 둘 모두로의 CMV 프로모터이며 이로 제한되지 않는다.

[0122] 항체의 경우, 경험에 따르면 세포에 의해 발현된 중쇄의 양이 경쇄의 양을 초과하지 않아야 한다. 따라서, 경쇄의 발현을 지시하는 프로모터는 적어도 중쇄의 발현을 지시하는 프로모터만큼 강한 것이 바람직하다.

[0123] 기능적 리더 서열을 엔코딩하는 핵산 서열이 발현 벡터내에 포함되어, 세포 소기관과 같은 세포내의 특이적 위치 또는 내부 원형질 세망으로 유전자 생성물을 유도한다. 강한 폴리아데닐화 시그널은 단백질-엔코딩 DNA 서열의 3'측에 위치할 수 있다. 폴리아데닐화 시그널은 초기 RNA 전사체의 종료 및 폴리아데닐화를 보장하며, 이는 메세지 안정성과 상호관련된다. 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 구성원을 엔코딩하는 DNA는, 예를 들어 항체 또는 항체 단편의 중쇄와 경쇄 둘 모두를 엔코딩할 수 있으며, 각각의 유전자 서열은 임의로 포유동물 자체의 프로모터 엘리먼트 뒤에 위치하고/거나 두 개의 사슬 각각을 높은 수준으로 발현시키는 강한 폴리 A 시그널 앞에 위치한다.

[0124] 인테그레이션을 위한 발현 벡터는 추가의 전사 조정 요소, 예컨대 인테그레이션 부위에서의 증가된 발현을 위한 UCOE (편재성 크로마틴 개방 엘리먼트), 항-리프레서 또는 인핸서를 수반할 수 있다. UCOE는 크로마틴을 개방시키거나, 크로마틴을 개방된 상태로 유지시키며, 작동가능하게 연결된 유전자의 재현가능한 발현을 촉진시킨다 (본원에 참고문헌으로 인용된 WO 00/05393 및 Benton et al, Cytotechnology 38:43-46, 2002에 상세히 기술됨). 추가로 인핸서는 예컨대 문헌[Girod & Mermod 2003 ("Chapter 10: Use of scaffold/matrix attachment regions for protein production", pp 359-379 in Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells, SC Makrides (ed), 2003, Elsevier Science BV)에 개시된 매트릭스 어태치먼트 영역(MAR)을 포함한다. 항-리프레서 엘리먼트는 STAR 엘리먼트를 포함하나 이로 제한되지 않는다 (Kwaks et al Nat Biotechnol. 2003 May; 21(5):553-8). 상기 개시된 하나 이상의 조정 요소가 숙주 세포의 염색체로 인테그레이션되는 경우, 이들은 이

종성 조정 엘리먼트로서 불린다.

[0125] *항-RSV 항체의 고-수준 발현을 위한 발현 시스템의 확립*

[0126] 세포로의 핵산 서열의 도입 방법은 당 분야에 공지되어 있다. 이들 방법은 전형적으로 세포, 게놈 또는 여분의 -염색체 엘리먼트로 관심있는 서열을 도입시키기 위해 DNA 벡터를 사용하는 것을 포함한다. 세포의 트랜스펙션은 리포펙션, 화학적으로 변형된 트랜스펙션, 칼슘 포스페이트 침전, 전기천공, 미세주입, 리포좀 융합, RBC 고스트 융합, 원형질체 융합, 바이러스 형질도입 등을 포함하는 당 분야에 공지된 많은 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0127] 숙주 세포주의 트랜스펙션을 위해, 벡터 라이브러리를 사용하며, 여기서 각각의 벡터는 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 한 구성원을 엔코딩하는 핵산 서열의 단 하나의 복사체를 포함한다. 발현 벡터 라이브러리는 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체를 총괄적으로 엔코딩한다. 인테그레이션에 적합한 벡터는 이전 섹션에 기술되어 있다.

[0128] 재조합 폴리클로날 생산 세포주의 생성 및 이러한 세포주로부터의 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 생성은 여러 상이한 트랜스펙션 및 제조 전략에 의해 달성될 수 있다.

[0129] 도 1에 예시된 바람직한 트랜스펙션 방법은 라이브러리를 구성하는 개별적 벡터를 별도로 이용하여 숙주 세포를 트랜스펙션시키는 높은 처리량 방법이다. 이러한 방법은 개별적 트랜스펙션으로 불린다. 개별적으로 트랜스펙션된 숙주 세포는 바람직하게는 개별적으로 선택된다. 그러나, 이들은 또한 선택 전에 풀링될 수 있다. 선택 시 생성되는 개별적 세포 클론은 발현 수준, 증식율 및 인테그레이션 패턴에 관해 분석될 수 있으며, 바람직하게는, 유사한 성장 속도, 유사한 복사체 수, 유사한 발현 및/또는 유사한 강건성 수준을 갖는 것들을 폴리클로날 항-RSV 항체 라이브러리 스톡을 생성하는데 사용할 수 있다. 개별적 세포 클론을 혼합시켜 스톡을 생성시키기 전, 이들이 스톡으로부터 재생된 직후 또는 짧은 증식 또는 적응 시간 후에, 요망되는 폴리클로날 세포주를 수득할 수 있다. 이러한 접근법은 조성물의 안정성을 추가로 개선시킬 수 있다. 단계 a-d는 모노클로날 항-RSV 항체의 발현을 위한 세포주를 확립하는데 이용될 수 있다.

[0130] 항-RSV 항체의 경우, 숙주 세포의 게놈으로의 다중 인테그레이션을 허락하는 이러한 대규모 트랜스펙션은 서브유닛의 스크램블링을 초래할 것이다. 많은 경우에, 예컨대 약제학적 용도를 위한 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체를 제조하는 경우에, 스크램블링은 회피되어야 한다. 다합체 단백질의 경우, 스크램블링이 허용될 수 있거나 트랜스펙션이 각 숙주 세포의 게놈으로의 단 하나의 복사체의 인테그레이션을 보장하는 조건하에 수행되는 경우, 대규모 트랜스펙션이 수행될 수 있다. 이러한 방법의 예로는 레트로바이러스 형질도입 및 스페로블라스트(sphaeroblast) 융합이 있다.

[0131] 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체 제조를 개시하기 전에 폴리클로날 세포주의 동결된 스톡을 생성할 수 있다. 제조를 위해 요망되는 폴리클로날 세포주를 수득하기 위해, 동결된 스톡을 생성하기 전, 스톡으로부터 재생된 직후 또는 짧은 증식 및 적응 시간 후에 클론을 혼합시킬 수 있다.

[0132] 상기에 개요된 제조 전략에서의 공통된 특징은 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체를 구성하는 모든 개별적인 구성원들이 하나의 컨테이너 또는 제한된 수의 컨테이너, 예컨대 생물반응기에서 생성될 수 있다는 것이다.

[0133] 발현 수준을 증가시킬 필요가 있는 경우, DHFR 유전자 또는 글루타민 합성효소(GS) 유전자, hprt (히포크산틴 포스포리보실트랜스퍼라아제) 또는 트립토판 합성효소 유전자에 대한 선택을 이용하여 유전자 증폭을 수행할 수 있다. 이것은 상기 선택 마커를 포함하는 벡터의 사용을 요구한다. 본 발명의 한 구체적인 특징은 복사체 수를 비교적 낮게 유지하여 세포의 안정성을 높게 유지하는 것이다. 따라서, 세포는 (예컨대 실시예에 사용된 유형의 구성물에 대하여 낮은 농도의 MTX (예컨대 1-10 nM)을 지니는 누클레오시드 비함유 배지에서) 비교적 온당한 선택 압력하에 단 일 라운드로 선택되는 것이 바람직하다. 온당한 선택 압력은 매우 높은 복사체 수의 불안정성을 회피하면서 높은 발현을 초래하는 균형을 이룬 복사체 수를 야기하는 것으로 여겨진다.

[0134] 보다 높은 발현 수준을 달성하기 위해, 발현에 사용된 세포주는 폴리클로날 항-RSV 항체의 발현을 제어하는 프로모터를 향상시킬 수 있는 이종성 트랜스활성화제를 포함한다. 트랜스활성화제 및 프로모터의 적합한 조합의 예가 하기에 열거된다.

[0135] **트랜스활성화제** **프로모터 예**

[0136] 렌티바이러스 Tat 긴 말단 반복(LTR)

[0137] 아데노바이러스 E1A HCMV 주요 IE 인핸서/프로모터

[0138] 단순 헤르페스 바이러스 VP16 단순 헤르페스 바이러스 유전자 프로모터는 IE175이다 (US6,635,475)

[0139] B형 간염 바이러스 X 단백질 (HBx) SV40조기

[0140] 합성 Zn-핑거 단백질 합성

[0141] SV40 거대T 항원 SV40 후기 프로모터

[0142] 테트라시클린-제어된 활성화제 (tTA) 합성 트랜스

[0143] 사람 시토메갈로바이러스 IE2p86 HCMV 주요 IE 인핸서/프로모터

[0144] 사람 시토메갈로바이러스 IE1p72 HCMV 주요 IE 인핸서/프로모터

[0145] 엡스타인-바 바이러스 R (Rta) EBV 프로모터 트랜스활성화제

[0146] 갑상선 호르몬 수용체 성장 호르몬 프로모터

[0147] 글루코코르티코이드 호르몬 수용체 유방 종양 바이러스(MMTV) 프로모터

[0148] 바람직하게는, 세포주는 트랜스활성화제를 코딩하는 발현 구성물로 트랜스펙션되고 클론은 한계 희석법 또는 단일 세포 클로닝을 위한 기타 방법을 이용하여 선택된다. 발현 벡터는 본원에서 발현 벡터에 대해 개시된 대로 프로모터, 선택 마커 등과 같은 엘리먼트를 포함할 수 있다. 바람직하게는 트랜스활성화제의 발현을 제어하는 프로모터는 연장 인자 1 프로모터, CMV 프로모터, 메탈로티오네인-1- 프로모터 또는 유사한 것들과 같은 항시적 프로모터이다. 바람직한 구체예에서, 프로모터는 CMV 프로모터이다.

[0149] 각 항-RSV 항체 구성원이 두 개의 폴리펩티드 사슬로 구성된 폴리클로날 항-RSV 항체를 제조하기 위하여, 사슬의 조합이 친화성, 특이성 및 이들을 형성하는 단백질의 활성에 중요할 수 있다. 이러한 이유로 폴리클로날 항-RSV 항체의 개개 구성원을 구성하는 폴리펩티드 사슬은 바람직하게는 인테그레이션에 이용되는 동일한 벡터에 정위됨으로써 이들이 공정을 통털어 함께 유지될 것을 보장한다. 대안적으로, 숙주 세포는 중쇄 및 경쇄의 동족(cognate) 쌍을 코딩하는 발현 벡터의 쌍으로 트랜스펙션될 수 있다.

[0150] 하기 설명은 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체 발현 세포주를 어떻게 수득하는 지에 관한 일례이다.

[0151] 반대되는 전사 방향으로 정위된 두 프로모터를 지니는 항시적인 발현을 위한 보편적인 프로모터 카세트, 예컨대 가변 중쇄 및 모든 카파 또는 람다 경쇄에 의해 둘러싸인 헤드-투-헤드 구성을 고안할 수 있고, 이는 모든 구성물이 선택 마커 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 벡터로 운반되게 한다. 유도가능한 발현을 위한 프로모터 카세트도 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 더욱이, 프로모터는 반대 방향의 전사를 초래할 테일-투-테일이나 단방향 전사를 위한 테일-투-헤드로 정위될 수 있다. 유도될 수 있는 프로모터를 발현의 제어를 위해 이용할 수 있다. 트랜스펙션 후, 세포를 바람직하게는 안정한 형질전환체를 선택하기 위한 선택적인 조건하에 배양시킨다.

[0152] 이러한 조건하에 살아남은 세포를 통상적인 소형 배양 플라스크, Nunc 다층 세포 공장, 소형 고수율 생물반응기 (MiniPerm, INTEGRA-CELLine), 및 공동 섬유- 및 생물반응기 WAVE 백 (Wave Biotech, Tagelswangen, Switzerland)으로의 스피너 플라스크와 같은 상이한 배양 시스템에서 후속하여 성장시킬 수 있다. 세포를 ELISA를 이용하여 항체 생성에 대해 시험할 수 있다. 폴리클로날 세포주를 바람직하게는 혈청 비함유 배지에서 연장된 기간 동안 선택 압력하에 현탁 성장에서의 생존력에 대해 선택한다.

[0153] *발현 시스템에서 폴리클론성의 보존에 대한 평가*

[0154] 본 발명에 따라서, 폴리클론성이 실제로 변경되었을 때 생산을 중단할 수 있도록 발현 시스템의 폴리클론성이 생성 동안 심각하게 변경되지 않는 것을 보장하는 것이 종종 중요하다. 이것은 변이성 핵산 서열의 상대적인 발현 수준을 모니터링함에 의해 수행된 본 발명에 따른다. 발현 수준은 예를 들어 RELP 분석, 어레이 또는 실시간 PCR을 이용하여 mRNA 수준에서 또는 예를 들어 2차원 폴리아크릴아미드 겔 전기영동, 질량 분광분석 또는 다양한 크로마토그래피 기술을 이용하여 단백질 수준에서 모니터링될 수 있다. 이러한 기술들을 이용하여, 다수의 모든 개개 발현 수준에 대한 기준선 값을 확립한 다음 생산 동안 배양액으로부터의 샘플을 취하여 발현 수

준이 변화되었는지를 (전부 및 비교적) 측정할 수 있을 것이다. 본 발명의 통상의 실시에서, 기준선 값을 둘러싼 값의 범위를 확립할 수 있고, 비교 발현 수준이 범위 밖에서 발견되는 경우, 생산을 종료시킨다.

[0155] *세포 배양 및 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 생성*

[0156] 여기에 개시된 방법은 또한 본 발명의 모노클로날 항-RSV 항체의 제조에 적용된다.

[0157] 상기 기술된 바와 같이 생성된 폴리클로날 세포주는 세포의 게놈으로 삽입된 변이성 핵산 서열에 의해 엔코딩된 폴리클로날 항-RSV 항체를 발현시키기 위한 적합한 조건하에 적합한 배지중에서 성장할 수 있다. 세포 배양은 여러 단계로 수행될 수 있다. 포유동물 세포를 사용하는 경우, 선택된 세포를 바람직하게는 혈탁액 및 혈정 비함유 조건하에 성장시키는 것에 적응시킨다. 혈청 비함유 배지에서 성장에 대한 적응은 또한 폴리클로날 세포주를 위해 클로닝된 세포주를 혼합시키기 전에 수행되는 것이 바람직할 수 있다. 적응은 1 또는 2 단계로 선택 압력하에 또는 선택 압력 없이 수행될 수 있다. 바람직하게는, 제조된 약물 생성물의 순도를 손상시키지 않으며 제조 기간 내내 선택을 허락하는 선택 시스템을 이용한다. 일반적으로, 약제학적 용도를 위한 재조합 항-RSV 항체를 제조하기 위하여, 선택 압력을 제공하기 위해 예컨대 항생제 또는 다른 저분자량 약물을 사용하는 것은 바람직하지 않은데, 그 이유는 최종 생성물이 임의의 미량의 항생제를 함유하지 않는 것을 확인할 필요가 있을 것이기 때문이다.

[0158] 폴리클로날 세포주가 적합한 조건에 적응된 경우, 규모를 늘리기 시작할 수 있다. 이 시점에, 폴리클로날 워킹 세포 스톡 (폴리클로날 워킹 세포 뱅크, pWCB) 및/또는 폴리클로날 마스터 세포 뱅크 (pMCB)를 동결시킬 수 있다. 바람직하게는 30 내지 100 리터의 생물반응기를 이용하나, 더 작거나 (5-10 리터) 더 큰 (1,000, 5,000, 10,000, 15,000 리터 이하, 또는 심지어 더 큰) 생물반응기를 이용할 수 있다. 적합한 생산 시간 및 생물반응기 크기의 선택은 배치로부터의 단백질의 원하는 수율 및 세포주로부터의 발현 수준에 의존적이다. 시간은 이틀에서 3개월까지 다양할 수 있다. 발현된 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체는 세포 또는 상청액으로부터 회수될 수 있다. 재조합 항-RSV 항체는 당업자에게 공지된 공정에 따라 정제되고, 특성규명된다. 정제 절차의 예가 하기에 기술된다. 특성규명 공정의 예는, 예컨대 WO 2006/007853에 기술되어 있다.

[0159] *배양 상청액으로부터 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체의 정제*

[0160] 배양 상청액으로부터 항-RSV 항체의 분리가, 단백질의 생리-화학적 특성에서의 차이, 예를 들어 분자량, 순전하, 소수성, 또는 특이적 리간드 또는 단백질에 대한 친화성에서의 차이를 이용하는 다양한 크로마토그래피 기법에 의해 가능하다. 이와 같이, 단백질은 겔 여과 크로마토그래피를 사용하여 분자량에 따라, 또는 이온-교환 (양이온/음이온) 크로마토그래피를 사용하여 또는 대안적으로 크로마토그래피포커싱을 사용하여 순전하에 따라 분리될 수 있다. 유사하게는, 단백질은 특이적인 고정된 리간드 또는 단백질에 대한 친화성에 있어서의 차이를 이용한 친화성 크로마토그래피 또는 소수성 상호작용 또는 전하 유도 크로마토그래피를 사용하여 소수성에 따라 분리될 수 있다. 이와 같이, 항-RSV 항체와 같은 단백질의 복잡한 혼합물의 정제는 다양한 크로마토그래피 원리의 연속적인 조합에 의해 달성될 수 있다.

[0161] 이온-교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 및 겔 여과와 같은 후속 정제 단계와 조합된 친화성 크로마토그래피는 예를 들어 세포 배양 상청액으로부터 IgG (폴리클로날 및 모노클로날)를 정제하는데 종종 사용되어 왔다. 분리가 단백질(들)과 크로마토그래피 매트릭스에 결합된 특이적 리간드 사이의 가역적인 상호작용에 근거한 친화성 정제는 용이하고도 신속한 방법이며, 이는 높은 선택성, 일반적으로 높은 용량 및 더 적은 부피로의 농축을 제공한다. 단백질 A와 단백질 G 즉, 2개의 세균 세포 표면 단백질은 F_C 영역에 대한 높은 친화성을 가지며, 다양한 종으로부터 모노- 및 폴리클로날 IgG 및 이의 서브클래스의 정제 및 면역 복합체의 흡수와 정제를 포함한, 많은 일정한 적용을 위해 고정된 형태로 사용되었다.

[0162] 친화성 크로마토그래피 후, 다운스트림 크로마토그래피 단계, 예를 들어 이온-교환 및/또는 소수성 상호작용 크로마토그래피를 숙주 세포 단백질, 누출된 단백질 A 및 DNA를 제거하기 위해 수행할 수 있다.

[0163] 최종 정제 단계로서의 겔 여과는 이합체 및 기타 응집체와 같은 오염 분자를 제거하고, 샘플을 저장 완충제로 전달하는데 이용될 수 있다. 공급원 및 발현 조건에 따라, 요구되는 수준의 항체 순도를 달성하기 위한 추가의 정제 단계를 포함하는 것이 필요할 수 있다. 따라서, 소수성 상호작용 크로마토그래피 또는 이온-교환 크로마토그래피는 단백질 A 및 겔여과 크로마토그래피와 함께 빈번하게 사용되어 치료학적 용도를 위한 항체를 정제한다.

[0164] 정제를 용이하게 하기 위하여, 폴리클로날 항-RSV 항체의 모든 구성원이 중쇄 및/또는 경쇄의 동일한 불변 영역

을 공유하는 것이 바람직하다.

[0165] 기타 부류의 항체를 정제하기 위해, 대안적인 친화성 크로마토그래피 매질을 사용하여야 하는데 그 이유는 단백질 A 및 G가 IgA 및 IgM에 결합되지 않기 때문이다. 면역친화성 정제를 사용할 수 있거나 (고체상에 결합된 항-IgA 또는 항-IgM 모노클로날 항체), 대안적으로 이온-교환 및 소수성 상호작용을 포함하는 다단계 정제 방법을 사용할 수 있다.

[0166] 본원에 기재된 모노클로날 항체 중 하나를 정제할 때 당해 분야의 방법을 이용할 수 있다.

[0167] *구조적 특성규명*

[0168] 폴리클로날 항-RSV 항체의 구조적 특성규명은 혼합물의 복잡성으로 인해 고해상도를 요구한다 (클론 다양성 및 글리코실화). 전형적인 접근법, 예컨대 겔 여과, 이온-교환 크로마토그래피 또는 전기영동은 개별적 항체들을 식별하기에 충분한 해상도를 지닐 수 없다. 2차원 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (2D-PAGE)은 복잡한 단백질 혼합물을 프로파일링한 후, 질량 분광분석 (MS) 또는 액체 크로마토그래피 (LC)-MS (예를 들어, 프로테오믹)에 사용되었다. 단백질 전하 및 질량에 기초한 분리를 조합한 2D-PAGE는 혈청 샘플 중의 폴리클로날, 올리고클로날 및 모노클로날 면역글로불린을 구별하는데 유용한 것으로 입증되었다. 그러나, 이들 방법은 일부 제한점이 있다. 크로마토그래피 기술, 특히 일렉트로스프레이 이온화 MS에 결합된 LC 및 모세관은 복잡한 펩티드 혼합물 검정에의 적용이 점점 더 증가하고 있다. LC-MS는 모노클로날 항체의 특성규명에 사용되어 왔다. 매우 복잡한 샘플의 검정은 크로마토그래피 시스템의 더욱 높은 해상력을 요구하며, 이는 2차원 (또는 그 초과)으로 분리함으로써 수득될 수 있다. 이러한 접근법은 1차원으로 이온-교환 및 2차원으로 임의로 MS에 결합된 역상 크로마토그래피 (또는 소수성 상호작용)에 기초할 수 있었다.

[0169] *작용성 특성규명*

[0170] 모노- 및 폴리클로날 항-RSV 항체는 예를 들어 동일한 표적 또는 유사한 활성에 대해 특이성을 갖는 폴리클로날 항-RSV 항체를 이용한 비교성 연구를 통해 기능적으로 특성규명될 수 있다. 이러한 연구는 시험관내에서 및 생체내에서 수행될 수 있다.

[0171] 폴리클로날 항체의 시험관내 작용성 특성규명은, 예를 들어 면역침전법일 수 있으며, 이는 미정제 세포 용해물로부터 표적 항원의 분석적 분리를 위한 고도로 특이적인 기술이다. 면역침전법과 다른 기술, 예컨대 SDS-PAGE를 조합하고, 단백질 염색 (코마시 블루(Coomassie Blue), 은 염색 또는 비오틴 표지) 및/또는 면역블롯팅에 의해, 예를 들어 항원을 검출하고 정량하고, 이에 따라 항체의 작용성 특성 중 일부를 평가하는 것이 가능하다. 이러한 방법은 항체 분자의 수 또는 이들의 결합 친화성을 평가하지는 않지만, 표적 단백질의 가시화 및 이에 따른 특이성을 제공한다. 마찬가지로, 이러한 방법은 발현 공정 동안 항원에 대한 항체의 잠재적 차이 (클론 다양성의 완전성)를 모니터링하는데 사용될 수 있다.

[0172] 모노- 또는 폴리클로날 항체의 생체내 작용성 특성규명은, 예를 들어 감염 연구일 수 있었다. 마우스와 같은 실험 동물은, 예를 들어 RSV로 감염될 수 있으며, 이러한 바이러스에 대한 폴리클로날 항-RSV 항체가 발생하였다. 감염이 억제될 수 있는 정도는 폴리클로날 항-RSV 항체의 작용성을 나타낼 것이다.

[0173] *치료학적 조성물*

[0174] 본 발명의 구체예에서, 활성 성분으로서 재조합 모노- 및 폴리클로날 항-RSV 항체를, 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 약제 조성물은 포유동물의 질환을 치료하거나 예방하기 위한 것이다.

[0175] 본 발명의 약제 조성물은 공지된 방식으로 제조되며, 예를 들어, 통상적인 용해, 냉동건조, 혼합, 과립화 또는 당제화 공정에 의해 제조된다. 약제 조성물은 통상적인 약제학적 실시에 따라 제형화될 수 있다 (참조 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) ed. A.R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J.Swarbrick and J.C.Boylan, 1988-1999, marcel Dekker, New York, NY).

[0176] 활성 성분의 용액 및 또한 현탁액, 및 특히 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하게 사용되며, 예를 들어 활성 성분을 단독으로 또는 만니톨과 같은 담체와 함께 포함하는 냉동건조된 조성물의 경우에, 이러한 용액 또는 현탁액이 사용 전에 생성되는 것이 가능하다. 약제 조성물은 멸균되고/거나 부형제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤제 및/또는 에멀젼화제, 가용화제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 포함할 수 있으며, 공지된 방법, 예를 들어 통상적인 용해 또는 냉동 건조 공정에 의해 제조된다. 이러한 용액 또는 현탁액은 점도-증가 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 덱스트란, 폴리 비닐피롤리돈 또는 젤

라틴을 포함할 수 있다.

[0177] 주입 조성물은 멸균 조건하에 통상적인 방식으로 제조되며; 조성물을 앰플 또는 바이알에 넣고, 컨테이너를 밀봉시키는 것에 동일하게 적용된다.

[0178] 약제 조성물은 약 1% 내지 약 95%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 90%의 활성 성분을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 약제 조성물은, 예를 들어 단위 용량 형태, 예컨대 앰플, 바이알, 좌제, 드래그, 정제 또는 캡슐 형태일 수 있다.

[0179] *본 발명에 따른 조성물의 치료학적 용도*

[0180] 본 발명에 따른 본 발명의 방법에 의해 제조된 약제 조성물은 포유동물의 RSV 감염을 치료, 완화 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0181] 본 발명의 일 양태는 재조합 폴리클로날 항-RSV 항체 또는 항체 단편을 유효량으로 투여하여, 동물의 질환을 치료, 완화 또는 예방하는 방법이다.

[0182] 실시예

[0183] 하기 실시예는 본 발명을 설명하며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 판단되어서는 안된다.

[0184] 실시예 1 사람 항-RSV 항체의 클로닝 및 서열화

[0185] 본 실시예에서, 항-RSV 특이성을 지니는 전장 항체로서 발현된 동족 V_H 및 V_L 쌍을 함유하는 클론의 분리, 스크리닝, 선택 및 뱅킹(banking)을 설명한다. 동족 쌍의 클로닝 및 결합은 심플렉스(Symplex™) 동족 쌍 클로닝 기술을 이용하여 수행되었다 (Mejier et al, 2006, J. Mol. Biol, 358: 764-772; WO 2005/042774). 사람 항-RSV 항체의 클로닝, 특성규명 및 작용성 시험은 공동 계류중인 PCT/DK2007/000113에 개시되어 있다.

[0186] *도너*

[0187] RSV 활동기 동안 비도브르 병원 (Denmark)의 소아과 병동에 입원해 있는 소아의 부모 및 고용인 중에서 총 89명의 도너를 동원하였다. 18 ml의 초기 혈액 샘플을 뽑고, $CD19^+$ B 세포를 정제하고 ELISpot을 이용하여 항-RSV 항체의 존재에 대해 스크리닝하고 혈장 세포의 빈도를 FACS 분석에 의해 결정하였다.

[0188] 초기 혈액 샘플의 스크리닝에서 11명의 도너가 포지티브인 것으로 나타났고 450 ml의 두 번째 혈액 샘플을 이들 중 10명으로부터 수집하였다. 혈장 모세포를 단일-세포 분류하였고, CD19 포지티브 B 세포의 분획에 대해 ELISpot을 수행하였다.

[0189] 두 번째 혈액 공여에서, 총 혈장 세포 군집 중 0.2 내지 0.6%의 RSV 특이적 혈장 세포 (IgG+ 및 IgA+)의 ELISpot 빈도를 지니는 4명의 도너를 확인하였다. 이러한 빈도는 동족 V_H 및 V_L 쌍의 결합을 계속하는데 충분히 높은 것으로 고려되었다.

[0190] *동족 V_H 및 V_L 코딩 쌍의 분리*

[0191] 항체 레퍼토리를 엔코딩하는 핵산을 5명의 도너로부터의 단일 세포-분류된 혈장 세포로부터 다중 중복-연장 RT-PCR에 의해 분리시켰다. 다중 중복-연장 RT-PCR은 중쇄 가변 영역 유전자 단편(V_H) 및 전장 경쇄(LC)간에 물리적 결합을 생성한다. 하나는 V_H 증폭을 위한 것이고 하나는 LC 증폭을 위한 것인 두 프라이머 세트를 이용함에 의해, 모든 V_H-유전자 패밀리 및 카파 경쇄의 항체 유전자를 증폭시키기 위한 프로토콜을 설계하였다. 역전사 및 다중 중복-연장 PCR 이후에, 결합된 서열을 네스티드(nested) 프라이머 세트를 이용하여 두 번째 PCR 증폭시켰다.

[0192] 각 도너를 개별적으로 프로세싱하고, 1480 내지 2450 중복 생성물을 다중 중복-연장 RT-PCR에 의해 생성하였다. 각 도너로부터의 동족 결합된 V_H 및 V_L 코딩 쌍의 생성된 콜렉션을 풀링하고, 포유동물 IgG 발현 벡터로 삽입하였다. 생성된 레퍼토리를 대장균(*E.coli*)으로 형질전환시키고, 20개의 384-웰 마스터 플레이트로 통합시켜 저장하였다. 레퍼토리는 도너 당 $1x10^6$ 내지 $3.6x10^6$개 클론으로 구성되었다.

[0193] *개개 항체의 항원 특이성의 특성규명*

[0194] 스크리닝 동안 동정된 항체를, FLISA, ELISA 및 표면 플라스몬 공명(SPR; Biacore)에 의해 단일 RSV 항원 (재조

합 G 단백질, 재조합 또는 정제된 F 단백질) 또는 이의 펩티드 단편 (단백질 G, 서브타입 A 및 B의 보존된 영역 및 시스테인-코어 모티프, 및 SH 단백질, 서브타입 A 및 B의 세포외 도메인)에 대한 이들의 결합 특이성을 평가함에 의해 확인하였다. 잘-특성화된 시판 항체와의 경쟁에 의해 ELISA에서 에피토프 특이성을 결정하였고, 그 일부가 표 2에 제시되어 있다. 표 2에 제시된 모든 항체가 본 발명의 각기 개별적인 항체의 특성규명에 반드시 이용될 필요는 없었다. 간단히 말해, 에피토프 차단에 이용된 항체 또는 항체 단편을 매우 과량의, 즉 실험에 의해 측정된 (Ditzel et al., 3. Mol. Biol. 1997, 267:684-695) 75% 최대 결합을 제공하는 것들의 10배 농도로 고정된 항원과 함께 인큐베이션하였다 (RSV Long 입자, HyTest). 세척 이후, 개별적인 항체 클론을 차단된 항원과 다양한 농도에서 인큐베이션하고 임의의 결합된 사람 IgG를 염소-항-사람 HRP 컨주게이트 (Serotec)를 이용하여 표준 ELISA 프로토콜에 따라 검출하였다. 차단 및 프로빙 항체 둘 모두의 포화 농도 (실험에 의해 결정됨)를 이용하여 Biacore에서 상이한 항체 클론간의 쌍단위(pair-wise) 경쟁에 의해 에피토프 특이성을 추가로 특성화하였다. 직접 아민 커플링에 의해 고정된 정제된 F 또는 G 단백질 (Biacore)을 항원으로서 이용하였다. ELISA- 및 Biacore-기재 에피토프 맵핑 둘 모두에서, 에피토프 차단 이후에 감소된 결합을 비경쟁된 결합과 비교하였다.

[0195] 표 2: 항-F 및 항-G 항체의 에피토프 맵핑(mapping)을 위한 모노클로날 항체

[0196]

MAb/Fab	항원	항원성 부위	에피토프 (aa)	참조문헌
131-2a	F	F1	F1a	1,2
9C5	F	F1	F1a	5

MAb/Fab	항원	항원성 부위	에피토프 (aa)	참조문헌
92-11c	F	F1	F1b	1,2
102-10b	F	F1	F1c	1,2
133-1h	F	C	F2	1,2,3
130-8f	F	C	F2 (241/421)	1,2,3,4
143-6c	F	A/II	F3	1,2,3
팔리비주맵	F	A/II	(272)	8
1153	F	A/II	(262)	3,4
1142	F	A/II		3
1200	F	A/II	(272)	2,4
1214	F	A/II	(276)	3,4
1237	F	A/II	(276)	3,4
1129	F	A/II	(275)	3,4
1121	F	A/II		3
1112	F	B/I	(389)	3,6
1269	F	B/I	(389)	3,6
1243	F	C	(241/421)	3,6
Fab 19	F	A/II	(266)	7
RSVF2-5	F	IV	(429)	4
Mab19	F	IV	(429)	12
7.936	F	V	(432-447)	13
9.432	F	VI	(436)	13
63-10f	G (A)	G11	GCRR (A171-187)	1,2
130-6d	G (A)	G12	(A174-214)	1,2,9
131-2g	G (A+B)	G13	(150-173)	1,2,9
143-5a	G (A+B)	G5a		2
L9	G (A+B)	A1/B1	보존됨 (164-176)	14,15
8C5	G	ND		5

[0197]

MAb/Fab	항원	항원성 부위	에피토프 (aa)	참조문헌
1C2	G (A)	ND	GCRR (A172-188)	10,11
3F4	G (A)	ND		10,11
4G4	G (A)	ND	GCRR (A172-188)	10,11

[0198]

[0199] "항원" 열은 Mab/Fab에 의해 결합된 RSV 관련 항원을 나타내며, 서브타입 특이성이 공지된 경우, 이것을 ()로 표시한다. "에피토프(aa)" 열은 MAb/Fab에 의해 인식된 에피토프의 명칭을 나타내고, 추가로 ()에 RSV 도피 돌연변이를 생성하는 아미노산 위치, 또는 이에 대한 결합을 나타내는 펩티드/단백질 단편을 표시한다. 표 2에 숫자로 표시된 참조문헌(참조문헌)은 하기와 같다:

1. Anderson et al., J. Clin. Microbiol. 1986, 23:475-480.

2. Anderson et al., J. Virol. 1988, 62:1232-4238.

3. Beeler & van Wyke Coelingh, J. Virol. 1989, 63:2941-2950.

4. Crowe et al., JID 1998, 177:1073-1076.

5. Sominina et al., Vestn Ross Akad Med Nauk 1995, 9:49-54.

6. Collins et al., Fields Virology, p. 1313-1351.

7. Crowe et al., Virology 1998, 252:373-375.

8. Zhao & Sullender, J. Virol. 2004, 79:3962-3968.

9. Sullender, Virology 1995, 209:70-79.

10. Morgan et al., J. Gen. Virol. 1987, 68:2781-2788.

11. McGill et al., J. Immunol. Methods 2005, 297:143-152.

12. Arbiza et al., J. Gen. Virol. 1992, 73:2225-2234.

13. Lopez et al. J. Virol. 1998, 72:6922-6928.

14. Walsh et al., J. Gen. Virol. 1989, 70:2953-2961.

15. Walsh et al., J. Gen. Virol. 1998, 79:479-487.

[0200]

[0201] 더욱이, 항체 클론은 상이한 RSV 균주(Long 및 B1)에 감염된 사람 후두 상피 HEp-2 세포 (ATCC CLL-23)에 대한 결합에 관해서도 FACS에 의해 특성규명되었다. 간단히 말해, HEp-2 세포를 혈청 비함유 배지에서 0.1 pfu/세포의 비율로 24시간 (Long 균주) 또는 48시간 (B1 균주) 동안 RSV Long (ATCC 번호 VR-26) 균주 또는 RSV B1 (ATCC 번호 VR-1400) 균주로 감염시켰다. 탈착 및 세척 이후에 세포를 96-웰 플레이트에 분배하고 개개의 항-RSV 항체의 희석액(4 pM-200 μM)과 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 1% 포름알데히드에 고정시키고, 세포 표면-결합된 항체를, 염소 F(ab)$_2$ 항-사람 IgG-PE 컨주게이트 (Beckman Coulter)와 4℃에서 30분 동안 인큐베이션시킴에 의해 검출하였다. 가상(mock)-감염된 HEp-2 세포와의 결합을 유사하게 분석하였다. 단백질 G-특이적인 것으로 동정된 선택된 클론도 재조합 사람 프랙트알킨(CX3CL1; R&D systems)과의 교차-반응성에 대해 ELISA에 의해 시험하였다. 항-사람 CX3CL1/프랙트알킨 모노클로날 항체 (R&D systems)를 포지티브 대조군으로서 이용하였다.

[0202] *스크리닝*

[0203] IgG 항체-함유 상청액을 마스터 플레이트로부터의 세균 클론으로 제조된 DNA로 일시 트랜스펙션된 CHO 세포로부터 수득하고 RSV 항원과의 결합에 대해 스크리닝하였다. 대략 600개의 일차 히트(hit)를 서열화하고 정렬하였다. 대부분 둘 이상의 구성원의 클러스터로 되었으나, 소위 한원소집합(singleton)인 한 번만 단리된 클론도 있었다. 각 클러스터로부터의 대표적인 클론 및 한원소집합에 대해 확인 연구를 수행하였다. 다수의 일차 히트가, 페어링되지 않은 시스테인, 가능한 PCR 에러인 비-보존적인 돌연변이, 다중 코돈의 삽입 및/또는 결실, 및 트렁케이션과 같은 원치 않은 서열 특성으로 인해 추가의 특성규명으로부터 제외되었다.

[0204] 총 85개의 독특한 클론이 확인을 통과하였다. 이들을 표 3에 요약한다. 각 클론 번호는 특정 V_H 및 V_L 쌍을 명시한다. IGHV 및 IGKV 유전자 패밀리가 각 클론에 대해 표시되고 선택된 클론의 프레임워크 영역(FR)을 명시한다. 각 클론으로부터 발현된 항체의 상보성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열이 도시되며, 여기서 CDRH1, CDRH2, CDRH3은 중쇄의 CDR 영역 1, 2 및 3을 나타내고 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 경쇄의 CDR 영역 1, 2 및 3을 나타낸다.

[0205] 완전한 가변 중쇄 및 경쇄 서열이 표 3의 정보로부터 확립될 수 있다.

[0206] 표 3의 각 열에 대한 추가의 상세가 하기에 제공된다.

[0207] IGHV 및 IGKV 유전자 패밀리 명칭이 공인 HUGO/IMGT 명명법 (IMGT; Lefranc & Lefranc, 2001, The Immunoglobulin FactsBook, Academic Press)에 따라 지정되었다. 넘버링 및 정렬은 코티아(Chothia)(Al-Lazikani et al. 1997 J. Mol. Biol. 273:927-48)에 따른다. 클론 809는 5'에서 CDRH1으로 2개의 코돈 삽입을 지니고, 이것은 연장된 CDR 루프로 번역될 것이다. 클론 831은 CDRH1의 위치 31에 1개의 코돈 결실을 지닌다.

[0208] "Ag" 열은 ELISA, FLISA 및/또는 Biacore에 의해 결정된 대로, 명명된 클론으로부터 생성된 항체에 의해 인식된 RSV 관련 항원을 나타낸다. "+"는 클론이 RSV 입자 및/또는 RSV-감염된 세포에 결합되나, 항원이 동정될 수 없었음을 나타낸다.

[0209] "에피토프" 열은 명명된 클론으로부터 생성된 항체에 의해 인식되는 항원성 부위 또는 에피토프를 나타낸다. "U"는 에피토프가 공지되어 있지 않음을 나타낸다. UCI 및 UCII는 공지되지 않은 클러스터 I 및 II를 언급한다. 이러한 클러스터에 속하는 항체들은 유사한 반응성 프로필을 지니나 현재 특정 에피토프에 할당되어 있지 않다. 일부 항체는 A&C와 같은 복합 에피토프를 인식한다. ()에 표시된 에피토프는 ELISA에서만 동정되었다.

[0210] 표 3: 확인된 독특한 각 클론의 서열 및 특이성의 요약

클론	IGHV 유전자	CDRH1 3 3 1ab2345	CDRH2 5 6 012abc3456789012345	CDRH3 9 0 23456789abcdefghijklmn123	IGKV 유전자	CDRL1 2 3 3 456789abcdef234	CDRL2 5 01234567	CDRL3 8 9 9 8901234ab678	Ag	에피토프
735	4-59	D--YGWS	NIN---YRGNTNYNPSLKS	CARDVGYGSGQYFAH---------DVW	3-11	RASQSVNG-------HLA	NTFNRVT	CQQRSNWPPALTF	F	UCI
736	3-30	T--YGMH	FIRY--DGSTQDVYDSVKG	CAKDMDYYGSRSYSVTYYYQM---DVW	1-39	RASQRISN-------HLN	GASTLQS	CQQSYSTPP--INF	F	A/II
743	1-69	T--YTAI	RITP--MFDITNVAQKFQG	CARRGAVAIVPAAEDPYYYQM---DVW	2-28	RSSQSLLHS-NGNNYLD	LASNRAS	CMQSLQT----PTF	G	Centr. dom
744	1-2	G--YPMH	WINT--SSGGTNYAQKFQG	CARDEDGFMGTNSWYGWF-------DPW	3-20	RASQSVSSS-------YLA	GASSRAT	CQQYDSSLSGWTF	F	A/II
793	3-11	D--YYMS	YINR--GSTTIYYADSVKG	CARGLLIALFPATVELGAE------DIW	1-39	RASQSITG-------YLN	ATSTLQS	CQQSYNT----LTF	G	보존됨
794	1-18	N--YGLN	WINA--YNGNTVYSPSLQG	CARSYRSQTDILTGRYKGFGDVFDNW	1-12	RASQEGISS-------WLA	AASTLQS	CQQTNSFP---YTF	G	GCRRA
795	4-30-4	SGDYWS	YIF---HSGTTYNPSLKS	CARDVDDFPWGMGNRYLY------ALW	3-20	RASQSVSSS-------YLA	GASTGAT	CQQYGRTP---YTF	E	UCI
796	3-30	H--EGMH	IISY--DGNNVHYADSVKG	CAKDDVATDLAAYTYP---------DVW	2-29	RSSQSLLES-DGKTFLY	LVSKLDS	CMQGLKIP---RTF	G	보존됨
797	1-18	R--EGIS	WISA--DNGNTVYAQNFQD	CVRGGVTNNRVYYYYGM-------DVW	1-9	RASQGISS-------YLA	AASTLQS	CQQVDTYP---LTF	G	GCRRA
798	7-4-1	S--YPMN	WINT--NTGDPAYAQDFTG	CAWFGEPGFLF---------------DVW	1-16	RASQDINN-------WYA	AASSLQS	CQQYKSLP---FTF	G	GCRRA
799	3-30	N--YGMH	VISY--DGRNKYFADSVKG	CARGSVQVWHLHGLF-----------DNW	1-5	RASQGVSS-------WVA	EASNLES	CQQYHSYSG-YTF	E	U
800	3-33	D--YGMN	VIWH--DGSNKNYIDSVKG	CARPTYEFWSGYYP-----------DFW	1D-13	RASQGITD-------SLA	AASRLES	CQQYSSSP---ATF	E	F1
801	3-33	S--YGMH	VIYY--DGSNEYYADSVKG	CARRWLGM-----------------DFW	2-28	RSSQSLLHS-NGFNYVD	LGSNRAS	CMQALETP---LTF	F	F1
802	3-48	S--YEMN	YISY--SSSSTIYYADSVKG	CARRARGKKV----------------DFW	1-9	RASQGISS-------YLA	VASTLES	CQQSKSFP---PTF	E	U
803	4-30-4	SGDYFWS	YIY---SGSSSTFTNPSLKS	CARGGTLITTGGDV-------------HLW	2-29	RSSQSLLES-DGKTFLY	EVSSRDS	CMQGLKIP---RTF	G	U
804	3-64	N--YAMH	ATSST--DGSSTYYADSLKG	CARRFWGFGNFF--------------DYW	3-20	RASQSVSSS-------YLA	AASTLQS	CQQVDTYP---LTF	G	보존됨
805	4-59	G--DFWS	YIY---YRGSTYYNPSLKS	CARRGHHSGSGSDYYSFF--------DYW	3-20	RASQGINT-------YLN	AASSLQS	CQQSANSP---HTF	E	F1
806	5-51	S--YWIG	IYYP--GDSDTTYSPSFQG	CVRRGGFCTATCCYAGHWF-------DPW	1-39	RASQSISSG-------YLA	GASHRAT	CQQYGSSL---WTF	+	U
808	2-70	TTRMSVS	RID---WDDDKYYSTSLKT	CARIVEHTSGGYYRFYH---------DVW	1-39	RASQTITA-------YIS	TASSLQS	CQHSYNTP---YTF	E	(F1)
809	5-51	FVSYWIG	IINP--ADSDTRYSPSFQG	CARRAYDSGWHF--------------EHW	3D-15	RASQSVGS-------KLA	GASTRAT	CQQYNWPP--YTF	E	A/II
810	1-69	N--YAIN	RIIP--VFDTTNYAQKFQG	CIRGSTRGWDTDGF-------------DIW	1D-17	RASQGISN-------YLV	AASSLQS	CLQHNISP---YTF	E	(F1)
811	1-46	N--YYIH	VINP--NGGSTTSAQKFQD	CARQRSVTGGFDAWLLTPDAS---NTW	4-1	RSSESVLYTSKNQSYLA	WASTRES	CQQEFRSP---ETF	G	보존됨
812	1-69	S--YSIS	MILP---ISGTTNYAQKFQG	CARVFREFSTSTLDFYIF-------DYW	3-20	RASQSVSSS-------YLA	PASRRAT	CQHYGSLP---PTF	G	F1
813	5-51	S--YWIG	IIYP--GDSDTRYSPSFQG	CVRQRGGYIDRNGHERYAF-------DIW	1-5	RASQSISS--------WLA	KSSLIES	CQHYNSYS---GTF	E	(F1)
814	3-30-3	D--YAMH	VISY---DGANEYYAESVKG	CARGRGSSMNERVIMYF----------DNW	1-5	RASQSTGS-------RLA	DASSIES	CQQYNRDSP--WTF	G	보존됨
816	3-23	T--YAMT	VIRA--SGDSEIYADSVRG	CANTGQRRYCSGDHCYGHF-------DYW	2-28	RSSQSLLHS-DGRYYVD	LASNRAS	CMQGLEFP---WTF	G	GCRRA
817	3-30	T--HGMH	IISL--DGIKTHYADSVKG	CAKDHIGGTNAYEWTVPF--------DGW	3-15	WASQTTSG-------WLA	GASTPAT	CQQYRNW----YTF	G	보존됨
818	2-70	AGRWGVS	RID---WDDDKARTESLKT	CARTVGFWASGYYYLYYL--------DYW	1-39	RASQSVSS-------YVN	AASNLQS	CQQSYSYRA-LTF	E	A/II
819	4-30-4	GADYYWS	EIY---DSGSTYYNPSLRS	CARDLGCGCNSYSHSYYYGL-------DYW	1-39	RASQTIAS-------SIA	DASYRVT	CQQESNWPPGALTF	E	A/II
822	5-51	N--SWIG	IIYP--GDSTTTYTPSFQG	CARQGRGF-------------------GLW	1D-33	QASQDITY-------YLS	DVSNLER	CQQYDTLP---YTF	E	B/I/F1
823	4-b	SG-HFWG	SIF---HSGTTFNPSLKS	CARVHGGGF-----------------DHW	1D-33	QASQDIGD-------SIA	DASNLEI	CQHYVDLPPSFTF	+	U
824	4-59	N--YYWG	HIY----ESGNTNYNPSLQS	CARDSSNWPAGY--------------EDW	1D-13	RDSQDISS-------ALA	GASTLDY	CQQFNTYP---FTF	E	F1&C
825	1-18	S--NGLS	WISA--SSGNKKYAPKFQG	CAKDGGTVYPYSDAF-------------DFW	4-1	KSSQSVLYNSNNKNYLA	LASTREY	CQQYYQTP---LTF	E	A&C/IV
827	1-24	A--LSKH	EFDP---EDGDTGYAQKFQG	CATVRAAGNF-----------------DNW	1-39	RASQFISS-------YLH	AASTLQS	CQQSYTNP---YTF	E	A&C
828	1-3	T--NGLH	LINA--GNGDTRFSQKFQG	CARIATNWRNPF--------------DIW	1-5	RASQSIGS-------WLA	KESNLES	CQQYRND---WTF	+	U
829	2-70	RNRWSVS	RID---WDDDKFYSTSLQT	CARTGIVDSSGSYYLYYF-------DYW	1-39	RASQSITAS-------YLN	AASSLHS	CQHSYSTP---ETF	E	U (F1)
830	1-18	T--YGVS	WISA--YNGNTYLQKLQG	CARDRVGGSSSSEVLSRAKVYGL-DYW	1-5	RASQSVTS-------SLA	KASSLES	CQQYKSLP---YTF	G	GCRRA
831	1-3	----YAMH	WINV--GNQQTKYSQKFQG	CARRASQYGEYYGNYF-------------DYW	1-5	RASQNITN-------WLA	DASTLES	CQQYNSLS---PTF	E	A/II
833	3-30	Y--IGMH	AISY---DGSNKQYADSVKG	CAKDDFSNSNGVFFHSRV-------AFW	1-12	RANQDIN-------YLA	GASKLQT	CQQMKSFP---PTF	G	Centr. dom
834	1-18	T--YGLN	WVSA--HNGNYTYAEKFHD	CVRGRNEQQLVFGLSFWF-------DYW	1-12	RASQSISK-------SLA	GASSIQH	CQQLDSFP---PTF	G	GCRRA
835	1-18	S--YGFS	WSSV---YNGDTNYAQKFRG	CARDRNVLLPAAFTGGM-------DYW	1-9	RASQSISS-------YLA	AASTLQS	CQQLNSYP---RTF	G	GCRR
836	4-b	SIY----	DSGNTYYTPSLKS	CARGSFGDAF-----------------DIW	1-12	RASQGIQT-------WLA	AASRLQS	CQQAYSFP---RTF	G	(A/II)
838	3-30	T--RGMH	VISY---DGNKKYYADSVKG	CAAQTPYFNESSGLV-------------PDW	1-27	RASQGISN-------YLA	AASTLQS	CQKYNSAP---QTF	G	보존됨

[0211]

클론	IGHV 유전자	CDRH1 3 3	CDRH2 5 6 012abc345678901234 5	CDRH3 9 0 2345678901abcdefghijklmn123	IGKV 유전자	CDRL1 2 3 3 456789012abcdef234	CDRL2 5 0123456	CDRL3 8 9 9 890123456ab678	Ag SH	에피토프
839	3-30	1ab2345	EISY--DGSSKEYFDSVKG	CARDLGDGYYRNWGWFD----------DPW	3-20	RASQSVGGRG------SLA	DASNRAT	CQQYGSSPP--WTF	G	GCRRA
841	1-18	S--YGIS	WISA--YNGNTDYAQKLQD	CTRDGSGSYYNWGWFD----------DYW	4-1	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	CQQHYSSPP--RTF	G	GCRRA
842	1-18	R--YGIS	WISA--YNGNTYYAQKLQG	CVISFDSTIAAAEYF----------DYW	1-5	RASQTISN------SLA	KASTLES	CQQYNSRS---RTF	G	GCRRA
843	1-18	N--SGVS	WISA--YNGNTYYGQSLQD	CARSGHYSGSSSSYQRDAF-----DIW	1-16	RASQGISS------YLA	TTSTLRS	CQQYHSFP---YTF	G	GCRRA
845	1-18	S--YGIS	WIGT--DNGNTYYAQKFQG	CARSGTIEATTPFEEYYYYGM---DVW	1-9	RASQGISS------YLA	AASTLQS	CQQLNTYP---LTF	G	GCRRA
846	4-30-2	SGGVSWS	YIY----HSGSTYYNPSLKS	CASSSFYGDY----------VYW	3-20	RASQSVSSS------YLA	GASSRAT	CQQYGSSP---ETF	F	U
848	4-61	SDHYWS	RLY----PSGNTDYNPSLKS	CARGESGSWYF----------BSW	1-5	RASQGISA------WLA	DASTLAS	CQQVRSYS---YTF	F	U
849	3-73	G--STMH	RIRSKANSYATEYAASVKG	CTRHVGSMSTIWWYF----------DLW	1-39	RASQSISS------YLN	AASSLQS	CQQSYSTP---WTF	F	U
850	1-3	T--YTLH	LINA--ANGHTKYSQKFQG	CAKSGSHYGRYYGNYF----------DYW	1-5	RASQNIYN------WLA	DASSLES	CQQYNIYS---PTF	E	(A/11)
851	1-18	S--LGFS	WISA--YNGNTYYAEEFQD	CARDRGFGYSDSSFYF----------DYW	2-24	RSSQSLVNS-DGNTYLS	DTSNLVT	CMQATQFP---ITF	G	GCRRA
852	1-69	G--YTIH	RLVP--SLNTPNYAQKFQG	CTRAPRGSTASHLLF----------DYW	1D-33	QASQDVSY------YLN	CLQHYRIP---YTF	F	U	
853	5-51	N--YWIG	VIFP--ADSDARYSPSFQG	CARFKYYFDSSGQFSEMYYF---DFW	3-20	RASQSVSSN------YLA	CQQYGNSP---LTF	G	Centr. dom	
855	1-18	N--YAFS	WISG--SNGNTYYAEKFQG	CARDLLRSTYF----------DYW	1D-12	RASQAISN------WLA	AASSLQS	CQQADTFP---ETF	G	GCRRA
856	1-18	N--YGFS	WISA--YNGNTYYAQNLQG	CAKEPWLDIVVASVISPYYYDGMDVW	2-40	RSSQSLLDSDNGNTYLD	WGSNRAS	CMQTLQTP---RTF	G	GCRRA
857	3-23	S--YAMN	GISG--SGGSTYYADSVKG	CARDWALGSHSGRFGP----------DWW	2-28	RSSQSLLHR-NEYNYLD	TFSYRAS	CMQRIEFP---YTF	E	F1
858	1-69	G--YTIS	RVVP--TLGTPNYAQKFQG	CARWALGSHSGRFGP----------DWW	1D-33	QASQDISN------YLN	DATKLET	CQHFANLP---YTF	E	B/I/F1
859	3-33	K--YGIH	VISY--DGSKKYFTDSVKG	CVKGEVTDSSGYLYYF----------DSW	1-27	RASQGIRN------YLA	AASTLQS	CQKYNSAP---LTF	G	GCRRA
861	3-30	S--YGMH	ETNN--DGSNKYYADSVKG	CVKGEVTDSSGYLYYF----------DSW	1-39	RASQSIS-------YLN	AASSLQS	CQQSYSTPI-PTF	F	B/I/F1
863	3-23	S--YTMS	SISA--SYVLTYYADSVKG	CAKDYDFWSGYPGGQYWFF-----DLW	3-11	RTSQSVSS------YLA	DASNRAT	CQQRSDW---LTF	F	A/II
866	1-18	T--YGIS	WISA--DNGNTYYAQKFQG	CVRGGTYSSDVEYYYGM----DVW	1-9	RASQGISI------YLA	AASTLQT	CQQLNIYP---LTF	G	GCRRA
867	1-69	R--YTIH	RVVP--SLGTPNYAEKFQG	CARTTLGSYTGREGP----------DSW	1D-33	QASQDINN------YLN	DATDLET	CQHFANLP---YTF	F	(F1)
868	4-b	NA-YYWG	SIH----HSGSAYYNSSLKS	CARDTLTFTGREPHWF----------DPW	3-15	RASQSIRN------WLA	GASRAT	CQEYNNWPI-LTF	G	보존됨
869	3-30	Y--YAMH	VISY--GETNKLYADSVKG	CARDLRKTLTYYSSGSD----DSW	3-20	RASQSLSDN------YLA	GASSRAT	CQQYGTTP---TTF	G	보존됨
870	4-59	N--YYWS	EIS----NTWSTNYNPSLKS	CARGGLFTDSGGYTLFYF----QHW	1-39	RASQRIAS------YLN	AASSLQS	CQQSYSTPI-YTF	F	(F1)
871	3-33	N--YGMH	VIWY--DGSNKQYGDSVKG	CARASESISMRHRGVD----DYW	1D-33	QASQGISN------YLN	DASNLES	CQKYDNFP---YTF	F	UCI
874	3-30	H--YGMH	VISH--DGNIKYSADSVKG	CHGSGGYSTSWLGTPAL----DYW	1-27	RASQGIRN------YLA	AASTLQS	CQKYNSAP---WTF	G	보존됨
879	3-23	A--YAMS	AISG--GSGTTYYADSVKG	CAKTRGYSYSTWGDAF----DLW	3-15	RASQSVTS------NLA	GASTRAT	CQQYNNWP---QTF	F	U
880	2-5	TSKLGVG	LVD---WDDDKRYRPSLKS	CAHSAYYTSSGYYLYF----HHW	1-39	RASQTIAS------YVN	AASSLQS	CQQSYSFP---YTF	F	UCII
881	3-48	S--YEMT	HIGN--SGSNIYYADSVKG	CARSDYYDSSGYYLIYL----DSW	1-39	RASQTIAS------YVN	AASNLQS	CQQSYSYPR-LTF	F	UCII
884	1-3	N--YAMH	YINA--YNGNTQYSQKFQG	CARNNGGSAIIP----------YYW	1-39	RSSQTISV------YLN	AASSLHS	CQESFSS---SPF	F	F
885	4-b	SN--YYWG	SMH----HSGSSYYKPSLKS	CARDLVVVTDISINYF----DPW	3-11	RASQSVYK------YLA	DASNRAT	CQHRRSW---PTF	F	U
886	3-30	S--YGMH	VISN--DGSNKYYADSVKG	CARTTDQRLVTMF----DPW	3-15	RASQSVSS------NLA	GASTRAT	CQQYNNWPP-WTF	F	U
887	2-70	TSRMSVS	RID---WDDDKYYSTSLKT	CARTHYYAPDSYYLYYF----DYW	1-39	RASQTIAS------YVN	AASSRLQS	CQQSYSIP---WTF	F	U (F1)
888	4-39	SSNFYWG	SIF----YSGTTYYNPSLKS	CARHGFRYCNGVCSINLDF---DIW	2-28	RSSQSLLHRT-NGYNYLD	LGSIRAS	CMQSLQTS---ETF	G	GCRR
889	1-18	T--YGIS	WISA--YNGNTTYAQRLQG	CARDLRMLRGGLFTFRGM----DVW	1-5	RASQSISS------WLA	KASSLES	CQQYNSYP---YTF	G	GCRRA
890	1-46	K--FYIH	IINP--SGGSTTYAQTFQD	CARGIREGGVSVEDAMDLVYSWF-DPW	1-39	RASQNIRT------FIN	AASKLES	CQQGHSTP---YTF	G	보존됨
891	3-30	S--YTMH	VVSY--DGNRNDYADSVKG	CVRAFGSMGI----------DVW	2-28	RSSQSLLHR-NGYNHLD	LGSNRAS	CMQALQTP---ETF	G	Centr. dom
892	3-15	N--AMMS	LIKSHFEGGATDYAAPVKG	CAPLGGFPYF----------DYW	1-17	RAGQGIRN------YLG	GASTLQS	CLQHNSYP---WTF	+	U
893	3-30	I--YGMH	VISY---DGARKFYANSVKG	CAPASYTFYIDSR----------DYW	2-24	RSSESLVHS-DGNTYLS	KISNRFS	CLQATQF---ETF	G	보존됨
894	3-33	D--YGMH	VIWH---DGSNIKYADSVKG	CARVPFQIMVSGLYF----------DHW	3-15	RASQSVQN------NLA	GASTRAT	CQQYDKWP---ETF	F	UCI
924	4-b	SE--YYWG	SVH----HSGSTYYNPSLKS	CARDRVALGVHYWYF----------DLW	3-15	RASQSVSS------HLA	GASTRAT	CQQYDNWL---PTF	G	Centr. dom
955	1-46	D--YGMH	IINP--DGSTTYYAEKFQD	CATLIARAYCGLADGQSDSF----DTW	1-5	RASESITS------WLA	KASSLQS	CQQYNSYP---LTF	G	A2 aa42-64

[0212]

[0213] CDRH1로 명명된 열에서 상부에서 맨 밑까지의 아미노산 서열은 서열번호 201-285에서 동일한 순서로 기술된다.

[0214] CDRH2로 명명된 열에서 상부에서 맨 밑까지의 아미노산 서열은 서열번호 286-370에서 동일한 순서로 기술된다.

[0215] CDRH3으로 명명된 열에서 상부에서 맨 밑까지의 아미노산 서열은 서열번호 371-455에서 동일한 순서로 기술된다.

[0216] CDRL1로 명명된 열에서 상부에서 맨 밑까지의 아미노산 서열은 서열번호 456-540에서 동일한 순서로 기술된다.

[0217] CDRL2로 명명된 열에서 상부에서 맨 밑까지의 아미노산 서열은 서열번호 541-625에서 동일한 순서로 기술된다.

[0218] CDRL3으로 명명된 열에서 상부에서 맨 밑까지의 아미노산 서열은 서열번호 626-710에서 동일한 순서로 기술된다.

[0219] *결합 동력학의 특성규명*

[0220] 재조합 RSV 항원에 대한 결합 친화성을 다수의 항체 클론에 대한 표면 플라스몬 공명에 의해 결정하였다. 전장 항체의 효소 절단에 의해 제조된 Fab 단편으로 분석을 수행하였다. 피코몰 내지 나노몰의 K_D 값을 지니는 다수의 고-친화성 항체 클론에 대한 데이터를 표 4에 제시한다. 시판되는 팔리비주맵(Synagis)으로부터 유래된 Fab 단편을 참조를 위해 유사하게 분석하였다.

[0221] 표 4: 선택된 클론의 동력학 결합 상수 및 친화성

[0222]

Fab 클론 (항원)	k_{on} ($10^5 M^{-1} s^{-1}$)	k_{off} (10^{-5} 1/s)	$t_{1/2}$ (분)	K_D (pM)
735 (F)	4.07	9.18	130	226
810 (F)	17.40	34.80	33	200
818 (F)	1.92	2.20	530	115
817 (F)	0.92	7.54	150	820
819 (F)	3.56	4.99	230	140
825 (F)	7.72	15.00	77	195
858 (F)	4.97	0.34	3400	7
831 (F)	3.72	42	28	1130
796 (G)	8.33	40.3	28.67	480
811 (G)	4.98	17.1	68	340
816 (G)	20.20	17.80	65	90
838 (G)	2.64	5.06	230	190
853 (G)	17.7	140	8.25	790
859 (G)	3.8	4.63	250	120
Synagis (F)	2.00	75.70	15	3780

[0223] *대표적인 사람 항-RSV 항체의 서열*

[0224] 단일 동족 V_H 및 V_L 유전자 서열로부터 독특한 항체를 각각 발현시키는 44개의 선택된 클론의 전체 서열 (DNA 및 추정되는 아미노산)을 서열번호 1-176에 도시한다 (클론 번호 735, 736, 744, 793, 795, 796, 799, 800, 801, 804, 810, 811, 812, 814, 816, 817, 818, 819, 824, 825, 827, 829, 830, 831, 835, 838, 841, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 861, 863, 868, 870, 871, 880, 881, 884, 886, 888, 894).

[0225] 서열번호 1-44로 명시된, 하기 V_H 서열을 생성함에 의해 44개 클론의 특성을 나타낸다:

[0226]

클론 번호.735:
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSNGAIGDYDWSWIRQSPGKGLEWIGNINYRGNTNYNPSLKSRVTM
SLRTSTMQFSLKLSSATAADTAVYYCARDVGYGGGQYFAMDVWSPGTTVTVSS

클론 번호.736:
QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSTQDYVDSVKGRF
TISRDNSKNMVYVQMNSLRVEDTAVYYCAKDMDYYGSRSYSVTYYYGMDVWGQGTTVTVSS

클론 번호.744:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINTSSGGTNYAQKFQG
RVTMTRDTSISTAHMELRRLRSDDTAVYYCAREDGTMGTNSWYGWFDPWGQGTLVTVSS

클론 번호.793:
QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFPFGDYYMSWIRQAPGKGLEWVAYINRGGTTIYYADSVKGRFT
ISRDNAKNSLFLQMNSLRAGDTALYYCARGLILALPTATVELGAFDIWGQGTMVTVSS

클론 번호.795:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGASISSGDYYWSWIRQSPRKGLEWIGYIFHSGTTYYNPSLKSRAV
ISLDTSKNQFSLRLTSVTAADTAVYYCARDVDDFPVWGMNRYLALWGRGTLVTVSS

클론 번호.796:
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSHFGMHWVRQVPGKGLEWVAIISYDGNNVHYADSVKGRF
TISRDNSKNTLFLQMNSLRDDDTGVYYCAKDDVATDLAAYYYFDVWGRGTLVTVSS

클론 번호. 799:
QVQLVESGGGVVQPGRSLKLSCEASGFNFNNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRNKYFADSVKGR
FIISRDDSRNTVFLQMNSLRVEDTAVYYCARGSVQVWLHLGLFDNWGQGTLVTVSS

클론 번호. 800:
QVQLVESGGAVVQPGRSLRLSCEVSGFSFSDYGMNWVRQGPGKGLEWVAVIWHDGSNKNYLDSVKGR
FTVSRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARTPYEFWSGYYFDFWGQGTLVTVSS

클론 번호. 801:
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFPFNSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIYYEGSNEYYADSVKGRF
TISRDNSKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCARKWLGMDFWGQGTLVTVSS

클론 번호. 804:
EVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCSASGFTFSNYAMHWVRQAPGKRLEYVSATSTDGGSTYYADSLKGTFT
ISRDNSKNTLYLQMSSLSTEDTAIYYCARRFWGFGNFFDYWGRGTLVTVSS

클론 번호. 810:
QVQLVQSGAEVKKSGSSVKVSCRASGGTFGNYAINWVRQAPGQGLEWVGRIIPVFDTTNYAQKFQGRV
TITADRSTNTAIMQLSSLRPQDTAMYYCLRGSTRGWDTDGFDIWGQGTMVTVSS

클론 번호. 811:
QVQLVQSGAVVETPGASVKVSCKASGYIFGNYYIHWVRQAPGQGLEWMAVINPNGGSTTSAQKFQDRI
TVTRDTSTTTVYLEVDNLRSEDTATYYCARQRSVTGGFDAWLLIPDASNTWGQGTMVTVSS

클론 번호. 812:
QVQLVQSGAEMKKPGSSVKVSCKASGGSFSSYSISWVRQAPGRGLEWVGMILPISGTTNYAQTFQGRVI
ISADTSTSTAYMELTSLTSEDTAVYFCARVFREFSTSTLDPYYFDYWGQGTLVTVSS

클론 번호. 814:
QVQLVESGGGVVQPGKSVRLSCVGSGFRLMDYAMHWVRQAPGKGLDWVAVISYDGANEYYAESVKGR
FTVSRDNSDNTLYLQMKSLRAEDTAVYFCARAGRSSMNEEVIMYFDNWGLGTLVTVSS

클론 번호. 816:
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSVIRASGDSEIYADSVRGRFT
ISRDNSKNTVFLQMDSLRVEDTAVYFCANIGQRRYCSGDHCYGHFDYWGQGTLVTVSS

클론 번호. 817:
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFGFNTHGMHWVRQAPGKGLEWLSIISLDGIKTHYADSVKGRF
TISRDNSKNTVFLQLSGLRPEDTAVYYCAKDHIGGTNAYFEWTVPFDGWGQGTLVTVSS

클론 번호. 818:
QVTLRESGPAVVKPTETLTLTCAFSGFSLNAGRVGVSWIRQPPGQAPEWLARIDWDDDKAFRTSLKTRLS
ISKDSSKNQVVLTLSNMDPADTATYYCARTQVFASGGYYLYYLDHWGQGTLVTVSS

[0227]

클론 번호. 819:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSSGAISGADYYWSWIRQPPGKGLEWVGFIYDSGSTYYNPSLRSRV
TISIDTSKKQFSLKLTSVTAADTAVYYCARDLGYGGNSYSHSYYYGLDVWGRGTTVTVSS

클론 번호. 824:
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIGNYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYFGGNTNYNPSLQSRVTIS
VDTSRNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARDSSNWPAGYEDWGQGTLVTVSS

클론 번호. 825:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTFTSNGLSWVRQAPGQGFEWLGWISASSGNKKYAPKFQGR
VTLTTDISTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAKDGGTYVPYSDAFDFWGQGTMVTVSS

클론 번호. 827:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRVSGHTFTALSKHWMRQGPGGGLEWMGFFDPEDGDTGYAQKFQGR
VTMTEDTATGTAYMELSSLTSDDTAVYYCATVAAAGNFDNWGQGTLVTVSS

클론 번호. 829:
QVTLKESGPALVKATQTLTLTCTFSGFSLSRNRMSVSWIRQPPGKALEWLARIDWDDDKFYNTSLQTRLT
ISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARTGIYDSSGYYLYYFDYWGQGTLVTVSS

클론 번호. 830:
QVQLVQSGAEVKVPGASVKVSCKASGYTFTTYGVSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTYYLQKLQGR
VTMTTDTSTSTAYMELRGLRSDDTAMYYCARDRVGGSSSEVLSRAKNYGLDVWGQGTTVTVSS

클론 번호. 831:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASANIFTYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINVGNGQTKYSQRFQGRV
TITRDTSATTAYMELSTLRSEDTAVYYCARRASQYGEVYGNYFDYWGQGTLVTVSS

클론 번호. 835:
QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYTFISYGFSWVRQAPGQGLEWMGWSSVYNGDTNYAQKFHGR
VNMTTDTSTNTAYMELRGLRSDDTAVYFCARDRNVVLLPAAPFGGMDVWGQGTMVTVSS

클론 번호. 838:
QVQLVESGGGVVQPGTSLRLSCAASGFTFSTFGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNKKYYADSVKGRF
TISRDNSKNTLYLQVNSLRVEDTAVYYCAAQTPYFNESSGLVPDWGQGTLVTVSS

클론 번호. 841:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISFGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTDYAQRLQDRV
TMTRDTATSTAYLELRSLKSDDTAVYYCTRDESMLRGVTEGFGPIDYWGQGTLVTVSS

클론 번호. 853:
EVQLVQSGAEVKKPGQSLKISCKTSGYIFTNYWIGWVRQRPGKGLEWMGVIFPADSDARYSPSFQGQVT
ISADKSIGTAYLQWSSLKASDTAIYYCARPKYYFDSSGQFSEMYYFDFWGQGTLVTVSS

[0228]

클론 번호.855:
QVQLVQSGPEVKKPGASVKVSCKASGYVLTNYAFSWVRQAPGQGLEWLGWISGSNGNTYYAEKFQGRV
TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDLLRSTYFDYWGQGTLVTVSS

클론 번호.856:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGFSWVRQAPGRGLEWMGWISAYNGNTYYAQNLQGR
VTMTTDTSTTTAYMVLRSLRSDDTAMYYCARDGNTAGVDMWSRDGFDIWGQGTMVTVSS

클론 번호.857:
EVQLLESGGGLVQPGGPLRLSCVASGFSFSSYAMNWIRLAPGKGLEWVSGISGSGGSTYYGDSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEPWIDIVVASVISPYYYDGMDVWGQGTTVTVSS

클론 번호.858:
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFDGYTISWLRQAPGQGLEWMGRVVPTLGFPNYAQKFQGRV
TVTADRSTNTAYLELSRLTSEDTAVYYCARMNLGSHSGRPGFDMWGQGTLVTVSS

클론 번호.859:
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGSSFSKYGIHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSKKYFTDSVKGRF
TIARDNSQNTVFLQMNSLRAEDTAVYYCATGGGVNVTSWSDVEHSSSLGYWGLGTLVTVSS

클론 번호.861:
QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWNDGSNKYYADSVKGR
FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKDEVYDSSGYYLYYFDSWGQGTLVTVSS

클론 번호.863:
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWVRQAPGKGLEWVSSISASTVLTYYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAKDYDFWSGYPGGQYWFFDLWGRGTLVTVSS

클론 번호.868:
QVQLQESGPGLVTPSETLSVTCTVSNYSIDNAYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHHSGSAYYNSSLKSRATI
SIDTSKNQFSLNLRSVTAADTAVYYCARDTILTFGEPHWFDPWGQGTLVTVSS

클론 번호.870:
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISNYYWSWIRQPPGKGLEWIGEISNTWSTNYNPSLKSRVTIS
LDMPKNQLSLKLSSVTAADTAVYYCARGLFYDSGGYYLFYFQHWGQGTLVTVSS

클론 번호.871:
QVQLVESGGGVVQPGRSLRVSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDDSNKQYGDSVKG
RFTISRDNSKSTLYLQMDRLRVEDTAVYYCARASEYSISWRHRGVLDYWGQGTLVTVSS

클론 번호.880:
QITLKESGPTLVRPTQTLTLTCTFSGFSLSTSKLGVGWIRQPPGKALEWLALVDWDDDRRYRPSLKSRLTV
TKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAHSAYYTSSGYYLQYFHHWGPGTLVTVSS

[0229]

클론 번호. 881:
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCEVSGFTFNSYEMTWVRQAPGKGLEWVSHIGNSGSMIYYADSVKGRF
TISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCARSDYYDSSGYYLLYLDSWGHGTLVTVSS

클론 번호. 884:
QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGHTFINFAMHWVRQAPGQGLEWMGYINAVNGNTQYSQKFQGR
VTFTRDTSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNNGGSAIIFYYWGQGTLVTVSS

클론 번호. 886:
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGSNKYYADSVKGR
FTISRDNSKKTMYLQMNSLRAEDTAVYFCAKTTDQRLLVDWFDPWGQGTLVTVSS

클론 번호. 888:
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTASGGSINSSNFYWGWIRQPPGKGLEWIGSIFYSGTTYYNPSLKSRVTI
SVDTSKNQFSLKLSPVTAADTAVYHCARHGFRYCNNGVCSINLDAFDIWGQGTMVTVSS

클론 번호. 894:
QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFRFSDYGMHWVRQAPSKGLEWVAVIWHDGSNIRYADSVRGR
FSISRDNSKNTLYLQMNSMRADDTAFYYCARVPFQIWSGLYFDHWGQGTLVTVSS

[0230]

[0231] 이러한 V_H 아미노산 서열은 하기 핵산 서열에 의해 엔코딩된 클론에 있고, 이들을 또한 서열번호 45-88로 기술한다:

클론 번호. 735:

caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacgtgcactgtgtctaatggcgccatc
ggcgactacgactggagctggattcgtcagtccccagggaagggactggagtggattgggaacataaattacagagggaacacc
aactacaacccctccctcaagagtcgagtcaccatgtccctacgcacgtccacgatgcagttctccctgaagctgagctctgcgaccg
ctgcggacacggccgtctattactgtgcgagagatgtaggctacggtggcgggcagtatttcgcgatggacgtctggagcccaggg
accacggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 736:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtacagcgtctggattcaccttc
agtacctatggcatgcactgggtccgccaggctcccggcaaggggctggaatgggtggcatttatacggtatgatggaagtactca
agactatgtagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaatatggtgtatgtgcagatgaacagcctgag
agttgaggacacggctgtctattactgtgcgaaagacatggattactatggttcgcggagttattctgtcacctactactacggaatgg
acgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 744:

caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggatacaccttc
agcggctattatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcaacactagcagtggtggcac
aaactatgcgcagaagtttcagggcagggtcaccatgaccagggacacgtccatcagcacagcccacatggaactgaggaggctg
agatctgacgacacggccgtgtattattgtgcgagagaggacggcaccatgggtactaatagttggtatggctggttcgacccctgg
ggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt

[0232]

클론 번호. 793:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcggcctctggattccccttcg
gtgactactacatgagctggatccgccaggctccagggaagggactggagtgggttgcatacattaatagaggtggcactaccata
tactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagggacaacgccaagaactccctgtttctgcaaatgaacagcctgaga
gccggggacacggccctctattactgtgcgagagggctaattctagcactaccgactgctacggttgagttaggagcttttgatatctg
gggccaagggacaatggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 795:

caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtgcctccatca
gcagtggtgattattactggagttggatccgtcagtctccaaggaagggcctggagtggattgggtacatcttccacagtgggacca
cgtactacaacccgtccctcaagagtcgagctgtcatctcactggacacgtccaagaaccaattctccctgaggctgacgtctgtgact
gccgcagacacggccgtctattattgtgccagagatgtcgacgattttcccgtttggggtatgaatcgatatcttgccctctggggccg
gggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 796:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcagcttc
agtcactttggcatgcactgggtccgccaggttccaggcaaggggctggagtgggtggcaattatatcatatgatgggaataatgta
cactatgccgactccgtaaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtttctgcaaatgaacagcctgaga
gatgacgacacgggtgtgtattactgtgcgaaggacgacgtggcgacagatttggctgcctactactacttcgatgtctggggccgt
ggcaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 799:

caggtgcagctggtggagtctgggggcggcgtggtccagcctgggaggtccctgaaactctcttgtgaagcctctggattcaacttc
aataattatggcatgcactgggtccgccaggcaccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatttcatatgacggaagaaataa
gtattttgctgactccgtgaagggccgattcatcatctccagagacgattccaggaacacagtgtttctgcaaatgaacagcctgcga
gttgaagatacggccgtctattactgtgcgagaggcagcgtacaagtctggctacatttgggacttttgacaactggggccaggga
accctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 800:

caggtgcagctggtggagtctgggggagccgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgaagtgtctggattcagtttc
agtgactatggcatgaactgggtccgccagggtccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatggcatgacggaagtaata
aaaattatctagactccgtgaagggccgattcaccgtctccagagacaattccaagaacacattgtttctgcaaatgaacagcctgag
agccgaagacacggctgtatattactgtgcgaggacgccttacgagttttggagtggctattactttgacttctggggccagggaacc
ctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 801:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcgtctggattccccttc
aatagctatgccatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagtgatatattatgaagggagtaatga
atattatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacactctgtatttgcaaatggatagcctgaga
gccgaggacacggctgtctattactgtgcgaggaagtggctggggatggacttctggggccagggaaccctggtcaccgtctcgag
t

[0233]

클론 번호. 804:

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccggcctgggggtccctgagactctcctgttcagcctctggattcaccttca
gtaactatgctatgcactgggtccgccaggctccagggaagagactggaatatgtttcagctactagtactgatgggggggagcacat
actacgcagactccctaaagggcacattcaccatctccagagacaattccaagaacacactgtatcttcaaatgagcagtctcagtac
tgaggacacggctatttattactgcgcccgccgattctggggatttggaaacttttttgactactggggccggggaaccctggtcaccg
tctcgagt

클론 번호. 810:

caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagtccgggtcctcggtgaaggtctcctgcagggcttctggaggcaccttc
ggcaattatgctatcaactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgggtgggaaggatcatccctgtctttgatacaaca
aactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacagatccacaaacacagccatcatgcaactgagcagtctgc
gacctcaggacacggccatgtattattgtttgagaggttccacccgtggctgggatactgatggttttgatatctggggccaagggac
aatggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 811:

caggttcagctggtgcagtctggggctgtcgtggagacgcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcatctggatacatcttc
ggcaactactatatccactgggtgcggcaggcccctggacaagggcttgagtggatggcagttatcaatcccaatggtggtagcac
aacttccgcacagaagttccaagacagaatcaccgtgaccagggacacgtccacgaccactgtctatttggaggttgacaacctgag
atctgaggacacggccacatattattgtgcgagacagagatctgtaacaggggggctttgacgcgtggcttttaatcccagatgcttct
aatacctggggccaggggacaatggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 812:

caggtgcagctggtgcagtctggggctgagatgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggctccttc
agcagctattctatcagctgggtgcgacaggcccctggacgagggcttgagtgggtgggaatgatcctgcctatctctggtacaaca
aactacgcacagacatttcagggcagagtcatcattagcgcggacacatccacgagcacagcctacatggagctgaccagcctcac
atctgaagacacggccgtgtatttctgtgcgagagtctttagagaatttagcacctcgacccttgacccctactactttgactactgggg
ccagggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 814:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaagtccgtgagactctcctgtgtaggctctggcttcaggctc
atggactatgctatgcactgggtccgccaggctccaggcaagggactggattgggtggcagttatttcatatgatggagccaatgaa
tactacgcagagtccgtgaagggccgattcaccgtctccagagacaattcagacaacactctgtatctacaaatgaagagcctgaga
gctgaggacacggctgtgtatttctgtgcgagagcgggccgttcctctatgaatgaagaagttattatgtactttgacaactggggcct
gggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 816:

gaggtgcagctgttggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgtagcctccggattcaccttta
gtacctacgccatgacctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagtcattcgtgctagtggtgatagtgaaa
tctacgcagactccgtgaggggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacggtgtttctgcaaatggacagcctgagag
tcgaggacacggccgtatatttctgtgcgaatataggccagcgtcggtattgtagtggtgatcactgctacggacactttgactactgg
ggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt

[0234]

클론 번호.817:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccaacctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcggcttc
aacacccatggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtggctgtcaattatctcacttgatgggattaagacc
cactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacggtgtttctacaattgagtggcctgaga
cctgaagacacggctgtatattactgtgcgaaagatcatattgggggacgaacgcatattttgaatggacagtcccgtttgacggct
ggggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호.818:

caggtcaccttgagggagtctggtccagcggtggtgaagcccacagaaacgctcactctgacctgcgccttctctgggttctcactca
acgccggtagagtgggtgtgagttggatccgtcagccccagggcaggccccggaatggcttgcacgcattgattgggatgatgat
aaagcgttccgcacatctctgaagaccagactcagcatctccaaggactcctccaaaaaccaggtggtccttacactgagcaacatg
gaccctgcggacacagccacatattactgtgcccggacacaggtcttcgcaagtggaggctactacttgtactaccttgaccactggg
gccagggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호.819:

caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctagtggcgccatc
agtggtgctgattactactggagttggatccgccagccccagggaagggcctggagtgggttgggttcatctatgacagtgggagc
acctactacaacccgtccctcaggagtcgagtgaccatatcaatagacacgtccaagaagcagttctccctgaagctgacctctgtga
ctgccgcagacacggccgtgtattactgtgccagagatctaggctacggtggtaactcttactcccactcctactactacggtttggac
gtctggggccgagggaccacggtcaccgtctcgagt

클론 번호.824:

caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtggctccatc
ggaaattactactggggctggatccggcagcccccagggaagggacttgagtggattgggcatatctacttcggtggcaacaccaa
ctacaacccttccctccagagtcgagtcaccatttcagtcgacacgtccaggaaccagttctccctgaagttgaactctgtgaccgccg
cggacacggccgtgtattactgtgcgagggatagcagcaactggcccgcaggctatgaggactggggccagggaaccctggtcac
cgtctcgagt

클론 번호.825:

caggttcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggtttctggttacaccttta
ccagtaatggtctcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggtttgagtggctgggatggatcagcgctagtagtggaaacaa
aaagtatgccccgaaattccagggaagagtcaccttgaccacagacatttccacgagcacagcctacatggaactgaggagtctga
gatctgacgatacggccgtatattactgtgcgaaagatgggggcacctacgtgccctattctgatgcctttgatttctggggccaggg
gacaatggtcaccgtctcgagt

클론 번호.827:

caggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcagggtttccggacacactttc
actgcattatccaaacactggatgcgacagggtcctggaggagggcttgagtggatgggatttttttgatcctgaagatggtgacaca
ggctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacagccacaggcacagcctacatggagctgagcagcctg
acatctgacgacacggccgtatattattgtgcaacagtagcggcagctggaaactttgacaactggggccagggaaccctggtcac
cgtctcgagt

[0235]

클론 번호. 829:

caggtcaccttgaaggagtctggtcctgcgctggtgaaagccacacagaccctgacactgacctgcaccttctctgggttttcactcag
taggaatagaatgagtgtgagctggatccgtcagcccccagggaaggccctggagtggcttgcacgcattgattgggatgatgata
aattctacaacacatctctgcagaccaggctcaccatctccaaggacacctccaaaaaccaggtggtccttacaatgaccaacatgg
accctgtggacacagccacctattactgcgcacggactgggatatatgatagtagtggttattacctctactactttgactactggggc
cagggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 830:

caggtgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaaggtgcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttacaccttta
ccacttacggtgtcagctgggtgcggcaggcccctggacaagggcttgagtggatgggttggatcagcgcttacaatggtaacacat
actatctacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgcggggcctgag
gtctgacgacacggccatgtattactgtgcgagagatcgtgttgggggcagctcgtccgaggttctatcgcgggccaaaaactacgg
tttggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcgagt

클론 번호.831:

caggttcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagttaaggtttcctgcaaggcttctgcaaacatcttca
cttatgcaatgcattgggtgcgccaggcccccggacaaaggcttgagtggatgggatggatcaacgttggcaatggtcagacaaaa
tattcacagaggttccagggcagagtcaccattaccagggacacgtccgcgactacagcctacatggagctgagcaccctgagatct
gaggacacggctgtgtattactgtgcgaggcgtgcgagccaatatggggaggtctatggcaactactttgactactggggccaggg
aaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 835:

caggtgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaggcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttcaggttacaccttt
atcagctatggtttcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggagcagcgtttacaatggtgacac
aaactatgcacagaagttccacggcagagtcaacatgacgactgacacatcgacgaacacggcctacatggaactcaggggcctg
agatctgacgacacggccgtgtatttctgtgcgagggatcgcaatgttgttctacttccagctgctccttttggaggtatggacgtctgg
ggccaagggacaatggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 838:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagccggggacttccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttca
gtacgtttggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcatatgatggaaataagaaa
tactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaagtgaacagcctgaga
gtcgaggacacggctgtgtattactgtgcggcccaaactccatatttcaatgagagcagtgggttagtgccggactggggccagggc
accctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 841:

caggtgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttacaccttt
atcagttttggcatcagctgggtgcgacaggcccctggacaaggacttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaacac
agactatgcacagaggctccaggacagagtcaccatgactagagacacagccacgagcacagcctacttggagctgaggagcctg
aaatctgacgacacggccgtgtactattgcactagagacgagtcgatgcttcggggagttactgaaggattcggacccattgactac
tggggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt

[0236]

클론 번호. 853:

gaagtgcagctggtgcagtctggagcagaggtgaaaaagccggggcagtctctgaagatctcctgtaagacttctggatacatctttaccaactactggatcggctgggtgcgccagaggcccgggaaaggcctggagtggatgggggtcatctttcctgctgactctgatgccagatacagcccgtcgttccaaggccaggtcaccatctcagccgacaagtccatcggtactgcctacctgcagtggagtagcctgaaggcctcggacaccgccatatattactgtgcgagaccgaaatattactttgatagtagtgggcaattctccgagatgtactactttgacttctggggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 855:

caggttcagctggtgcagtctggacctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttatgtgttgaccaactatgccttcagctgggtgcggcaggcccctggacaagggcttgagtggctgggatggatcagcggctccaatggtaacacatactatgcagagaagttccagggccgagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagtctgagatctgacgacacggccgtttatttctgtgcgagagatcttctgcggtccacttactttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 856:

caggtgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttccaactacggtttcagctgggtgcgacaggcccctggacgagggcttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaacacatactatgcacagaacctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgaccacagcctacatggtactgaggagcctgagatctgacgacacggccatgtattactgtgcgagagatggaaatacagcaggggttgatatgtggtcgcgtgatggttttgatatctggggccaggggacaatggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 857:

gaggtgcagctgttggagtctgggggaggcttggtacagcctgggggggcccctgaggctctcctgtgtagcctctggattcagctttagcagctatgccatgaactggatccgcctggctccagggaaggggctggagtgggtctcaggtattagtggtagcggtggtagcacttactacggagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgaaagagccgtggatcgatatagtagtggcatctgttatatccccctactactacgacggaatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 858:

caggttcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcctctggaggatccttcgacggctacactatcagctggctgcgacaggcccctggacaggggcttgagtggatgggaagggtcgtccctacacttggttttccaaactacgcacagaagttccaaggcagagtcaccgttaccgcggacagatccaccaacacagcctacttggaattgagcagactgacatctgaagacacggccgtatattactgtgcgaggatgaatctcggatcgcatagcgggcgccccgggttcgacatgtggggccaaggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 859:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccttgagactctcctgtgcagtgtctggatccagcttcagtaaatatggcatacactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcgtatgatggaagtaaaaagtatttcacagactccgtgaagggccgattcaccatcgccagagacaattcccagaacacggtttttctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtctattactgtgcgacaggaggggtgttaatgtcacctcgtggtccgacgtagagcactcgtcgtccttaggctactggggcctgggaaccctggtcaccgtctcgagt

[0237]

클론 번호.861:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcgtctggattcaccttc
agtagctatggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcatttatatggaatgatggaagtaataa
atactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgag
agctgaggacacggctgtgtattactgtgtgaaagatgaggtctatgatagtagtggttattacctgtactactttgactcttggggcc
agggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호.863:

gaggtgcagctgttggagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacgttta
gctcctataccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaagtattagtgctagtactgttctcacata
ctacgcagactccgtgaagggccgcttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgagtagcctgagagc
cgaggacacggccgtatattactgtgcgaaagattacgatttttggagtggctatcccgggggacagtactggttcttcgatctctgg
ggccgtggcaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호.868:

caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgacgccttcggagaccctgtccgtcacttgcactgtctctaattattccatcg
acaatgcttactactggggctggatccggcagcccccagggaagggtctggagtggataggcagtatccatcatagtgggagcgcc
tactacaattcgtccctcaagagtcgagccaccatatctatagacacgtccaagaaccaattctcgttgaacctgaggtctgtgaccgc
cgcagacacggccgtatattactgtgcgcgcgataccatcctcacgttcggggagccccactggttcgacccctggggccagggaac
cctggtcaccgtctcgagt

클론 번호. 870:

caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccttgtccctcacctgcactgtctcaggtgactccatc
agtaattactactggagttggatccggcagcccccagggaagggactggagtggattggagaaatatctaacacttggagcaccaa
ttacaacccctccctcaagagtcgagtcaccatatctctagacatgcccaagaaccagttgtccctgaagctgagctctgtgaccgctg
cggacacggccgtatattactgtgcgagagggcttttctatgacagtggtggttactacttgttttacttccaacactggggccagggc
accctggtcaccgtctcgagt

클론 번호.871:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagagtctcctgtgcagcgtctggattcaccttc
agtaactatggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatggtatgatgacagtaataa
acagtatggagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagagtacgctgtatctgcaaatggacagactga
gagtcgaggacacggctgtgtattattgtgcgagagcctccgagtatagtatcagctggcgacacaggggggtccttgactactggg
gccagggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호.880:

cagatcaccttgaaggagtctggtcctacgctggtgagacccacacagaccctcacactgacctgcaccttctctgggttctcactcag
cactagtaaactgggtgtgggctggatccgtcagcccccaggaaaggccctggagtggcttgcactcgttgattgggatgatgatag
gcgctacaggccatctttgaagagcaggctcaccgtcaccaaggacacctccaaaaaccaggtggtccttacaatgaccaacatgg
accctgtggacacagccacatattactgtgcacacagtgcctactatactagtagtggttattaccttcaatacttccatcactggggcc
cgggcaccctggtcaccgtctcgagt

[0238]

클론 번호.881:

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtacagcctggaggctccctgagactctcctgtgaagtctccggattcaccttc
aatagttatgaaatgacctgggtccgccaggccccagggaaggggctggagtgggtttcacacattggtaatagtggttctatgata
tactacgctgactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactatatctgcaaatgaacagcctgaga
gtcgaggacacggctgtttattactgtgcgaggtcagattactatgatagtagtggttattatctcctctacttagactcctggggccat
ggaaccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호.884:

caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaggaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcttctggacatactttc
attaactttgctatgcattgggtgcgccaggcccccggacaggggcttgagtggatgggatacatcaacgctgtcaatggtaacaca
cagtattcacagaagttccagggcagagtcacctttacgagggacacatccgcgaacacagcctacatggagctgagcagcctgag
atctgaagacacggctgtgtattactgtgcgagaaacaatgggggctctgctatcatttttttactactggggccagggaaccctggtc
accgtctcgagt

클론 번호.886:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcagcttc
agtagctatggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcaaatgatggaagtaataa
atactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaaaacgatgtatctgcaaatgaacagcctgag
agctgaggacacggctgtgtatttctgtgcgaagacaacagaccagcggctattagtggactggttcgacccctggggccagggaa
ccctggtcaccgtctcgagt

클론 번호.888:

cagctgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccatcggagaccctgtccctcacctgcactgcctctggtggctccatc
aacagtagtaatttctactggggctggatccgccagcccccagggaaggggctggagtggattgggagtatcttttatagtgggacc
acctactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatccgtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagccctgtga
ccgccgcagacacggctgtctatcactgtgcgagacatggcttccggtattgtaataatggtgtatgctctataaatctcgatgcttttg
atatctggggccaagggacaatggtcaccgtctcgagt

클론 번호.894:

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtcgtccagcctggaaagtccctgagactctcctgtgcagcgtctggattcagattc
agtgactacggcatgcactgggtccggcaggctccaagcaaggggctggagtgggtggcagttatctggcatgacggaagtaata
taaggtatgcagactccgtgaggggccgattttccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatttgcaaatgaacagcatga
gagccgacgacacggctttttattattgtgcgagagtcccgttccagatttggagtggtctttattttgaccactggggccagggaacc
ctggtcaccgtctcgagt

[0239]

[0240] 동일한 클론에서, 경쇄(즉, 불변 및 가변 영역을 포함하는 경쇄)의 완전한 아미노산 서열은 하기 아미노산 서열을 지니며, 이들을 또한 서열번호 89-132로 기술한다:

클론 번호.735:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNSHLAWYQQKPGQAPRLLIYNTFNRVTGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLATEDFGVYYCQQRSNWPPALTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP

[0241]

REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호. 736:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTCRASQRISNHLNWYQQKPGKAPKLLIFGASTLQSGAPSRFSGSGSGT
DFTLTITNVQPDDFATYYCQQSYRTPPINFGQGTRLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

클론 번호. 744:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT
DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDSSLSTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

클론 번호. 793:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITGYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSEVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNTLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

클론 번호. 795:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIHGASTGATGTPDRFSGSGSGT
DFTLTISTLEPEDFAVYYCQQYGRTPYTFGQGTKLENKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호. 796:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLLRSDGKTFLYWYLQKPGQSPQPLMYEVSSRFSGVPDRFSGS
GSGADFTLNISRVETEDVGIYYCMQGLKIRRTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

클론 번호. 799:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTFSCRASQSVSSWVAWYQQKPGKAPKLLISEASNLESGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSYSGYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

클론 번호. 800:

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTLTCRASQGITDSLAWYQQKPGKAPKVLLYAASRLESGVPSRFSGRGSGTD
[0242] FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKSPATFGPGTKVEIRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE

AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

클론 번호. 801:
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLNSNGFNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGS
GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALETPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

클론 번호. 804:
EIVLTQSPGTLSLSPGGRATLSCRASQSVSSGYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGT
DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYFGSPYTFGQGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호. 810:
NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRASQGISNYLVWFQQKPGKVPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNISPYTFGQGTKLETKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

클론 번호. 811:
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSETVLYTSKNQSYLAWYQQKARQPPKLLLYWASTRESGVPARFSG
SGSGTDFTLAISSLQAEDVAVYYCQQFFRSPFTFGPGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

클론 번호. 812:
EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQSVSSSYIAWYQQKPGQAPRLVIYAASRRATGVPDRFSGSGSAT
DFTLTISRLEPEDLAVYYCQHYGNSLFTFGPGTKVDVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호.814:
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGSRLAWYQQQPGKAPKFLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTE
FTLTISSLQPEDLATYYCQQYNRDSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호.816:
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGRYYVDWYLQKPGQSPHLLIYLASNRASGVPDRFTGS
[0243] GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLHTPWTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL

LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

클론 번호. 817:

EIVMTQSPATLSASPGERATLSCWASQTIGGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGVPARFSGSGSGTE
FTLAISSLQSEDFAVYYCQQYKNWYTFGQGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

클론 번호. 818:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIASYVNWYQQKPGRAPSLLIYAASNLQSGVPPRFSGSGSGTD
FTLTISGLQPDDFATYYCQQSYSYRALTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호. 819:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQTPGQAPRLLIYDASYRVTGIPARFSGSGSGIDF
TLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPGLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호. 824:

AIQLTQSPSSLSASVGDTVTVTCRPSQDISSALAWYQQKPGKPPKLLIYGASTLDYGVPLRFSGTASGTHF
TLTISSLQPEDFATYYCQQFNTYPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C

클론 번호. 825:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYNSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIHLASTREYGVPDRFSG
SGSGTDFALIISSLQAEDVAVYYCQQYYQTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

클론 번호. 827:

DIQMTQSPSSLAASVGDRVTITCRASQFISSYLHWYQQRPGKAPKLLMYAASTLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTNPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호. 829:

[0244] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIASYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLHSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQHSYSTRFTFGPGTKVDVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR

EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

클론 번호. 830:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSVTSELAWYQQKPGKAPNFLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTE
FTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

클론 번호. 831:

DIQMTQSPSTLSASVGDRLTITCRASQNIYNWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTE
FTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSLSPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

클론 번호. 835:

DIQLTQSPSFLSASLEDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLLDAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEF
TLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

클론 번호. 838:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

클론 번호. 841:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLVYWASTRASGVPDRFS
GSGSGTDFTLTLSSLQAEDVAVYYCQQFHSTPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC

클론 번호.853:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAAGMPDRFSGSGSGT
DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGNSPLTFGGGTEVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호.855:

[0245] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQAISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISGLQPEDFATYYCQQADTFPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP

REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호. 856:
DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLDSNDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYTFSYRASGVPDRFSGS
GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRIEFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

클론 번호. 857:
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHRNEYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSNRASGVPDRFSGS
GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

클론 번호. 858:
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIFDATKLETGVPTRFIGSGSGTD
FTVTITSLQPEDVATYYCQHFANLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

클론 번호. 859:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKVPKLLVFAASTLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNSAPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호. 861:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIIASYLNWYQQKPGRAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPIFTFGPGTKVNIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

클론 번호. 863:
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRTSQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLEPEDFAVYYCQQRSDWLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C

클론 번호. 868:
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIKNNLAWYQVKPGQAPRLLTSGASARATGIPGRFSGSGSGTD
FTLTISSLQSEDIAVYYCQEYNNWPLLTFGGGTKVEIQRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP

[0246]

REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호.870:
DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQRIASYLNWYQQKPGRAPKLLIFAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDYATYYCQQSYSTPIYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

클론 번호.871:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIFDASNLESEVPSRFSGRGSGTD
FTFSISSLQPEDIATYFCQQYDNFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

클론 번호.880:
DIQMTQSPSSLAASVGDRVTITCRASQTIASYVNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFASYFCQQSYSFPYTFGQGTKLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

클론 번호.881:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIASYVNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSVPRLTFGGGTKVDITRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

클론 번호.884:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQTISVFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLHSAVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDSATYYCQESFSSSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

클론 번호.886:
EIVMTQSPATLSVSPGETATLSCRASQSVSSNLAWYQHKPGQAPRLLIHSASTRATGIPARFSGSGSGTE
FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNMWPPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

클론 번호.888:
DIVMTQSPLSLPVTPGAPASISCRSSQSLLRTNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSIRASGVPDRFSGSG
[0247] SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSLQTSITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN

FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

클론 번호.894:
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGNNLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE
FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDKWPETFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
[0248] RGEC

[0249] 상기 클론에서 핵산 단편을 엔코딩하는 경쇄는 하기 핵산 서열을 지니며, 이들을 또한 서열번호 133-176으로 제공한다:

클론 번호. 735:

gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtccttgtctccaggagaaagagccaccctctcctgcagggccagtcagagtgtta
acagccacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctataatacattcaatagggtcactggcatccc
agccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagccttgcgactgaagattttggcgtttattactgtc
agcagcgtagcaactggcctcccgccctcactttcggcggagggaccaaagtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtct
tcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgag
ctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 736:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtgggagacagagtcaccttcacttgccgggccagtcagaggatta
gcaaccatttaaattggtatcaacaaaagccagggaaagcccctaaactcctgatctttggtgcatccactcttcaaagtggggcccc
atcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcactaatgtacaacctgacgattttgcaacttactactgtca
acagagttacagaactcccccgatcaacttcggccaagggacacgcctggacattaagcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatc
ttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctc
agcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc
ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 744:

gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtcagagtgtta
gcagcagctacttagcctggtatcagcagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatggtgcatccagcagggccactggca
tcccagacaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagactggagcctgaagattttgcagtgtatta
ctgtcagcagtatgatagctcactttctacgtggacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatc
tgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggcc
aaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc
tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcc
tgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0250]

클론 번호.793:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcatta
ccggctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaaactcctgatctatgctacatccactttgcaaagtgaggtccc
atcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtcttcaacctgaagattttgcaacttactactgtca
acagagttataataccctcactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtgga
aggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagca
gcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgt
cacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.795:

gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtcagagtgtta
gcagcagctacttagcctggtatcagcagaaacctggccaggctcccaggctcctcatacatggcgcatccaccggggccactggca
ccccagacaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcactctcaccatcagtacactggagcctgaagattttgcagtgtatta
ctgtcagcaatatggtaggacaccgtacacttttggccaggggaccaagctggagaacaaacgaactgtggctgcaccatctgtctt
catcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacag
cctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagc
tcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.796:

gatattgtgatgacccagactccactctctctgtccgtcacccctggacagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctcctg
cgaagtgatggaaagacgtttttgtattggtatctgcagaagccaggccagtctccccaacccctaatgtatgaggtgtccagccggt
tctctggagtgccagataggttcagtggcagcgggtcaggggcagatttcacactgaacatcagccgggtggagactgaggatgtt
gggatctattactgcatgcaaggtttgaaaattcgtcggacgtttggcccagggaccaaggtcgaaatcaagcgaactgtggctgca
ccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagag
aggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggaca
gcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatca
gggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.799:

gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccttctcttgccgggccagtcagagtgttag
tagttgggtggcctggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcctgatctctgaggcctccaatttggaaagtggggtccc
atcccggttcagcggcagtggatccgggacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgcc
aacagtatcatagttactctgggtacacttttggccaggggaccaagttggaaatcaagcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatc
ttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctc
agcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc
ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0251]

클론 번호. 800:

gccatccagttgacccagtctccatcgtccctgtctgcatctgtaggcgacagagtcaccctcacttgccgggcgagtcagggcattac
cgattctttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaaggtcctgctctatgctgcttccagattggaaagtggggtccca
tccaggttcagtggccgtggatctgggacggatttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagactttgcaacttattactgtca
acagtattctaagtcccctgcgacgttcggcccagggaccaaggtggaaatcagacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcc
cgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc
gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.801:

gatattgtgatgacccagtctccactctccctgcccgtcacccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctccta
aatagtaatggattcaactatgtggattggtacctgcagaagccagggcagtctccacaactcctgatctatttgggttctaatcgggc
ctccggggtccctgacaggttcagtggcagtggatcaggcacagattttacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatgttg
gggtttattactgcatgcaagctctagaaactccgctcactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcac
catctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacag
cacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.804:

gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgtctccaggggaagagccacccctcctgcagggccagtcagagtgtta
gcagcggctacttagcctggtaccagcagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatggtgcatccggcagggccactggca
tcccagacaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagactggagcctgaagattttgcagtgtatta
ctgtcagcagtattttggctcaccgtacacttttggccaggggaccaagctggagctcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttca
tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac
agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcc
tcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctc
gcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.810:

aacatccagatgacccagtctccatctgccatgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgtcgggcgagtcagggcatta
gtaattatttagtctggtttcagcagaaaccagggaaagtccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtccca
tcaaggttcagcggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtct
acagcataatatttcccctacacttttggccaggggaccaagctggagaccaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcc
cgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc
[0252] gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 811:

gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcaggtccagtgagactgttt
tatacacctctaaaaatcagagctacttagcttggtaccagcagaaagcacgacagcctcctaaactactccttttactgggcatctacc
cgggaatccggggtccctgcccgattcagtggcagcggatctgggacagatttcactctcgccatcagcagcctgcaggctgaagat
gtggcagtttattactgtcagcaatttttttaggagtcctttcactttcggccccgggaccagactggagattaaacgaactgtggctgca
ccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagag
aggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggaca
gcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatca
gggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 812:

gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgtctccaggggaaagagttaccctctcttgcagggccagtcagagtgttag
cagcagttacatagcctggtaccagcagaagcctggccaggctcccaggctcgtcatctatgctgcatcccgcagggccactggcgt
cccagacaggttcagtggcagtgggtctgcgacagacttcactctcaccatcagtagactggagcctgaagatcttgcagtgtattac
tgtcagcactatggtaactcactattcactttcggccctgggaccaaggtggatgtcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatc
ttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctc
agcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc
ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 814:

gacatccagatgacccagtctccctccaccctgtctgcatctgtcggagacagagtcaccatcacttgccgggccagtcagagtattg
gtagccggttggcctggtatcagcagcaaccagggaaagcccctaaattcctgatctatgatgcctccagtttggaaagtggggtcc
catcaaggttcagcggcagtggatcagggacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagccggaggatcttgcaacttattact
gccaacagtacaatagagattctccgtggacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaagcgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaa
gtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctac
agcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctga
gctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 816:

gatattgtgatgacccagtctccactctccctgcccgtcaccccaggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctcct
gcatagtgatggacgctactatgtggattggtacctgcagaagccagggcagtctccacacctcctgatctatttggcttctaatcggg
cctccggggtccctgacaggttcactggcagtggatcaggcacagattttacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatgtt
ggcgtttattactgcatgcaaggtctacacactccttggacgttcggccaggggaccaaggtggacatcaagcgaactgtggctgca
ccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagag
aggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggaca
gcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatca
gggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0253]

클론 번호.817:

gaaattgtaatgacacagtctccagccaccctgtctgcgtccccaggggaaagagccaccctctcctgttgggccagtcagactattg
gaggcaacttagcctggtaccagcagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatggtgcatccaccagggccactggtgtcc
cagccaggttcagtggcagtgggtctgggacagagttcactctcgccatcagcagcctgcagtctgaagattttgcagtttattactgt
cagcagtataaaaactggtacacttttggccaggggaccaagctggagctcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcc
cgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc
gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.818:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagaccattg
ccagttacgtaaattggtaccaacaaaaaccagggagagcccctagtctcctgatctatgctgcatctaacttgcagagtggggtccc
accaaggttcagtggcagtggatctgggacagacttcactctcaccatcagcggtctgcaacctgacgattttgcaacttattactgtc
aacagagttacagttatcgagcgctcactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttca
tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac
agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcc
tcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctc
gcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.819:

gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtcgttgtccccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtcagagtgtta
gcagctccttagcctggtaccaacagacacctggccaggctcccaggcttctcatctatgatgcgtcctacagggtcactggcatccca
gccaggttcagtggcagtgggtctgggatagacttcactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttactattgtca
gcagcgtagcaactggcctccggggctcactttcggcgggggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtct
tcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgag
ctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.824:

gccatccagttgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgttggagacacagtcaccgtcacttgccggccaagtcaggacattag
cagtgctttagcctggtatcagcagaaaccagggaaacctcctaagctcctgatctatggtgcctccactttggattatggggtcccat
taaggttcagcggcactgcatctgggacacatttcactctcaccatcagcagcctgcaacctgaagattttgcaacttattactgtcaac
agtttaatacttacccattcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcc
atctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaag
gtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagca
ccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcaca
aagagcttcaacaggggagagtgt

[0254]

클론 번호. 825:

gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcaagtccagccagagtgttt
tatacaactccaacaataagaactacttagcctggtatcagcagaaaccaggacagcctcctaagctcctcattcacttggcatctacc
cgggaatacggggtccctgaccgattcagtggcagcgggtctgggacagatttcgctctcatcatcagcagcctgcaggctgaagat
gtggcagtttattactgtcaacaatattatcaaactcctctaacttttggccaggggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctg
caccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggg
acagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca
tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 827:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctggctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagttcatta
gcagctatttacattggtatcagcaaagaccaggcaaggcccctaaactcctgatgtatgctgcctccactttgcaaagtggggtccc
atcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtc
aacagagttacactaacccatacacttttggccaggggaccaagctggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatctt
cccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctca
gcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcc
cgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 829:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctatctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattg
ccagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccccaaactcctgatctatgctgcatccagtttgcatagtggggtccc
atcaagattcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtc
aacacagttacagtactcgattcactttcggccctgggaccaaagtggatgtcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcc
cgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc
gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 830:

gacatccagatgacccagtctccttcgaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggccagtcagagtgtta
ctagtgagttggcctggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaacttcctgatctataaggcgtctagtttagaaagtggggtcc
catcaaggttcagcggcagtggatctgggacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgc
caacagtataatagttttccgtacacttttggccaggggaccaagctggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatctt
cccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctca
gcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcc
cgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0255]

클론 번호. 831:

gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggcgacagactcaccatcacttgccgggccagtcagaatattta
taactggttggcctggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaaactcctgatctatgacgcctccactttggaaagtggggtccc
atcaaggttcagcggcagtggatctgggacagagttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcgacttattactgcc
aacaatataatagtttgtctccgacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaagcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctca
gcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcc
cgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 835:

gacatccagttgacccagtctccatccttcctgtctgcatctttagaagacagagtcactatcacttgccgggccagtcagggcattag
cagttatttagcctggtatcagcaaaaaccagggaaagcccctaagctcctgctcgatgctgcatccactttgcaaagtggggtccca
tcaaggttcagcggcagtggatctgggacagagttcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtca
acagcttaatagttaccctcggacgttcggccaagggaccaaggtggacatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctca
gcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcc
cgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 838:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcagcatcacttgccgggcgagtcagggcatta
gcaattatttagcctggtatcagcagaaaccagggaaggttcctaagctcctgatctatgctgcatccactttgcaatcaggggtccca
tctcggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaggatgttgcaacttattactgtca
aaagtataacagtgcccctcaaacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatctt
cccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctca
gcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcc
cgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 841:

gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcaggtccagccagagtgttt
tatacagctccaacaataagaactacttagcttggtaccagcagaaaccaggacagcctcctaagctgctcgtttactgggcatcaac
ccgggcatccggggtccctgaccgattcagtggcagcgggtctgggacagatttcactctcaccctcagcagcctgcaggctgaaga
tgtggcagtttattactgtcagcagtttcatagtactcctcggacgttcggccaagggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggct
gcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaag
gacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccc
atcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0256]

클론 번호. 853:

gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtcagagtgtta
gcagcaactacttagcctggtaccagcagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatggtgcatccagcagggccgctggca
tgccagacaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagactggagcctgaagattttgcagtgtatta
ctgtcagcagtatggtaactcaccgctcactttcggcggagggaccgaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttc
atcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacag
cctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagc
tcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 855:

gacatccagatgacccagtctccatcttctgtgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgtcgggcgagtcaggctattag
taactggttagcctggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtccca
tcaagattcagcggcagtggatctgggacagatttcactctcactatcagcggcctgcagcctgaggattttgcaacttactattgtca
acaggctgacactttccctttcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttccc
gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtgg
aaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc
agcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 856:

gatattgtgatgacccagactccactctccctgcccgtcacccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctctt
ggatagtaatgatggaaacacctatttggactggtacctgcagaagccagggcagtctccacagctcctgatttatacattttcctatc
gggcctctggagtcccagacaggttcagtggcagtgggtctggcactgatttcacactgaaaatcagcagggtggaggccgaggat
gttggagtttattactgcatgcaacgtatcgagtttccgtacacttttggccaggggaccaagctggagatcaaacgaactgtggctg
caccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaagg
acagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca
tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 857:

gatattgtgatgacccagtctccactctccctgcccgtcacccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctcctg
catagaaatgagtacaactatttggattggtacttgcagaagccagggcagtctccacagctcctgatctattggggttctaatcggg
cctccggggtccctgacaggttcagtggcagtggatcaggcacagattttacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatgtt
ggggtttattactgcatgcaaactctacaaactcctcggacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgca
ccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagag
aggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggaca
gcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatca
gggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0257]

클론 번호. 858:

gacatccagatgacccagtctccatcctccgtgtctgcatctgtgggagacagagtcaccatcacttgccaggcgagtcaagacatta
gcaactatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatcttcgatgcaaccaaattggagacaggggtcc
caacaaggttcattggaagtggatctgggacagattttactgtcaccatcaccagcctgcagcctgaagatgttgcaacatattactgt
caacactttgctaatctcccatacacttttggccaggggaccaagctggagatcaagcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctca
gcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcc
cgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 859:

gacatccagatgacccagtctccatcttccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcgagtcagggcatta
ggaattatttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagttcctaagctcctggtctttgctgcatccactttgcaatcaggggtccca
tctcggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaggatgttgcaacttattactgtca
aaggtataacagtgccccgctcactttcggcggagggacgaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctca
gcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcc
cgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 861:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagatcattgc
cagctatttaaattggtatcagcagaaaccaggcagagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtccca
tcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtca
acagagttacagtacccccatattcactttcggccctgggaccaaggtgaatatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatctt
cccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctca
gcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcc
cgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.863:

gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcaggaccagtcagagtgtta
gcagctacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatgatgcttccaatagggccactggcatccc
agccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttattactgtc
agcagcgtagtgactggctcactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttccc
gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtgg
aaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc
agcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0258]

클론 번호. 868:

gaaattgtaatgacacagtctccagccaccctgtctgtgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtcagagtatta
aaaacaacttggcctggtaccaggtgaaacctggccaggctcccaggctcctcacctctggtgcatccgccagggccactggaattc
caggcaggttcagtggcagtgggtctgggactgacttcactctcaccatcagcagcctccagtctgaagatattgcagtttattactgt
caggagtataataattggcccctgctcactttcggcggagggaccaaggtggagatccaacgaactgtggctgcaccatctgtcttca
tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac
agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcc
tcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctc
gcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 870:

gacatccagatgacccagtctcctccctccctgtctgcatctgtgggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagaggattg
ccagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggagagcccctaagctcctgatctttgctgcatccagtttacaaagtggggtccc
atcaaggttcagtggcagtggatctgggacagacttcactctcaccatcagtagtctgcaacctgaagattatgcgacttactactgtc
aacagagttacagtactcccatctacacttttggccaggggaccaagctggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcat
cttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac
agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcc
tcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctc
gcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 871:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccaggcgagtcagggcatta
gcaactatttaaattggtatcaacagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatcttcgatgcatccaatttggaatcagaggtccc
atcaaggttcagtggacgtggatctgggacagattttactttctccatcagcagcctgcagcctgaagatattgcaacatatttctgtca
acagtatgataatttcccgtacacttttggccaggggaccaagctggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcc
cgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc
gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호.880:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctggctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacctgccgggcaagtcagacgatt
gccagttatgtaaattggtatcaacagaaaccagggaaagcccctaatctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcc
catcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcatcttacttctgtc
aacagagttacagtttcccgtacacttttggccaggggaccaagctggatatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctca
gcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcc
cgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0259]

클론 번호. 881:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagaccattg
ccagctatgtaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccaatttgcaaagtggggtccc
ttcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtca
acagagttacagtgtccctcggctcactttcggcggagggaccaaggtggacatcacacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatc
ttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctc
agcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc
ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 884:

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccggtcaagtcagaccattag
cgtctttttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgccgcatccagtttgcacagtgcggtcccat
caaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattctgcaacttactactgtcaa
gagagtttcagtagctcaactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgc
catctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaa
ggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcag
caccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca
caaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 886:

gaaattgtaatgacacagtctccagccaccctgtctgtgtctccaggggaaacagccaccctctcctgcagggccagtcagagtgtta
gcagcaacttagcctggtaccaacataaacctggccaggctcccaggctcctcatccatagtgcatccaccagggccactgggatcc
cagccaggttcagtggcagtgggtctgggacagagttcactctcaccataagcagcctgcagtctgaagattttgcagtttattactgt
cagcagtataatatgtggcctccctggacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttc
atcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacag
cctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagc
tcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

클론 번호. 888:

gatattgtgatgacccagtctccactctccctgcccgtcacccctggagcgccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctcctg
cgtactaatggatacaactatttggattggtacctgcagaagccagggcagtctccacagctcctgatctatttgggttctattcgggcc
tccggggtccctgacaggttcagtggcagtggctcaggcacagattttacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatgttgg
ggtttattactgcatgcaatctctacaaacttcgatcaccttcggccaagggacacgactggagattaaacgaactgtggctgcacca
tctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagagg
ccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca
cctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcaggg
cctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0260]

클론 번호. 894:

gaaattgtaatgacacagtctccagccaccctgtctgtgtctccgggggaaagagccaccctctcctgcagggctagtcagagtgttg
gcaacaacttagcctggtaccagcagagacctggccaggctcccagactcctcatctatggtgcgtccaccagggccactggtatcc
cagccaggttcagtggcagtgggtctgggacagagttcactctcaccatcagcagcctgcagtctgaggattttgcagtttattactgt
cagcagtatgataagtggcctgagacgttcggccaggggaccaaggtggacatcaagcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatc
ttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctc
agcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc
ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0261]

[0262] 상기 논의된 44개 클론 모두에서, 엔코딩된 항체는 동일한 불변 IgG 중쇄를 포함하며, 이것은 하기 아미노산 서열(서열번호 178)을 지닌다:

[0263]

SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0264] 이 중쇄를 엔코딩하는 게놈 서열은 하기 핵산 서열(서열번호 177)을 지닌다:

agtgcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctg
gtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctа
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttggtgagaggccagcacagggagggagggtgtctgctggaagccaggct
cagcgctcctgcctggacgcatcccggctatgcagtcccagtccagggcagcaaggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcc
tctgcccgccccactcatgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggcacaggctaggtgcccctaaccca
ggccctgcacacaaaggggcaggtgctgggctcagacctgccaagagccatatccgggaggaccctgcccctgacctaagcccac
cccaaaggccaaactctccactccctcagctcggacaccttctctcctcccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagagcccа
aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccaggtaagccagcccaggcctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgc
cctagagtagcctgcatccagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttcctcagcacctgaactcctgggg
ggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacg
tgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgcgggagg
agcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaag
gtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggtgggacccgtggggtgcgagggccacatg
gacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagagtgaccgctgtaccaacctctgtccctacagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcg
acatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtccccgggtaaatga

[0265]

[0266] 상기 서열에서, 엑손을 이중 밑줄로 표시한다. 추가로, 최초 Ser-엔코딩 누클레오티드 agt (굵은 밑줄)가, IgG 발현 벡터에서 가변 중쇄 부위를 엔코딩하는 *Xho*I 소화된 PCR 생성물을 *Xho*I 분해된 발현 벡터에 도입시킨 결과로 생성된다.

[0267] 상기-논의된 V_H 및 V_L 코딩 쌍이 ELISA 및/또는 FLISA에서 다양한 항원 및 펩티드에 대한 결합 특이성, 에피토프 맵핑, 항원 다양성 및 서열 다양성에 따라 선택되었다. 에러가 확인되었을 경우, 선택된 동족 V-유전자 쌍을 클론 복구하였다.

[0268] 실시예 2 모노- 및 폴리클로날 항-RSV 항체의 시험관내 작용성 시험

[0269] 단일 항체 클론 및 정제된 항체의 조합물 둘 모두를 이용하여 시험관내 중화 실험을 수행하였다. 하기 개시된 모든 항체 혼합물은 다수의 본 발명의 개개 항-RSV 항체로 구성되었고, 이것을 동일 량의 상이한 항체를 이용하여 혼합물로 조합시켰다.

[0270] *시험관내 이용을 위한 생 RSV의 제조*

[0271] 사람 후두 상피 HEp-2 세포(ATCC CLL-23)를 175 cm^2의 플라스크에서 $1x10^7$ 세포/플라스크로 시딩하였다. 세포를 3 ml의 혈청 비함유 배지에서 0.1 pfu/세포의 비율로 RSV Long (ATCC 번호 VR-26), RSV A2 (Advanced Biotechnologies Inc., ATCC 번호 VR-1540), RSV B1 (ATCC 번호 VR-1400) 또는 RSV B Wash/18537 (Advanced Biotechnologies Inc.) 균주로 감염시켰다. 세포를 37℃; 5% CO_2에서 2시간 동안 감염시킨 후 37 ml의 완전 MEM 배지를 첨가하였다. 세포변성 효과가 보일 때까지 세포를 인큐베이션하였다. 스크레이핑에 의해 세포를 탈착시키고 배지 및 세포를 20초 동인 초음파처리하고, 부분표본을 취하고, 액체 질소에서 스냅 동결시키고 -80℃에서 저장하였다.

[0272] *플라크 감소 중화 시험 (PRNT)*

[0273] HEp-2 세포를 $2x10^4$개 세포/웰로 96-웰 배양 플레이트에 시딩하고, 37℃; 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션하였다. 시험 물질을 혈청 비함유 MEM에서 희석시키고 상보서열(complement)의 부재 또는 존재하에 (토끼로부터의 상보서열 혈청, Sigma) 30분 동안 37℃에서 RSV와 사전-인큐베이션되게 하였다. 이 혼합물을 HEp-2 세포의 단층에 도포하고 24-72시간 동안 37℃; 5% CO_2에서 인큐베이션하였다. 세포를 80% 아세톤; 20% PBS로 20분 동안 고정하였다. 세척 후, 비오티닐화된 염소 항-RSV 항체 (AbD Serotec)를 1% BSA를 지니는 PBS 중에서 첨가하고 (1:200) 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세척 후에, HRP-아비딘을 첨가하고 30분 동안 인큐베이션되게 하였다. 플라크가 현미경에 의해 가시화될 때까지 3-아미노-9-에틸카르바졸 (AEC) 기질과 25분 (RSV Long) 또는 45분 (RSV B1) 동안 인큐베이션시켜 플라크를 발생시켰다. 바이오리더(Bio-Sys GmbH)에서 플라크를 계수하였다. 효능을 비교하기 위해 적용될 수 있는 EC_{50} 값 (플라크의 수가 50% 감소하는데 요구되는 유효 농도)을 산

출하였다.

[0274] *단일 항체의 시험*

[0275] 각 항체의 중화 활성을 RSV 서브타입 A 및 B 균주에 대한 상보서열의 존재하에 측정하였다. 다수의 정제된 항체의 EC_{50} 값을 표 5에 도시한다. 빈 칸은 분석이 아직 수행되지 않았음을 나타낸다. ND는 중화 활성이 매우 낮거나 없기 때문에 PRNT에서 EC_{50} 값이 측정될 수 없었음을 나타낸다.

[0276] 표 5: RSV 서브타입 A 및 B에 대한 정제된 항-RSV 단백질 F 및 단백질 G 항체의 EC_{50} 값

클론	항원-특이성	EC_{50} 값 (μg/ml)			
		Long	A2	18537	B1
793	G	2.52		0.09	
800	F	0.15			0.16
810	F	0.04-0.06	0.02	0.02-0.14	0.29
816	G	ND		ND	
818	F	0.15		0.21	
819	F	0.18		0.09	
824	F	0.03	0.007	0.02	0.07
825	F	0.12		0.04	
827	F	0.16		0.10	
831	F	0.08		0.72	1.66
853	G	0.13		0.14	
855	G	6.35		ND	
856	G	ND		ND	
858	F	ND		0.13	
868	G	ND			
880	F	0.38		0.95	0.40
888	G	0.14			
894	F	0.08		0.07	
팔리비주맵	F	0.14	0.15	0.20	

[0277]

[0278] *항-F 항체의 혼합물*

[0279] RSV 균주의 서브타입 A 및 B를 중화시키는 항-RSV 단백질 F 항체의 혼합물의 능력을 팔리비주맵 (또한 항-F 항체)을 이용하여 수득된 중화 효과와 비교하였다. 중화 용량을 미세중화 시험 또는 PRNT를 이용하여 평가하였다. 초기 실험에서, 5개 및 11개의 별개의 항-F 항체를 각각 함유하는 두 항체 혼합물, 항-F(I) 및 항-F(II)를 미세중화 시험을 이용하여 팔리비주맵에 대해 비교하였다. 항-F(I)는 클론 810, 818, 819, 825 및 827로부터 수득된 항체로 구성된다. 항-F(II)는 클론 735, 800, 810, 818, 819, 825, 827, 863, 880, 884 및 894로부터 수득된 항체로 구성된다. 항-F(I) 및 항-F(II)의 두 조성물 모두는 RSV 균주의 두 서브타입 모두의 중화에 대하여 팔리비주맵보다 유효하였다.

[0280] 시험관내 검정 및 클론의 조합 둘 모두는, 이러한 초기 실험 및 상보서열의 존재하에 고도로 유효한 F-특이적인 항체 클론의 다수의 조합물이 동정되었기 때문에 세밀히 논의되어 왔다. EC_{50} 값(플라크의 수를 50% 감소시키는데 요구되는 유효 농도)으로 표시되는 추가의 항-F 항체 조성물의 중화 효능이 표 6에 열거된다. 조성물 중 클론의 정확한 번호와 무관하게, F-특이적인 항체의 시험된 조합물의 대부분은 RSV 균주 서브타입 A의 중화와 관련하여 팔라비주맵보다 더욱 효과적이었다.

[0281] *항-G 항체의 혼합물*

[0282] RSV 균주의 서브타입 A를 중화시키는 항-G 항체의 혼합물의 능력을 PRNT를 이용하여 시험하였다. 시험된 항-G 항체 조성물로부터의 EC_{50} 값을 표 6에 열거한다. 두 항-G 항체의 조성물의 대부분은 개개 항-G 항체에 비해 바이러스를 중화시키는데 있어서 현저히 증가된 능력을 나타내지 않았다. 둘 또는 3개의 항-G 항체의 일부 조합물은 농도와 무관하게 바이러스의 100% 중화에 도달하지 못했다. 그러나, 추가의 항-G 항체가 조성물에 첨가되었을 때, 효능이 증가되었고, 이것은 아미도, 항-G 항체간의 상승적인 중화 효과를 나타낸다.

[0283] *항-F 및 항-G 항체의 혼합물*

[0284] RSV 서브타입 B 균주를 중화시키는 항-RSV 단백질 F 및 G 항체의 혼합물의 능력을 팔리비주맵을 이용하여 수득된 중화 효과와 비교하였다.

[0285] 초기에, 두 항체 혼합물, 항-F(I)G 및 항-F(II)G의 중화 활성을 미세중화 융합 억제 검정으로 측정하였다. 이러한 혼합물 각각은 상기 개시된 조성물 항-F(I) 및 항-F(II)의 항-F 항체를 함유할 뿐만 아니라 클론 793,

796, 838, 841, 856 및 888로부터 수득된 항-G 항체를 함유한다. 조성물 항-F(I)G 및 항-F(II)G 둘 모두는 RSV B1 균주의 중화와 관련하여 팔리비주맵 보다 더욱 효과적이었다. 추가로, 두 혼합물의 중화 활성은 대략 동일하다.

[0286] 항-F 및 항-G 항체 둘 모두의 많은 수의 상이한 조합물이 상보서열의 존재 또는 부재하에 PRNT에서 시험되었다. 활성 상보서열의 존재하에 상기 검정에서 수득된 EC_{50} 값을 표 6에 제시한다. 항-F 및 항-G 항체 둘 모두를 포함하는 시험된 조성물 모두는 RSV 서브타입 A를 중화시키며 이들 대다수는 팔리비주맵보다 효과적이다.

[0287] 표 6: RSV 서브타입 A 및 B에 대한 항-RSV 항체의 조합물의 EC_{50} 값. 빈 칸은 분석이 아직 수행되지 않았음을 나타낸다. ND는 중화 활성이 매우 낮거나 없기 때문에 PRNT에서 EC_{50} 값이 측정될 수 없었음을 나타낸다.

[0288]

조성물 번호	조성물 중 항체	EC50 값 (μg/ml)			
		Long	A2	18537	B1
1	810, 818, 819, 825, 827	0.19			0.38
2	810, 818, 819, 825, 827, 831, 858, 863, 884, 894, 793, 796, 816, 838, 853, 856, 859, 888	0.34			
3	810, 818, 825, 827, 884, 886, 793, 853, 868, 888	0.30			
4	810, 818, 825, 827, 831, 858, 884, 886, 793, 796, 816, 853, 856, 868, 888	0.19			
5	810, 818, 825, 827, 831, 858, 884, 886, 793, 853, 868, 888	0.21			
6	810, 819, 825, 827, 831, 793, 853, 856, 858, 868	0.20			
7	810, 811, 817, 819, 825, 827, 831, 838, 853, 856, 858, 859, 863, 868	0.18			
8	800, 801, 811, 838, 853, 855, 859, 861, 880, 894, 736, 795, 796, 799	0.92			
9	810, 818, 825	0.14		0.03	0.29
10	810, 818, 819, 825, 827, 884	0.21			0.42
11	810, 818, 819, 825, 827, 884, 886	0.15			0.29
12	793, 816, 853, 856	0.06			
13	793, 816, 853, 855, 856	0.03	0.03	0.86	
14	793, 868, 888, 853, 856	0.34			
15	793, 796, 818, 816, 838, 853, 855, 856, 859, 868, 888	0.11			

[0289]

조성물 번호	조성물 중 항체	EC50 값 (μg/ml)			
		Long	A2	18537	B1
16	810, 818, 827	0.11			0.21
17	810, 818, 825, 827, 858, 886	0.10		0.05	0.16
18	810, 818, 825, 827, 858, 886, 793, 816, 853, 855, 856	0.04		0.06	0.15
19	818, 825, 827, 858, 886, 793, 816, 853, 855, 856	0.06			
20	810, 818, 819, 825, 827, 858, 793, 816, 853, 855, 856	0.10		0.06	
21	810, 793, 816, 853, 855, 856	0.04			
22	818, 825, 827, 831, 858, 886, 793, 816, 853, 855, 856	0.06			
23	818, 825, 827, 831, 858, 819, 793, 816, 853, 855, 856	0.06		0.03	
24	818, 827, 831, 858, 819, 793, 816, 853, 855, 856	0.06		0.04	
25	810, 818, 819, 824, 825, 827, 858, 793, 816, 853, 855, 856	0.07			
26	831, 818, 819, 824, 825, 827, 858, 793, 816, 853, 855, 856	0.08			
27	831, 818, 819, 824, 827, 858, 793, 816, 853, 855, 856	0.05			
28	810, 818, 824	0.03-0.06	0.04	0.04	0.04
29	810, 824	0.05			
30	818, 824	0.04			
31	810, 818	0.08-0.11			
32	824, 793, 816, 853, 855, 856	0.05			
33	810, 818, 819, 824, 825, 827, 858, 894, 793, 816, 853, 855, 856	0.03-0.07	0.06	0.03	0.06
34	810, 818, 819, 824, 825, 827, 894, 793, 816, 853, 855, 856	0.07			
35	793, 816	5.94			
36	855, 856	ND			
37	793, 856	ND			
38	793, 853	2.35			
39	853, 856	0.21			
40	793, 853, 856	2.84			
41	793, 816, 853	1.97			
42	853, 855, 856	0.25			
43	793, 816, 853, 856	0.45			
44	793, 853, 855	0.26			
45	793, 853, 855, 856	0.16			
46	816, 853, 855, 856	0.07			
47	816, 856	0.06			
48	816, 853	0.75			
49	816, 853, 856	0.07			
50	810, 818, 824, 816	0.09			
51	810, 818, 824, 853	0.11			
52	810, 818, 824, 856	0.10			

[0290]

조성물 번호	조성물 중 항체	EC50 값 (μg/ml)			
		Long	A2	18537	B1
53	810, 818, 824, 816, 853	0.09			
54	810, 818, 824, 816, 856	0.05			
55	810, 818, 824, 853, 856	0.08			
56	810, 818, 824, 816, 853, 856	0.05	0.03 - 0.05	0.03	0.06
	팔리비주맵 (Synagis)	0.14	0.15	0.20	

[0291] 실시예 3 폴리- 및 모노클로날 항-RSV 항체의 생체내 시험

[0292] *RSV-감염된 마우스의 폐에서 바이러스 로드의 감소*

[0293] RSV 감염에 대한 본 발명의 정제된 항체의 조합물의 생체내 보호 용량을 BALB/c 마우스 모델에서 입증하였다 (Taylor et al. 1984. Immunology 52, 137-142; Mejias, et al. 2005. Antimicrob. Agents Chemother. 49: 4700-4707).

[0294] *마우스 챌린지 모델*

[0295] 7-8-주령 암컷 BALB/c 마우스를 연구 -1일에 0.2 ml의 항체 제조물로 복막내 접종하였다. 플라시보 처리된 마우스를 유사하게 0.1 ml의 PBS 완충액으로 i.p. 접종하였다. 연구 0일에, 마우스를 흡입되는 이소플루오란을 이용하여 마취시키고 50 $\mu\ell$의 10^{-6}-10^{-7} pfu의 RSV 균주 A2 또는 세포 용해물 (가상 접종물)로 비내 접종하였다.

동물이 마취로부터 완전히 회복될 때까지 직립을 유지하면서 30초 동안 접종물을 흡입하도록 하였다.

[0296] 챌린지 5일 후에, 마우스를 과량의 나트륨 펜토바르비톤을 이용하여 치사시켰다. 사후에, 혈청 제조를 위해 겨드랑이 혈관으로부터의 실혈에 의해 혈액을 수득하였다. 폐를 제거하고 2.5ml의 완충액에서 살균 모래와 균질화하였다. 폐 균질액을 원심분리시켜 모래를 침전시키고 세포 데브리스 및 상청액을 등분하여 -70℃에서 저장하였다.

[0297] 바이러스 로드를, 폐 샘플 중 RSV RNA 복사체의 수를 역전사효소(RT-) PCR을 이용하여 정량함에 의해 결정하였다. RNA를 MagNA Pure LC 총 핵산 키트 (Roche Diagnostics) 자동화된 추출 시스템을 이용하여 제조자의 지시에 따라 폐 균질액 샘플로부터 추출하였다. 단일-튜브 실시간 RT-PCR에 의해 RSV 서브타입 A의 N 유전자에 특이적인 프라이머 및 플루오로포어-표지된 프로브가 구비된 LightCycler 기구 및 시약 (Roche Diagnostics)을 이용하여 문헌[Whiley et al. (J. Clinical Microbiol. 2002, 40: 4418-22)]에 기술된 대로 RSV RNA의 검출을 수행하였다. 공지된 RSV RNA 복사체 수를 지니는 샘플을 유사하게 분석하여 표준 곡선을 획득하였다.

[0298] 후속하여, 폐 샘플 중 RSV RNA 복사체의 수를 정량적인 역 전사효소 (RT-) PCR을 이용하여 결정하였다. RNA를 RNeasy 미니 키트 (Qiagen)를 이용하여 제조자의 지시에 따라 폐 균질액 샘플로부터 추출하였다. RSV RNA의 검출을 하기에 개시된 RSV 서브타입 A의 N 유전자에 특이적인 플루오로포어-표지된 프로브 및 프라이머를 이용한 슈퍼스크립트 III 플래티넘 원-스텝 정량적 RT-PCR 시스템 (Invitrogen)을 이용함에 의해 수행하였다. 공지된 RSV RNA 복사체 수를 지닌 샘플을 유사하게 분석하여 표준 곡선을 얻었다.

[0299] 정량적인 RT-PCR을 위한 RSV 서브타입 A 특이적인 프라이머 및 프로브

명칭	서열 5'-3'
RSV-A 정방향	CAA CAA AGA TCA ACT TCT GTC ATC
RSV-A 역방향	GCA CAT CAT AAT TAG GAG TAT CAA T
RSA 프로브	6-FAM-CA CCA TCC AAC GGA GCA CAG GAG AT-TAMRA

[0300]

[0301] 표 7a에서, 동량의 본 발명의 상이한 항체 클론 (표 6에 개시됨) 및 클론 810만으로 구성된 네 개의 상이한 항-RSV rpAb를 이용한 실험으로부터의 데이터가 동일한 실험의 비감염된 대조군 동물 및 플라시보 (PBS) 처리된 동물로부터의 데이터와 비교하여 제시된다. 각 처리 그룹은 5마리의 마우스를 함유하였고 샘플을 감염 후 5일째 되는 날에 수득하였는데, 이 때가 상기 모델에서 바이러스 복제가 대략 최고점이 된다. 표 7a에 제시된 대로, rpAb 조합물은 체중 1 kg에 대해 25 mg으로 예방적으로 주어질 때 바이러스 로드를 적어도 10배 만큼 효과적으로 감소시킨다. 복사체 수는 평균 ± 표준 편차로 제시된다.

[0302] 표 7a: 예방 조치 및 RSV 챌린지 후 마우스의 폐에서 바이러스 로드

처리 그룹 (용량)	RT-PCR 에 의한 바이러스 로드 (log10 RSV RNA 복사체/ng 총 RNA)
비감염됨	네거티브
PBS	4.11±0.12
항 -RSV rpAb 18 (25 mg/kg)	2.74±0.16
항 -RSV rpAb 18 (5 mg/kg)	3.40±0.09
항 -RSV rpAb 9 (25 mg/kg)	2.95±0.19
항 -RSV rpAb 9 (5 mg/kg)	3.56±0.31
항 -RSV rpAb 17 (25 mg/kg)	2.81±0.29
항 -RSV rpAb 17 (5 mg/kg)	3.39±0.12
항 -RSV rpAb 13 (25 mg/kg)	3.02±0.33
항 -RSV rpAb 13 (5 mg/kg)	3.34±0.26
클론 810 (25 mg/kg)	3.03±0.16
클론 810 (5 mg/kg)	3.37±0.22

[0303]

[0304] 표 7b에서, 동량의 본 발명의 상이한 항체 클론 (표 6에 개시됨) 및 클론 824만으로 구성된 세 개의 상이한 항-RSV rpAb를 이용한 두 번째 연구로부터의 데이터가 동일한 실험의 비감염된 대조군 동물, 플라시보 (PBS) 처리된 동물 및 팔리비주맵 (Synagis) 처리된 동물로부터의 데이터와 비교하여 제시된다. 각 처리 그룹은 5마리의 마우스를 함유하였고 샘플을 감염 후 5일째 되는 날에 수득하였다. 복사체 수는 평균 ± 표준 편차로 제시된다.

[0305] 표 7c에서, 동량의 본 발명의 상이한 항체 클론 (표 6에 개시됨)으로 구성된 항-RSV rpAb 33을 이용한 세 번째 연구로부터의 데이터가 동일한 실험의 비감염된 대조군 동물, 플라시보 (PBS) 처리된 동물 및 팔리비주맵 (Synagis) 처리된 동물로부터의 데이터와 비교하여 제시된다. 각 처리 그룹은 마지막 3개를 제외하고는 5마리

의 마우스를 함유하였고 샘플을 감염 후 5일째 되는 날에 수득하였다. 체중 1 kg에 대하여 15, 5 및 1.5 mg의 항-RSV rpAb 33으로 처리된 그룹에서 각각 한 마리의 마우스를 제거하였는데, 그 이유는 이들에게 항체가 전혀 주사되지 않았음을 발견했기 때문이다. 복사체 수는 평균 ± 표준 편차로 제시된다.

[0306] 세 개의 연구 모두에서, 플라시보-처리된 대조군에 비해 항체-처리된 그룹에서 RSV RNA 복사체 수의 통계적으로 유의한 감소가 있었다 ($p<0.05$; homoscedastic t-test). 두 번째 연구에서, 본 발명의 항체로 처리된 그룹의 바이러스 로드는 상응하는 용량에서 Synagis-처리된 그룹에 비해 현저히 낮았다 (표 7b). 세 번째 연구에서, 항-RSV rpAb 33으로 처리된 그룹의 바이러스 로드는 모든 시험된 용량에서 Synagis-처리된 그룹에 비해 현저히 낮았다 (표 7c).

[0307] 표 7b: 예방 조치 및 RSV 챌린지 후 마우스의 폐에서 바이러스 로드

처리 그룹 (용량)	RT-PCR 에 의한 바이러스 로드 (log10 RSV RNA 복사체/ng 총 RNA)
비감염됨	네거티브
PBS	4.22±0.20
Synagis (15 mg/kg)	3.68±0.25
Synagis (3 mg/kg)	3.83±0.12
항 -RSV rpAb 28 (15 mg/kg)	2.96±0.19
항 -RSV rpAb 28 (3 mg/kg)	3.32±0.23
항 -RSV rpAb 33 (15 mg/kg)	2.95±0.30
항 -RSV rpAb 33 (3 mg/kg)	3.66±0.07
항 -RSV rpAb 56 (15 mg/kg)	2.66±0.18
항 -RSV rpAb 56 (3 mg/kg)	3.25±0.38
클론 824 (15 mg/kg)	2.51±0.28
클론 824 (3 mg/kg)	3.09±0.18

[0308]

[0309] 표 7c: 예방 조치 및 RSV 챌린지 후 마우스의 폐에서 바이러스 로드. 별표는 이 그룹만이 네 마리의 동물을 함유함을 나타낸다.

처리 그룹 (용량)	RT-PCR 에 의한 바이러스 로드 (log10 RSV RNA 복사체/ng 총 RNA)
비감염됨	네거티브
PBS	4.13±0.17
Synagis (45 mg/kg)	3.56±0.22
Synagis (15 mg/kg)	3.60±0.27
Synagis (5 mg/kg)	3.77±0.14
Synagis (1.5 mg/kg)	3.86±0.12
항 -RSV rpAb 33 (45 mg/kg)	2.38±0.18
항 -RSV rpAb 33 (15 mg/kg)*	2.70±0.18
항 -RSV rpAb 33 (5 mg/kg)*	3.15±0.24
항 -RSV rpAb 33 (1.5 mg/kg)*	3.53±0.12

[0310]

[0311] 실시예 4 CHO 세포의 유도

[0312] 항체를 발현시키는 CHO 세포 클론의 유도

[0313] *발현 벡터*

[0314] 사용된 IgG 발현 벡터를 도 2a에 도시한다.

[0315] E1A 발현 벡터를 도 2b에 도시한다.

[0316] *세포주*

[0317] 사용된 세포주는 로렌스 체이신 (Lawrence Chasin, Columbia University)으로부터 수득한 DHFR-네거티브 CHO 세포주 DG44의 유도체이다 (Gibco cat # 12613-014로도 이용가능함). DG44 세포를 벡터 pcDNA3.1+ (Cat # V790-20, Invitrogen)에서 아데노바이러스 타입 5 트랜스활성화제 E1A의 13S 버젼에 대해 cDNA로 트랜스펙션하였다. (NCBI 수탁 번호 AY339865, cDNA 서열:

[0318] atgagacatattatctgccacggaggtgttattaccgaagaaatggccgccagtcttttggaccagctgatcgaagaggtactggctg
ataatcttccacctcctagccattttgaaccacctacccttcacgaactgtatgatttagacgtgacggcccccgaagatcccaacgag
gaggcggtttcgcagatttttcccgactctgtaatgttggcggtgcaggaagggattgacttactcacttttccgccggcgcccggttct
ccggagccgcctcacctttcccggcagcccgagcagccggagcagagagccttgggtccggtttctatgccaaaccttgtaccggag
gtgatcgatcttacctgccacgaggctggctttccacccagtgacgacgaggatgaagagggtgaggagtttgtgttagattatgtg
gagcaccccgggcacggttgcaggtcttgtcattatcaccggaggaatacgggggacccagatattatgtgttcgctttgctatatga
ggacctgtggcatgtttgtctacagtcctgtgtctgaacctgagcctgagcccgagccagaaccggagcctgcaagacctacccgcc
gtcctaaaatggcgcctgctatcctgagacgcccgacatcacctgtgtctagagaatgcaatagtagtacggatagctgtgactccgg
tccttctaacacacctcctgagatacacccggtggtcccgctgtgccccattaaaccagttgccgtgagagttggtgggcgtcgccag
gctgtggaatgtatcgaggacttgcttaacgagcctgggcaacctttggacttgagctgtaaacgccccaggccataa)

[0319] 트랜스펙턴트를 500 ㎍/ml 농도의 제네티신 (Invitrogen)으로 선택하였다. 선택 후, 세포를 한계 희석법에 의해 단일-세포 클로닝시켰다. 클론을 항체 플라스미드(상기 도시됨)를 이용한 일시적인 트랜스펙션에 의해 항체 발현에 대해 시험하였다. 단일 클론은 일시적인 검정에서 트랜스펙션되지 않은 DG44 세포주에 비해 3배만큼 개선된 발현 수준을 나타내었다. 안정한 트랜스펙션으로 수행된 것에 비해, 선택된 풀은 야생형 DG44 세포주에 비해 4-5배 증가된 발현 수준을 나타내었다. 이 클론 (ECHO라 부름)을 2회 서브클로닝시켰고 이것은 항체의 높은 발현에 관해 안정한 것으로 나타났다.

[0320] 실시예 5 무작위 인테그레이션된 발현 벡터를 지니는 항-RSV 항체 발현 세포주의 확립

[0321] *항체 발현 플라스미드*

[0322] 13개의 상이한 항-RSV 항체를 ECHO 세포주에서의 발현을 위해 선택하였다. 사용된 항체 발현 플라스미드를 상기 도시된 대로 구성하였다. 항체는 하기와 같았다:

[0323] · Sym003-810 (클론 810)

[0324] · Sym003-818 (클론 818)

[0325] · Sym003-819 (클론 819)

[0326] · Sym003-824 (클론 824)

[0327] · Sym003-825 (클론 825)

[0328] · Sym003-827 (클론 827)

[0329] · Sym003-858 (클론 858)

[0330] · Sym003-894 (클론 894)

[0331] · Sym003-793 (클론 793)

[0332] · Sym003-816 (클론 816)

[0333] · Sym003-853 (클론 853)

[0334] · Sym003-855 (클론 855)

[0335] · Sym003-856 (클론 856)

[0336] 클론 번호는 표 3에서의 번호를 나타낸다. 경쇄 및 V_H 폴리펩티드 및 클론에 대한 엔코딩 서열이 실시에 1에 있다. C_H 서열은 서열번호 177에 있고, 이의 코딩 서열은 서열번호 178에 있다. ECHO 세포를 항-RSV 항체를 발현시키는 플라스미드로 트랜스펙션시키는 일반적인 절차가 하기에 설명된다.

[0337] *IgG ELISA*

[0338] 샌드위치 ELISA에 의해 IgG를 측정하였다. 간단히 말해, 96-웰 플레이트 (Maxisorp, NUNC)를 염소 항-사람 Fc (Serotec, STAR106)로 코팅한 다음 샘플 및 표준물질 (정제된 사람 모노클로날 IgG1 카파 항체)와 함께 인큐베이션하였다. 호스래디쉬 과산화효소(Serotec STAR100P)에 컨주게이션된 염소 항-사람 카파 경쇄로 검출을 수행하였다.

[0339] *ECHO 세포의 트랜스펙션*

[0340] ECHO 세포를 T75 플라스크에서 10% 우태아 혈청 (FCS) (Invitrogen)과 함께 누클레오시드 (Invitrogen cat.no. 32571)를 지니는 MEM 알파 배지에서 플라스크 당 0.15 x 10^6개 세포의 밀도로 시딩하였다. 다음 날, 세포를 Fugene6 (Roche)으로 트랜스펙션하였다:

[0341] · 10 ㎕의 Fugene6을 490 ㎕의 둘베코의 변형된 이글 배지와 혼합시키고 5분 동안 실온에서 인큐베이션한다.

[0342] · 5 ㎍의 발현 플라스미드를 첨가하고 믹스를 추가로 15분 동안 실온에서 인큐베이션한다.

[0343] · 믹스를 세포 배양 플라스크에 첨가한다.

[0344] 트랜스펙션한 지 24시간 후에, 트랜스펙션 시약을 지니는 배지를 빨아내고, 각 플라스크를 10% 투석된 FCS (Invitrogen)를 지니는 5 ml의 MEM 알파 배지 (누클레오시드 없음; MEM알파-)로 1회 세척하였다. 10 ml의 동일한 배지 (10% 투석된 FCS를 지니는 MEM알파-)를 선택을 위해 3 nM 농도의 메토트렉세이트와 함께 첨가하였다. 이후, 배지를 일주일에 3회 교환하였다.

[0345] 대략 14일 내지 18일에 세포를 트립신화하고, 10 ml의 선택적인 배지에 재현탁하고 새로운 T75 또는 T175 플라스크로 옮겼다.

[0346] 다음 날, 배지를 교환하고, 24시간 후에 ELISA를 위해 배지 샘플을 빨아내고, 세포를 트립신화하고, 계수하고, 3 nM 메토트렉세이트를 지니는 MEM알파-에서 새로운 T-플라스크로 옮겼다. 상청액 상에서 IgG ELISA를 수행함에 의해 생산성을 측정하였다. 세포가 컨플루언시(confluency)에 도달하기 전에, 세포의 풀을 20% DMSO 및 10% 투석된 FCS를 함유하는 배양 배지에서 동결시켰다.

[0347] 단일-세포 클론의 생성을 위해, 풀을 다시 해동시켰다. 세포를 또한 사전의 동결 단계 없이 단일-세포 클로닝시킬 수 있다. 3일 후, 세포를 표면-결합된 항체에 대해 염색하고 단일 세포를 50% ECHO-세포 조건화된 배지 (MEM알파-)와 조건화되지 않은 50%의 동일한 배지를 함유하는 96-웰 플레이트로 분류하였다. 간단히 말해, 염색 프로토콜은 다음과 같았다:

[0348] 1. 세포를 트립신화하고 계수한다.

[0349] 2. 1-5 x 10^6개 세포를 살균 FACS 튜브로 피펫팅한다.

[0350] 3. 세포를 1분 동안 250 g 4℃에서 스핀 다운하고 상청액을 제거한다.

[0351] 4. 세포를 2 ml의 살균된 FACS PBS (PBS + 2% FCS) (5ml)에서 세척한다.

[0352] 5. 세포를 100 ㎕의 희석된 Ab/10^6개 세포에서 1:20으로 희석된 (염소 F(ab)2 단편 항-사람 IgG H+L- PE (Beckman-Coulter, IM1626)으로 염색하고 20분 동안 인큐베이션한다 (암실에서 4℃).

[0353] 6. 세포를 2 ml의 FACS PBS (5ml)에서 2회 세척한다.

[0354] 7. 세포를 FACS PBS (2ml)에서 1-5 x 10^6/ml로 재현탁한다.

[0355] 8. 요오드화프로피듐을 첨가한다, 10 ㎍/ml 1:100.

[0356] 30,000건의 사건이 기록되었고, 고 발현성 세포가 하기 게이팅(gating) 방법을 이용하여 Sym003-824에 대해 확인되었다: 먼저, 대략 동일한 크기와 과립성의 fsc/ssc 도트 플롯 게이팅 세포에서 게이트(p1)를 설정하였다. 이어서, 죽은 세포의 마커로서 요오드화프로피듐 염색을 이용하여 생 세포를 게이팅하였다 (p2). 세 번째로, 다합체 세포 클럼프(clump)를 ssc-높이 및 ssc-폭을 이용한 이중 식별 기술(doublet discrimination technique)을 이용하여 배제시켰다 (p3). 마지막으로 0.2%의 가장 강하게 염색된 세포를 포함하는 게이트 (P5)를 설정하였다.

[0357] 이러한 게이팅을 이용하여, 세포를 96-웰 플레이트로 (항체 당 5개 플레이트) FACS-Aria (Beckton-Dickinson)를 이용하여 단일-세포 분류하였다.

[0358] 7일 후에, 단일 클론의 존재에 대하여 현미경으로 웰을 검사하였다. 검사 후에 10% 투석된 FCS를 지니는 100 ㎕의 MEM알파 배지를 각 웰에 첨가하였다.

[0359] 분류한 지 12일 후에, 단일 클론을 지니는 웰로부터의 상청액을 각각 단일 희석액에서 IgG ELISA에 의해 검정하였다. IgG ELISA 값 및 웰의 시각적 검사(세포 수 및 형태학)에 기초하여 각 항체를 나타내는 15-25개 클론을

계속된 배양을 위해 선택하였다. 선택된 클론을 트립신화하고 6-웰 플레이트에 옮기고 6-웰이 컨플루언시에 가까워졌을 때 추가로 T75 플라스크로 옮겼다. 배양액이 ≥50% 컨플루언트되었을 때, 배지를 교환하였다. 24시간 후 IgG ELISA를 상청액 상에서 수행하였고 세포를 계수하였다. 적합한 생산성을 지니는 다수의 클론을 동결 및 현탁 배양으로의 적응을 위해 선택하였다.

[0360] *혈청 비함유 현탁 배양으로의 적응*

[0361] 세포를 트립신화하고 계수하였다. 6 x 10^6개 세포를 원심분리하고 12 ml의 ProCHO4 혈청 비함유 배지 (Lonza)에 재현탁하였다. 세포를 50 ml의 세포 배양 튜브 (TRP, Switzerland)로 옮기고 진탕기 상에서 37℃에서 인큐베이션하였다. 세포 밀도를 적어도 2주 동안 1주일에 2회 계수하였고 가능한 경우 매번 배양액을 ml 당 0.5 x 10^6개 세포로 희석하였다. 배가 시간이 안정하게 60시간 미만이었을 때, 세포를 ml 당 0.5 x 10^6개 세포로 매주 3회 희석하였다.

[0362] 특이적 생산성 (피코그램/세포/24h)을 배양액의 희석 후에 수득된 상청액 샘플 및 그후 48시간 뒤에 수득된 상청액 샘플 상에서 IgG ELISA에 의해 결정하였다. 고-발현 클론을 계속하여 적응시켰다.

[0363] 6 내지 8주 후에 대부분의 클론에 대한 배가 시간은 35시간에 근접하였고, 이 시점에 이들은 혈청 비함유 배지에 적응된 것으로 고려되었다. 이후, 배양액을 ml 당 0.5 x 10^6개 세포로 매주 3회 희석시킴에 의해 세포를 진탕 플라스크에서 배양하였다. 배양 부피를 150 ml 이하까지 서서히 높였다.

[0364] 현탁액 세포를 동결 배지 (50% 조건화된 배지: 50% 새로운 배양 배지 + 7.5% DMSO)에서 동결시켰다. 동결 전에 세포가 지수적 성장기에 있음을 확실히 하기 위해 동결 전 마지막 24시간 동안의 배가 시간은 35시간 이하여야 한다. 동결 당일의 특이적 생산성을 상기 기술된 IgG ELISA에 의해 결정하였다.

[0365] 적응된 세포 클론을 13개의 항-RSV 항체 각각에 대해 제조하였다.

[0366] 실시예 6 ECHO 세포주에서 발현된 개개 SYM003 항체의 정제 및 예비 특성규명

[0367] 재조합 항체 샘플을 MAb Select SuRe (GE Healthcare, UK)를 이용하여 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원심분리 및 0.22 ㎛ 필터를 이용한 여과에 의해 미리-정화된, 진탕 플라스크로부터의 배양 상청액을 소형 일회용(single use) 컬럼에 패킹된 0.1 ml MAb Select SuRe를 이용하여 정제하였다. 간단히 말해, MAb Select SuRe 컬럼이 PBS 완충액 (pH 7.4)에서 평형을 이루게 하였다. 배양 상청액을 실온에서 중력 유속을 이용하여 컬럼 상에 도포하였다. 이어서 컬럼을 PBS (pH 7.4)를 이용하여 중력 유속으로 세척하고 0.1M 글리신-HCl (pH 2.7)을 이용하여 또한 중력 유속을 이용하여 용리시켰다. 정제된 항체 샘플을 1M 트리스 (pH 7.0)를 첨가시켜 중화시키고 SDS-PAGE를 이용하여 추가로 분석하였다. 정제된 양은 통상적으로 10 내지 250 ㎍이었다.

[0368] 도 3은 항체 818, 810, 및 824의 두 클론 (824-8 및 824-17)의 SDS-PAGE의 예를 도시한다.

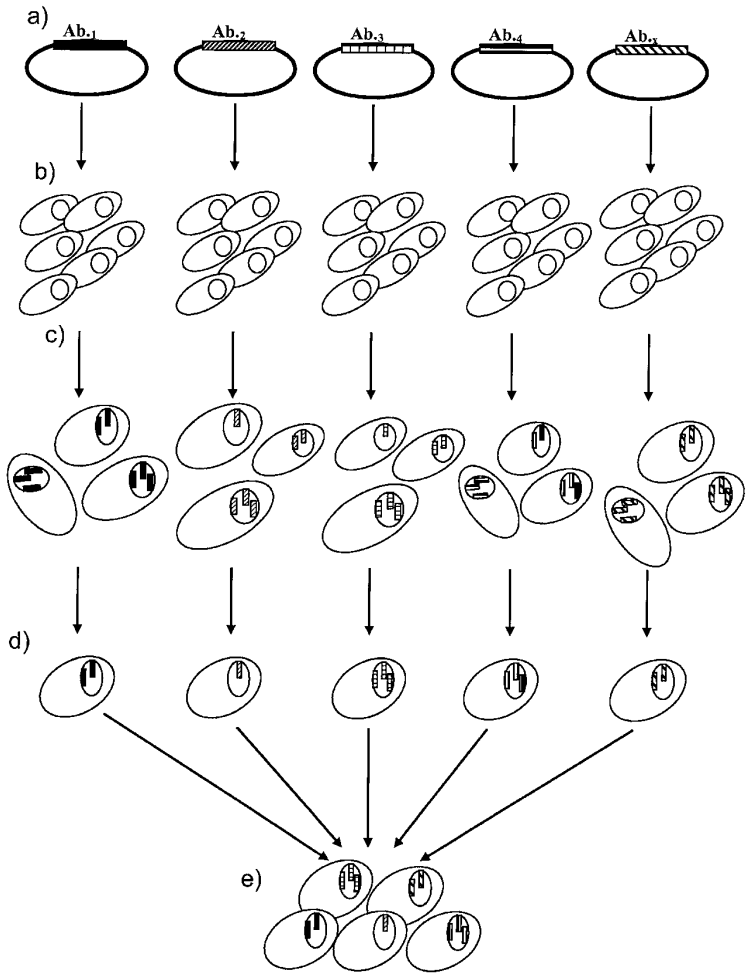
[0369] 실시예 7 폴리클로날 세포 뱅크의 확립

[0370] 동일한 용기에서 여러 항체를 발현시킬 수 있는 폴리클로날 세포 뱅크를 확립하기 위해, 클론의 믹스를 제조하였다. 적응 기간 동안에 이루어진 세포 계수에 기초하여, 배가 시간은 가능한 한도로 고려된다. 클론을 유사한 배가 시간과 매칭시키도록 주의한다.

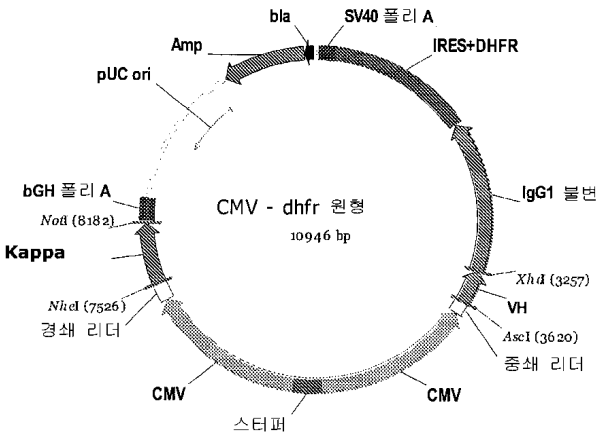
[0371] 각 항체를 나타내는 세포의 수가 믹스 중 세포의 총 수의 동일한 백분율을 구성하도록 클론을 혼합시킨다.

도면

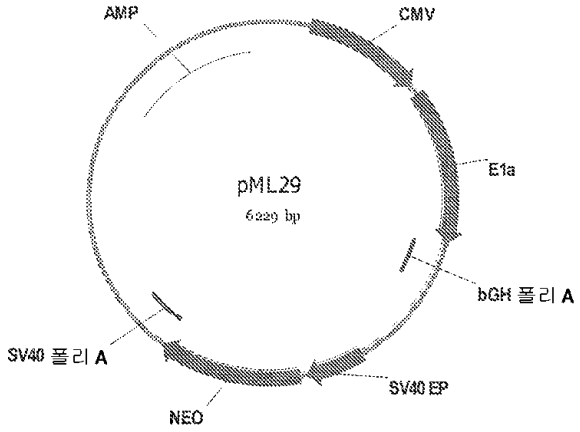
도면1


a)
Ab.1
Ab.2
Ab.3
Ab.4
Ab.5
b)
c)
d)
e)

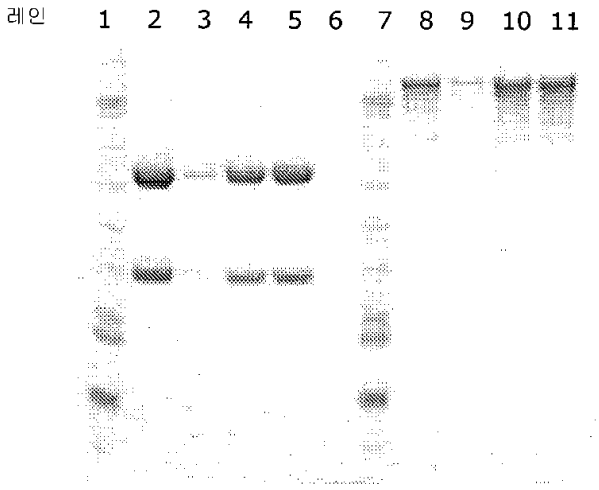
도면2a


bla
SV40 폴리 A
Amp
IRES+DHFR
pUC ori
bGH 폴리 A
Not (8182)
Kappa
CMV - dhfr 원형
10946 bp
IgG1 불변
Xhd (3257)
VH
Asc1 (3620)
중쇄 리더
Nhe1 (7526)
경쇄 리더
CMV
CMV
스터퍼

도면2b



도면3



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Symphogen A/S

<120> METHODS FOR RECOMBINANT MANUFACTURING OF ANTI-RSV ANTIBODIES

<130> P116PCT00

<160> 714

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 122

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 1

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

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

Arg Asp Val Gly Tyr Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Met Asp Val Trp
100 105 110
Ser Pro Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 129
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 2
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Thr Gln Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Val Tyr
65 70 75 80
Val Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Met Asp Tyr Tyr Gly Ser Arg Ser Tyr Ser Val Thr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 3
<211> 125
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 3
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Tyr

20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala His
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Glu Asp Gly Thr Met Gly Thr Asn Ser Trp Tyr Gly Trp Phe
100 105 110
Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 4
<211> 127
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 4

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Gly Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Asn Arg Gly Gly Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Ile Leu Ala Leu Pro Thr Ala Thr Val Glu Leu Gly
100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 5

<211> 126

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 5

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Arg Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Phe His Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Phe Pro Val Trp Gly Met Asn Arg Tyr
100 105 110
Leu Ala Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 6
<211> 124
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 6

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Asp Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Asp Val Ala Thr Asp Leu Ala Ala Tyr Tyr Tyr Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 7
<211> 123
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Arg Asn Thr Val Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Val Gln Val Trp Leu His Leu Gly Leu Phe Asp Asn

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 122

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Lys Asn Tyr Leu Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Pro Tyr Glu Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 9

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 9

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Tyr Tyr Glu Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Trp Leu Gly Met Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 10

<211> 120

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Tyr Val
35 40 45
Ser Ala Thr Ser Thr Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu
50 55 60
Lys Gly Thr Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Ser Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Phe Trp Gly Phe Gly Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Arg
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11
<211> 122
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Val Phe Asp Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Arg Ser Thr Asn Thr Ala Ile
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Pro Gln Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Leu Arg Gly Ser Thr Arg Gly Trp Asp Thr Asp Gly Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 129
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 12
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Val Val Glu Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Ala Val Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser Thr Thr Ser Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser Thr Thr Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Val Asp Asn Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Arg Ser Val Thr Gly Gly Phe Asp Ala Trp Leu Leu Ile
100 105 110
Pro Asp Ala Ser Asn Thr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 13
<211> 126
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 13

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Met Ile Leu Pro Ile Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Thr Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Ile Ile Ser Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Val Phe Arg Glu Phe Ser Thr Ser Thr Leu Asp Pro Tyr Tyr

100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 14

<211> 125

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400

> 14

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys

1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Val Gly Ser Gly Phe Arg Leu Met Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Glu Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Arg Ser Ser Met Asn Glu Glu Val Ile Met Tyr Phe

100 105 110

Asp Asn Trp Gly Leu Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 15

<211> 127

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 15

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Arg Ala Ser Gly Asp Ser Glu Ile Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Asn Ile Gly Gln Arg Arg Tyr Cys Ser Gly Asp His Cys Tyr Gly

100 105 110

His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 16

<211> 127

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 16

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Gly Phe Asn Thr His
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Ile Ile Ser Leu Asp Gly Ile Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Leu Ser Gly Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp His Ile Gly Gly Thr Asn Ala Tyr Phe Glu Trp Thr Val
100 105 110

Pro Phe Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 17

<211> 126

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 17

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Val Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ala Gly
20 25 30

Arg Val Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Ala Pro Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Ala Phe Arg Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Leu Ser Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Thr Gln Val Phe Ala Ser Gly Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr

100 105 110
Leu Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 18
<211> 129
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Ser Gly Ala Ile Ser Gly Ala
20 25 30

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

Cys Ala Arg Asp Leu Gly Tyr Gly Gly Asn Ser Tyr Ser His Ser Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 19
<211> 119
<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 19

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Tyr Phe Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Gln
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ser Ser Asn Trp Pro Ala Gly Tyr Glu Asp Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 20

<211> 123

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Ser Ser Gly Asn Lys Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ile Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Gly Thr Tyr Val Pro Tyr Ser Asp Ala Phe Asp Phe

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 21

<211> 118

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 21

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Val Ser Gly His Thr Phe Thr Ala Leu

20 25 30

Ser Lys His Trp Met Arg Gln Gly Pro Gly Gly Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Phe Asp Pro Glu Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ala Thr Gly Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Val Ala Ala Ala Gly Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 126

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 22

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Ala Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Asn
20 25 30

Arg Met Ser Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Phe Tyr Asn Thr Ser
50 55 60

Leu Gln Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Thr Gly Ile Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 23

<211> 130

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Val Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Leu Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Val Gly Gly Ser Ser Ser Glu Val Leu Ser Arg Ala
100 105 110

Lys Asn Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 24

<211> 123

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 24

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ala Asn Ile Phe Thr Tyr Ala
20 25 30

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Trp Ile Asn Val Gly Asn Gly Gln Thr Lys Tyr Ser Gln Arg Phe Gln
50 55 60

Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr Met

65 70 75 80

Glu Leu Ser Thr Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Arg Ala Ser Gln Tyr Gly Glu Val Tyr Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25

<211> 126

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 25

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr

20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ser Ser Val Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

His Gly Arg Val Asn Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asn Val Val Leu Leu Pro Ala Ala Pro Phe Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 26

<211> 123

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400

> 26

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Phe

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Val Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gln Thr Pro Tyr Phe Asn Glu Ser Ser Gly Leu Val Pro Asp
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 27
<211> 126

<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Phe
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Gln Arg Leu
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ala Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Arg Ser Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Asp Glu Ser Met Leu Arg Gly Val Thr Glu Gly Phe Gly Pro
100 105 110
Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 28

<211> 128

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 28

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Phe Pro Ala Asp Ser Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Lys Tyr Tyr Phe Asp Ser Ser Gly Gln Phe Ser Glu Met
100 105 110

Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 29

<211> 119

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Val Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Ala Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Gly Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Leu Arg Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 126
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 30

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Gln Asn Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Val Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asn Thr Ala Gly Val Asp Met Trp Ser Arg Asp Gly
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 31
<211> 131

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 31

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Pro Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Glu Pro Trp Ile Asp Ile Val Val Ala Ser Val Ile Ser Pro

100 105 110

Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 32

<211> 123

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 32

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Asp Gly Tyr

20 25 30

Thr Ile Ser Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Val Val Pro Thr Leu Gly Phe Pro Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Ala Asp Arg Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Asn Leu Gly Ser His Ser Gly Arg Pro Gly Phe Asp Met
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33
<211> 129
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Ser Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Phe Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Asp Asn Ser Gln Asn Thr Val Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Gly Gly Val Asn Val Thr Ser Trp Ser Asp Val Glu His
100 105 110
Ser Ser Ser Leu Gly Tyr Trp Gly Leu Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 34

<211> 125

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 34

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Glu Val Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Phe
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 35

<211> 127

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 35

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 36

<211> 123

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ser Ile His His Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Asn Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Thr Ile Leu Thr Phe Gly Glu Pro His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 37

<211> 124

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 37

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Ser Asn Thr Trp Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Met Pro Lys Asn Gln Leu Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Leu Phe Tyr Asp Ser Gly Gly Tyr Tyr Leu Phe Tyr Phe Gln

100 105 110

His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 38

<211> 125

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Asp Ser Asn Lys Gln Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Arg Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Ser Glu Tyr Ser Ile Ser Trp Arg His Arg Gly Val Leu
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 39
<211> 126
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 39

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

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Ser Ala Tyr Tyr Thr Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Gln Tyr
100 105 110
Phe His His Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 40

<211> 125

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 40

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Glu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser His Ile Gly Asn Ser Gly Ser Met Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Asp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Leu Tyr Leu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 41

<211> 120

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 41

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Thr Phe Ile Asn Phe

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Ala Val Asn Gly Asn Thr Gln Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Asn Gly Gly Ser Ala Ile Ile Phe Tyr Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42
<211> 122
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Met Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Lys Thr Thr Asp Gln Arg Leu Leu Val Asp Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43

<211> 130

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 43

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Ser
20 25 30

Asn Phe Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Phe Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Pro Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr His
85 90 95

Cys Ala Arg His Gly Phe Arg Tyr Cys Asn Asn Gly Val Cys Ser Ile
100 105 110

Asn Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 44

<211> 122

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Arg Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Ser Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Ile Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Met Arg Ala Asp Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 45

<211> 366

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 45

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acgtgcactg tgtctaatgg cgccatcggc gactacgact ggagctggat tcgtcagtcc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggaac ataaattaca gagggaacac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtcc ctacgcacgt ccacgatgca gttctccctg 240

aagctgagct ctgcgaccgc tgcggacacg gccgtctatt actgtgcgag agatgtaggc 300

tacggtggcg ggcagtattt cgcgatggac gtctggagcc cagggaccac ggtcaccgtc 360

tcgagt 366

<210> 46

<211> 387

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 46

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

cccggcaagg ggctggaatg ggtggcattt atacggtatg atggaagtac tcaagactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tatggtgtat 240

gtgcagatga acagcctgag agttgaggac acggctgtct attactgtgc gaaagacatg 300

gattactatg gttcgcggag ttattctgtc acctactact acggaatgga cgtctggggc 360

caagggacca cggtcaccgt ctcgagt 387

<210> 47

<211> 375

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 47

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcagc ggctattata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacacta gcagtggtgg cacaaactat 180

gcgcagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcccac 240

atggaactga ggaggctgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaggac 300

ggcaccatgg gtactaatag ttggtatggc tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360

gtcaccgtct cgagt 375

<210> 48

<211> 381

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 48

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcgg cctctggatt ccccttcggt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg gactggagtg ggttgcatac attaatagag gtggcactac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctccctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccggggac acggccctct attactgtgc gagagggcta 300

attctagcac taccgactgc tacggttgag ttaggagctt ttgatatctg gggccaaggg 360

acaatggtca ccgtctcgag t 381

<210> 49

<211> 378

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 49

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgc ctccatcagc agtggtgatt attactggag ttggatccgt 120

cagtctccaa ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct tccacagtgg gaccacgtac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagctgtc atctcactgg acacgtccaa gaaccaattc 240

tccctgaggc tgacgtctgt gactgccgca gacacggccg tctattattg tgccagagat 300

gtcgacgatt ttcccgtttg gggtatgaat cgatatcttg ccctctgggg ccggggaacc 360

ctggtcaccg tctcgagt 378

<210> 50

<211> 372

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 50

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cagcttcagt cactttggca tgcactgggt ccgccaggtt 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atgggaataa tgtacactat 180

gccgactccg taaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agatgacgac acgggtgtgt attactgtgc gaaggacgac 300

gtggcgacag atttggctgc ctactactac ttcgatgtct ggggccgtgg caccctggtc 360

accgtctcga gt 372

<210> 51

<211> 369

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 51

caggtgcagc tggtggagtc tgggggcggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgaaactc 60

tcttgtgaag cctctggatt caacttcaat aattatggca tgcactgggt ccgccaggca 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttcatatg acggaagaaa taagtatttt 180

gctgactccg tgaagggccg attcatcatc tccagagacg attccaggaa cacagtgttt 240

ctgcaaatga acagcctgcg agttgaagat acggccgtct attactgtgc gagaggcagc 300

gtacaagtct ggctacattt gggacttttt gacaactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcgagt 369

<210> 52

<211> 366

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 52

caggtgcagc tggtggagtc tgggggagcc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgaag tgtctggatt cagtttcagt gactatggca tgaactgggt ccgccagggt 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggcatg acggaagtaa taaaaattat 180

ctagactccg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca attccaagaa cacattgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtat attactgtgc gaggacgcct 300

tacgagtttt ggagtggcta ttactttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcgagt 366

<210> 53

<211> 348

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 53

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt ccccttcaat agctatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtg atatattatg aagggagtaa tgaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctgtat 240

ttgcaaatgg atagcctgag agccgaggac acggctgtct attactgtgc gaggaagtgg 300

ctggggatgg acttctgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 54

<211> 360

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 54

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccggc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgttcag cctctggatt caccttcagt aactatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccagggaaga gactggaata tgtttcagct actagtactg atgggggggag cacatactac 180

gcagactccc taaagggcac attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

cttcaaatga gcagtctcag tactgaggac acggctattt attactgcgc ccgccgattc 300

tggggatttg gaaacttttt tgactactgg ggccggggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 55

<211> 366

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 55

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagt ccgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaggg cttctggagg caccttcggc aattatgcta tcaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg ggtgggaagg atcatccctg tctttgatac aacaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca gatccacaaa cacagccatc 240

atgcaactga gcagtctgcg acctcaggac acggccatgt attattgttt gagaggttcc 300

acccgtggct gggatactga tggttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360

tcgagt 366

<210> 56

<211> 387

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 56

caggttcagc tggtgcagtc tggggctgtc gtggagacgc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata catcttcggc aactactata tccactgggt gcggcaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatggcagtt atcaatccca atggtggtag cacaacttcc 180

gcacagaagt tccaagacag aatcaccgtg accagggaca cgtccacgac cactgtctat 240

ttggaggttg acaacctgag atctgaggac acggccacat attattgtgc gagacagaga 300

tctgtaacag ggggctttga cgcgtggctt ttaatcccag atgcttctaa tacctggggc 360

caggggacaa tggtcaccgt ctcgagt 387

<210> 57

<211> 378

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 57

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag atgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg ctccttcagc agctattcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacgag ggcttgagtg ggtgggaatg atcctgccta tctctggtac aacaaactac 180

gcacagacat ttcagggcag agtcatcatt agcgcggaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ccagcctcac atctgaagac acggccgtgt atttctgtgc gagagtcttt 300

agagaattta gcacctcgac ccttgacccc tactactttg actactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcgagt 378

<210> 58

<211> 375

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 58

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cgtgagactc 60

tcctgtgtag gctctggctt caggctcatg gactatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggattg ggtggcagtt atttcatatg atggagccaa tgaatactac 180

gcagagtccg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca attcagacaa cactctgtat 240

ctacaaatga agagcctgag agctgaggac acggctgtgt atttctgtgc gagagcgggc 300

cgttcctcta tgaatgaaga agttattatg tactttgaca actggggcct gggaaccctg 360

gtcaccgtct cgagt 375

<210> 59

<211> 381

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 59

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctccggatt cacctttagt acctacgcca tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtc attcgtgcta gtggtgatag tgaaatctac 180

gcagactccg tgaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgttt 240

ctgcaaatgg acagcctgag agtcgaggac acggccgtat atttctgtgc gaatataggc 300

cagcgtcggt attgtagtgg tgatcactgc tacggacact ttgactactg gggccaggga 360

accctggtca ccgtctcgag t 381

<210> 60

<211> 381

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 60

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccaac ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cggcttcaac acccatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg gctgtcaatt atctcacttg atgggattaa gacccactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgttt 240

ctacaattga gtggcctgag acctgaagac acggctgtat attactgtgc gaaagatcat 300

attgggggga cgaacgcata ttttgaatgg acagtcccgt ttgacggctg gggccaggga 360

accctggtca ccgtctcgag t 381

<210> 61

<211> 378

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 61

caggtcacct tgagggagtc tggtccagcg gtggtgaagc ccacagaaac gctcactctg 60

acctgcgcct tctctgggtt ctcactcaac gccggtagag tgggtgtgag ttggatccgt 120

cagcccccag ggcaggcccc ggaatggctt gcacgcattg attgggatga tgataaagcg 180

ttccgcacat ctctgaagac cagactcagc atctccaagg actcctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacac tgagcaacat ggaccctgcg gacacagcca catattactg tgcccggaca 300

caggtcttcg caagtggagg ctactacttg tactaccttg accactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcgagt 378

<210> 62

<211> 387

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 62

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctagtgg cgccatcagt ggtgctgatt actactggag ttggatccgc 120

cagcccccag ggaagggcct ggagtgggtt gggttcatct atgacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaggag tcgagtgacc atatcaatag acacgtccaa gaagcagttc 240

tccctgaagc tgacctctgt gactgccgca gacacggccg tgtattactg tgccagagat 300

ctaggctacg gtggtaactc ttactcccac tcctactact acggtttgga cgtctggggc 360

cgagggacca cggtcaccgt ctcgagt 387

<210> 63

<211> 357

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 63

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcgga aattactact ggggctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gacttgagtg gattgggcat atctacttcg gtggcaacac caactacaac 180

ccttccctcc agagtcgagt caccatttca gtcgacacgt ccaggaacca gttctccctg 240

aagttgaact ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag ggatagcagc 300

aactggcccg caggctatga ggactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagt 357

<210> 64

<211> 369

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 64

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg tttctggtta cacctttacc agtaatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggtttgagtg gctgggatgg atcagcgcta gtagtggaaa caaaaagtat 180

gccccgaaat tccagggaag agtcaccttg accacagaca tttccacgag cacagcctac 240

atggaactga ggagtctgag atctgacgat acggccgtat attactgtgc gaaagatggg 300

ggcacctacg tgccctattc tgatgccttt gatttctggg gccaggggac aatggtcacc 360

gtctcgagt 369

<210> 65

<211> 354

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 65

caggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaggg tttccggaca cactttcact gcattatcca aacactggat gcgacagggt 120

cctggaggag ggcttgagtg gatgggattt tttgatcctg aagatggtga cacaggctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca cagccacagg cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgac atctgacgac acggccgtat attattgtgc aacagtagcg 300

gcagctggaa actttgacaa ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 66

<211> 378

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 66

caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgcg ctggtgaaag ccacacagac cctgacactg 60

acctgcacct tctctgggtt ttcactcagt aggaatagaa tgagtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacgcattg attgggatga tgataaattc 180

tacaacacat ctctgcagac caggctcacc atctccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca cctattactg cgcacggact 300

gggatatatg atagtagtgg ttattacctc tactactttg actactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcgagt 378

<210> 67

<211> 390

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 67

caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaaggtgc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acttacggtg tcagctgggt gcggcaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcagcgctt acaatggtaa cacatactat 180

ctacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctgc ggggcctgag gtctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagatcgt 300

gttgggggca gctcgtccga ggttctatcg cgggccaaaa actacggttt ggacgtctgg 360

ggccaaggga ccacggtcac cgtctcgagt 390

<210> 68

<211> 369

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 68

caggttcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agttaaggtt 60

tcctgcaagg cttctgcaaa catcttcact tatgcaatgc attgggtgcg ccaggccccc 120

ggacaaaggc ttgagtggat gggatggatc aacgttggca atggtcagac aaaatattca 180

cagaggttcc agggcagagt caccattacc agggacacgt ccgcgactac agcctacatg 240

gagctgagca ccctgagatc tgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag gcgtgcgagc 300

caatatgggg aggtctatgg caactacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcgagt 369

<210> 69

<211> 378

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 69

caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaggc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttcaggtta cacctttatc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg agcagcgttt acaatggtga cacaaactat 180

gcacagaagt tccacggcag agtcaacatg acgactgaca catcgacgaa cacggcctac 240

atggaactca ggggcctgag atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gagggatcgc 300

aatgttgttc tacttccagc tgctcctttt ggaggtatgg acgtctgggg ccaagggaca 360

atggtcaccg tctcgagt 378

<210> 70

<211> 369

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 70

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggacttc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acgtttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa gaaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaagtga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc ggcccaaact 300

ccatatttca atgagagcag tgggttagtg ccggactggg gccagggcac cctggtcacc 360

gtctcgagt 369

<210> 71

<211> 378

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 71

caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttatc agttttggca tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacagactat 180

gcacagaggc tccaggacag agtcaccatg actagagaca cagccacgag cacagcctac 240

ttggagctga ggagcctgaa atctgacgac acggccgtgt actattgcac tagagacgag 300

tcgatgcttc ggggagttac tgaaggattc ggacccattg actactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcgagt 378

<210> 72

<211> 384

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 72

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cggggcagtc tctgaagatc 60

tcctgtaaga cttctggata catctttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagagg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatgggggtc atctttcctg ctgactctga tgccagatac 180

agcccgtcgt tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcgg tactgcctac 240

ctgcagtgga gtagcctgaa ggcctcggac accgccatat attactgtgc gagaccgaaa 300

tattactttg atagtagtgg gcaattctcc gagatgtact actttgactt ctggggccag 360

ggaaccctgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 73

<211> 357

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 73

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta tgtgttgacc aactatgcct tcagctgggt gcggcaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gctgggatgg atcagcggct ccaatggtaa cacatactat 180

gcagagaagt tccagggccg agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagtctgag atctgacgac acggccgttt atttctgtgc gagagatctt 300

ctgcggtcca cttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagt 357

<210> 74

<211> 378

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 74

caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttcc aactacggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacgag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacatactat 180

gcacagaacc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240

atggtactga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagatgga 300

aatacagcag gggttgatat gtggtcgcgt gatggttttg atatctgggg ccaggggaca 360

atggtcaccg tctcgagt 378

<210> 75

<211> 393

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 75

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggcc cctgaggctc 60

tcctgtgtag cctctggatt cagctttagc agctatgcca tgaactggat ccgcctggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggta gcggtggtag cacttactac 180

ggagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagccg 300

tggatcgata tagtagtggc atctgttata tccccctact actacgacgg aatggacgtc 360

tggggccaag ggaccacggt caccgtctcg agt 393

<210> 76

<211> 369

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 76

caggttcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctctggagg atccttcgac ggctacacta tcagctggct gcgacaggcc 120

cctggacagg ggcttgagtg gatgggaagg gtcgtcccta cacttggttt tccaaactac 180

gcacagaagt tccaaggcag agtcaccgtt accgcggaca gatccaccaa cacagcctac 240

ttggaattga gcagactgac atctgaagac acggccgtat attactgtgc gaggatgaat 300

ctcggatcgc atagcgggcg ccccgggttc gacatgtggg gccaaggaac cctggtcacc 360

gtctcgagt 369

<210> 77

<211> 387

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 77

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cttgagactc 60

tcctgtgcag tgtctggatc cagcttcagt aaatatggca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa aaagtatttc 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc gccagagaca attcccagaa cacggttttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtct attactgtgc gacaggaggg 300

ggtgttaatg tcacctcgtg gtccgacgta gagcactcgt cgtccttagg ctactggggc 360

ctgggaaccc tggtcaccgt ctcgagt 387

<210> 78

<211> 375

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 78

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagatgag 300

gtctatgata gtagtggtta ttacctgtac tactttgact cttggggcca gggaaccctg 360

gtcaccgtct cgagt 375

<210> 79

<211> 381

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 79

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagc tcctatacca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaagt attagtgcta gtactgttct cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga gtagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattac 300

gatttttgga gtggctatcc cgggggacag tactggttct tcgatctctg gggccgtggc 360

accctggtca ccgtctcgag t 381

<210> 80

<211> 369

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 80

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgacgc cttcggagac cctgtccgtc 60

acttgcactg tctctaatta ttccatcgac aatgcttact actggggctg gatccggcag 120

cccccaggga agggtctgga gtggataggc agtatccatc atagtgggag cgcctactac 180

aattcgtccc tcaagagtcg agccaccata tctatagaca cgtccaagaa ccaattctcg 240

ttgaacctga ggtctgtgac cgccgcagac acggccgtat attactgtgc gcgcgatacc 300

atcctcacgt tcggggagcc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcgagt 369

<210> 81

<211> 372

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 81

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cttgtccctc 60

acctgcactg tctcaggtga ctccatcagt aattactact ggagttggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggagaa atatctaaca cttggagcac caattacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatct ctagacatgc ccaagaacca gttgtccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtatatt actgtgcgag agggcttttc 300

tatgacagtg gtggttacta cttgttttac ttccaacact ggggccaggg caccctggtc 360

accgtctcga gt 372

<210> 82

<211> 375

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 82

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagagtc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgacagtaa taaacagtat 180

ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagag tacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagactgag agtcgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagcctcc 300

gagtatagta tcagctggcg acacaggggg gtccttgact actggggcca gggaaccctg 360

gtcaccgtct cgagt 375

<210> 83

<211> 378

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 83

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgagac ccacacagac cctcacactg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtaaac tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcgttg attgggatga tgataggcgc 180

tacaggccat ctttgaagag caggctcacc gtcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagt 300

gcctactata ctagtagtgg ttattacctt caatacttcc atcactgggg cccgggcacc 360

ctggtcaccg tctcgagt 378

<210> 84

<211> 375

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 84

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggaggctc cctgagactc 60

tcctgtgaag tctccggatt caccttcaat agttatgaaa tgacctgggt ccgccaggcc 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcacac attggtaata gtggttctat gatatactac 180

gctgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactatat 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgc gaggtcagat 300

tactatgata gtagtggtta ttatctcctc tacttagact cctggggcca tggaaccctg 360

gtcaccgtct cgagt 375

<210> 85

<211> 360

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 85

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttctggaca tactttcatt aactttgcta tgcattgggt gcgccaggcc 120

cccggacagg ggcttgagtg gatgggatac atcaacgctg tcaatggtaa cacacagtat 180

tcacagaagt tccagggcag agtcaccttt acgagggaca catccgcgaa cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaaacaat 300

gggggctctg ctatcatttt ttactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 86

<211> 366

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 86

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cagcttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcaaatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgatgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt atttctgtgc gaagacaaca 300

gaccagcggc tattagtgga ctggttcgac ccctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcgagt 366

<210> 87

<211> 390

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 87

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc catcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg cctctggtgg ctccatcaac agtagtaatt tctactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct tttatagtgg gaccacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagccctgt gaccgccgca gacacggctg tctatcactg tgcgagacat 300

ggcttccggt attgtaataa tggtgtatgc tctataaatc tcgatgcttt tgatatctgg 360

ggccaaggga caatggtcac cgtctcgagt 390

<210> 88

<211> 366

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 88

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtcgtccagc ctggaaagtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cagattcagt gactacggca tgcactgggt ccggcaggct 120

ccaagcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atctggcatg acggaagtaa tataaggtat 180

gcagactccg tgaggggccg attttccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ttgcaaatga acagcatgag agccgacgac acggcttttt attattgtgc gagagtcccg 300

ttccagattt ggagtggtct ttattttgac cactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcgagt 366

<210> 89

<211> 216

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 89

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser His

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Ala Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 90

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 90

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Asn His

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Pro

85 90 95

Ile Asn Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 91

<211> 217

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 91

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Ser Thr Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 92

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 92

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Gly Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

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

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 93

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 93

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Asn Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 94

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 94

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Pro Leu Met Tyr Glu Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Asn Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Thr Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Leu Lys Ile Arg Arg Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 95

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 95

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Ser Gly

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 96

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 96

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Thr Asp Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Leu
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Ser Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 97

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 97

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 98

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Gly Ser Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 99

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 99

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Val Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ile Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Thr Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 100

<211> 220

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 100

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Glu Thr Val Leu Tyr Thr

20 25 30

Ser Lys Asn Gln Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Arg Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 101

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 101

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val

35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Val Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 102
<211> 215
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 102
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Arg
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Asp Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 103

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 103

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85 90 95

Leu His Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 104

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 104

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Ala Ser Gln Thr Ile Gly Gly Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Asn Trp Tyr Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 105
<211> 215
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 105
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Arg Ala
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 106

<211> 216

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 106

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Arg Val Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ile Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 107

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 107

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

1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Val Thr Cys Arg Pro Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Thr Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 108
<211> 220
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 108
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Asn
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile His Leu Ala Ser Thr Arg Glu Tyr Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu Ile
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 109

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 109

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Asn Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 110

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 110

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Tyr Ser Thr Arg Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Val Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 111
<211> 214
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 111
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 112

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 112

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

1 5 10 15

Asp Arg Leu Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Leu Ser Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 113

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 113

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
35 40 45
Asp Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 114
<211> 214
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Gln

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 115

<211> 220

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 115

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe His Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 116

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 116

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

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

100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 117
<211> 214
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 117

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Thr Phe Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 118

<211> 220

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 118

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asn Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Phe Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Arg Ile Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 119

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 119

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Arg

20 25 30

Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 120

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 120

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Asp Ala Thr Lys Leu Glu Thr Gly Val Pro Thr Arg Phe Ile Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Ala Asn Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 121

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 121

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Ser Ala Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 122

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 122

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ala Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asn Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 123
<211> 213
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 123

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

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 124

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 124

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Lys Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ala Ser Ala Arg Ala Thr Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Gln Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 125

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 125

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ala Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 126
<211> 214
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 126
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 127

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 127

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ala Ser Tyr

20 25 30

Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 128

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 128

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ala Ser Tyr

20 25 30

Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Arg

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Thr Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 129
<211> 213
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 129
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

65 70 75 80
Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser Phe Ser Ser Ser Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

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

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 130

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 130

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

His Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Met Trp Pro Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 131

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 131

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Thr

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 132
<211> 214
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 132
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Asn Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Trp Pro Glu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 133

<211> 648

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 133

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtccttgt ctccaggaga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac agccacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctataat acattcaata gggtcactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag ccttgcgact 240

gaagattttg gcgtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctcccgc cctcactttc 300

ggcggaggga ccaaagtgga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 134

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 134

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

ttcacttgcc gggccagtca gaggattagc aaccatttaa attggtatca acaaaagcca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctttggt gcatccactc ttcaaagtgg ggccccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcactaa tgtacaacct 240

gacgattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagaa ctcccccgat caacttcggc 300

caagggacac gcctggacat taagcgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 135

<211> 651

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 135

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta tcagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata gctcactttc tacgtggacg 300

ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 136

<211> 639

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 136

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattacc ggctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct acatccactt tgcaaagtga ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tcttcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttataata ccctcacttt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 137

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 137

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta tcagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatacat ggcgcatcca ccggggccac tggcacccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag tacactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caatatggta ggacaccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagaa caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 138

<211> 657

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 138

gatattgtga tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg cgaagtgatg gaaagacgtt tttgtattgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctccccaa cccctaatgt atgaggtgtc cagccggttc 180

tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc gggtcagggg cagatttcac actgaacatc 240

agccgggtgg agactgagga tgttgggatc tattactgca tgcaaggttt gaaaattcgt 300

cggacgtttg gcccagggac caaggtcgaa atcaagcgaa ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 139

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 139

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

ttctcttgcc gggccagtca gagtgttagt agttgggtgg cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctctgag gcctccaatt tggaaagtgg ggtcccatcc 180

cggttcagcg gcagtggatc cgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatcatagtt actctgggta cacttttggc 300

caggggacca agttggaaat caagcgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 140

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 140

gccatccagt tgacccagtc tccatcgtcc ctgtctgcat ctgtaggcga cagagtcacc 60

ctcacttgcc gggcgagtca gggcattacc gattctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtcct gctctatgct gcttccagat tggaaagtgg ggtcccatcc 180

aggttcagtg gccgtggatc tgggacggat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagactttg caacttatta ctgtcaacag tattctaagt cccctgcgac gttcggccca 300

gggaccaagg tggaaatcag acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 141

<211> 657

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 141

gatattgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctccta aatagtaatg gattcaacta tgtggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct agaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 142

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 142

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccaggggg aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcggctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatccg gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtattttg gctcaccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagct caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 143

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 143

aacatccaga tgacccagtc tccatctgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggcattagt aattatttag tctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatattt ccccttacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagaccaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 144

<211> 660

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 144

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca ggtccagtga gactgtttta tacacctcta aaaatcagag ctacttagct 120

tggtaccagc agaaagcacg acagcctcct aaactactcc tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgcccg attcagtggc agcggatctg ggacagattt cactctcgcc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaatt ttttaggagt 300

cctttcactt tcggccccgg gaccagactg gagattaaac gaactgtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 145

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 145

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagttacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagttaca tagcctggta ccagcagaag 120

cctggccagg ctcccaggct cgtcatctat gctgcatccc gcagggccac tggcgtccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgcgaca gacttcactc tcaccatcag tagactggag 240

cctgaagatc ttgcagtgta ttactgtcag cactatggta actcactatt cactttcggc 300

cctgggacca aggtggatgt caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 146

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 146

gacatccaga tgacccagtc tccctccacc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattggt agccggttgg cctggtatca gcagcaacca 120

gggaaagccc ctaaattcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc agggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagccg 240

gaggatcttg caacttatta ctgccaacag tacaatagag attctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caagcgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 147

<211> 657

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 147

gatattgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca ccccaggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gacgctacta tgtggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacac ctcctgatct atttggcttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggcgtt tattactgca tgcaaggtct acacactcct 300

tggacgttcg gccaggggac caaggtggac atcaagcgaa ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 148

<211> 639

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 148

gaaattgtaa tgacacagtc tccagccacc ctgtctgcgt ccccagggga aagagccacc 60

ctctcctgtt gggccagtca gactattgga ggcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctcg ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataaaaact ggtacacttt tggccagggg 300

accaagctgg agctcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 149

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 149

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaccattgcc agttacgtaa attggtacca acaaaaacca 120

gggagagccc ctagtctcct gatctatgct gcatctaact tgcagagtgg ggtcccacca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcgg tctgcaacct 240

gacgattttg caacttatta ctgtcaacag agttacagtt atcgagcgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 150

<211> 648

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 150

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcgttgt ccccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctccttag cctggtacca acagacacct 120

ggccaggctc ccaggcttct catctatgat gcgtcctaca gggtcactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggatagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttacta ttgtcagcag cgtagcaact ggcctccggg gctcactttc 300

ggcgggggga ccaaggtgga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 151

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 151

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cacagtcacc 60

gtcacttgcc ggccaagtca ggacattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaacctc ctaagctcct gatctatggt gcctccactt tggattatgg ggtcccatta 180
aggttcagcg gcactgcatc tgggacacat ttcactctca ccatcagcag cctgcaacct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatactt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 152
<211> 660
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 152

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaactcca acaataagaa ctacttagcc 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagctcctca ttcacttggc atctacccgg 180
gaatacgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cgctctcatc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatcaaact 300
cctctaactt ttggccaggg gaccaaggtg gagatcaaac gaactgtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 153
<211> 642
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 153

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctggctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gttcattagc agctatttac attggtatca gcaaagacca 120

ggcaaggccc ctaaactcct gatgtatgct gcctccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacacta acccatacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 154

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 154

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctatctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgcc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ccaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcatagtgg ggtcccatca 180

agattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacac agttacagta ctcgattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatgtcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 155

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 155

gacatccaga tgacccagtc tccttcgacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtgttact agtgagttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaacttcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt ttccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 156

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 156

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggcga cagactcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gaatatttat aactggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgac gcctccactt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg cgacttatta ctgccaacaa tataatagtt tgtctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa gcgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 157

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 157

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctttagaaga cagagtcact 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gctcgatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggacatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 158

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 158

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcagc 60

atcacttgcc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaggttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaggatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg cccctcaaac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 159

<211> 660

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 159

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca ggtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctcg tttactgggc atcaacccgg 180

gcatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

ctcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagtt tcatagtact 300

cctcggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac gaactgtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 160

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 160

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaactact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccgc tggcatgcca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta actcaccgct cactttcggc 300

ggagggaccg aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 161

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 161

gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca ggctattagt aactggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcgg cctgcagcct 240

gaggattttg caacttacta ttgtcaacag gctgacactt tccctttcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 162

<211> 660

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 162

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcttg gatagtaatg atggaaacac ctatttggac 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tttatacatt ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc agtgggtctg gcactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggccga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tatcgagttt 300

ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac gaactgtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 163

<211> 657

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 163

gatattgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagaaatg agtacaacta tttggattgg 120

tacttgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct attggggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactcct 300

cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 164

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 164

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca agacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcttcgat gcaaccaaat tggagacagg ggtcccaaca 180

aggttcattg gaagtggatc tgggacagat tttactgtca ccatcaccag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacatatta ctgtcaacac tttgctaatc tcccatacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa gcgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 165

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 165

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca gggcattagg aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagctcct ggtctttgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaggatgttg caacttatta ctgtcaaagg tataacagtg ccccgctcac tttcggcgga 300

gggacgaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 166

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 166

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gatcattgcc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

ggcagagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccccatatt cactttcggc 300

cctgggacca aggtgaatat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 167

<211> 639

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 167

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca ggaccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcttccaata gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggctcacttt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 168

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 168

gaaattgtaa tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattaaa aacaacttgg cctggtacca ggtgaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct cacctctggt gcatccgcca gggccactgg aattccaggc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggactgac ttcactctca ccatcagcag cctccagtct 240

gaagatattg cagtttatta ctgtcaggag tataataatt ggcccctgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat ccaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 169

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 169

gacatccaga tgacccagtc tcctccctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattgcc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggagagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagtag tctgcaacct 240

gaagattatg cgacttacta ctgtcaacag agttacagta ctcccatcta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 170

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 170

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca gggcattagc aactatttaa attggtatca acagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcttcgat gcatccaatt tggaatcaga ggtcccatca 180

aggttcagtg gacgtggatc tgggacagat tttactttct ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatattt ctgtcaacag tatgataatt tcccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 171

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 171

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctggctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gacgattgcc agttatgtaa attggtatca acagaaacca 120

gggaaagccc ctaatctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg catcttactt ctgtcaacag agttacagtt tcccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggatatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 172

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 172

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaccattgcc agctatgtaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccttca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg tccctcggct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggacat cacacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 173

<211> 639

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 173

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc ggtcaagtca gaccattagc gtctttttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcc gcatccagtt tgcacagtgc ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattctg caacttacta ctgtcaagag agtttcagta gctcaacttt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 174

<211> 645

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 174

gaaattgtaa tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aacagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca acataaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catccatagt gcatccacca gggccactgg gatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccataagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatatgt ggcctccctg gacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 175

<211> 657

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 175

gatattgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggagc gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg cgtactaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tattcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggctcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaatctct acaaacttcg 300

atcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 176

<211> 642

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 176

gaaattgtaa tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccggggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggctagtca gagtgttggc aacaacttag cctggtacca gcagagacct 120

ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaggattttg cagtttatta ctgtcagcag tatgataagt ggcctgagac gttcggccag 300

gggaccaagg tggacatcaa gcgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 177

<211> 1602

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(298)

<220><221> CDS

<222> (690)..(734)

<220><221> CDS

<222> (853)..(1182)

<220><221> CDS

<222> (1280)..(1599)

<400> 177

agt gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc 48

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

1 5 10 15

aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac 96

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

20 25 30

tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc 144

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

35 40 45

agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac 192

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

50 55 60

tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag 240

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac 288

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

85 90 95

aag aga gtt g gtgagaggcc agcacaggga gggagggtgt ctgctggaag 338

Lys Arg Val

ccaggctcag cgctcctgcc tggacgcatc ccggctatgc agtcccagtc cagggcagca 398

aggcaggccc cgtctgcctc ttcacccgga ggcctctgcc cgccccactc atgctcaggg 458

agagggtctt ctggcttttt ccccaggctc tgggcaggca caggctaggt gcccctaacc 518

caggccctgc acacaaaggg gcaggtgctg ggctcagacc tgccaagagc catatccggg 578

aggaccctgc ccctgaccta agcccacccc aaaggccaaa ctctccactc cctcagctcg 638

gacaccttct ctcctcccag attccagtaa ctcccaatct tctctctgca g ag ccc 694
Glu Pro

aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca g gtaagccagc 744
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

105 110

ccaggcctcg ccctccagct caaggcggga caggtgccct agagtagcct gcatccaggg 804

acaggcccca gccgggtgct gacacgtcca cctccatctc ttcctcag ca cct gaa 860
Ala Pro Glu

ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac 908
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

120 125 130

acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac 956
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

135 140 145

gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc 1004
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

150 155 160 165

gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac 1052
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

170 175 180

agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg 1100
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

185 190 195

ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca 1148

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

200 205 210

gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa g gtgggacccg 1192

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

215 220

tggggtgcga gggccacatg gacagaggcc ggctcggccc accctctgcc ctgagagtga 1252

ccgctgtacc aacctctgtc cctacag gg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac 1305

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

230

acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 1353

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

235 240 245

acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1401

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

250 255 260 265

gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1449

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

270 275 280

ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tat agc aag ctc acc gtg gac 1497

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

285 290 295

aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1545

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

300 305 310

gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tcc ccg 1593

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

315 320 325

ggt aaa tga 1602

Gly Lys

330

<210> 178

<211> 331

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

35 40 45

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

50 55 60

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

85 90 95

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

260 265 270

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

275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 179

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> n is G or C

<400> 179

gacngatggg cccttggtgg 20

<210> 180

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 180

gagtggctcc tgggggaaga 20

<210> 181

<211> 36

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> n is a or g

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> n is a or g

<400> 181

tattcccatg gcgcgcccag ntgcagctgg tgcant 36

<210> 182

<211> 36

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> n is g or c

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> n is a or g

<400> 182

tattcccatg gcgcgccnag gtccagctgg tncagt 36

<210> 183

<211> 36

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> n is a or g

<400> 183

tattcccatg gcgcgcccag ntcaccttga aggagt 36

<210> 184

<211> 35

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> n is g or c

<400> 184

tattcccatg gcgcgccnag gtgcagctgg tggag 35

<210> 185

<211> 36

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 185

tattcccatg gcgcgcccag gtgcagctac agcagt 36

<210> 186

<211> 36

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> n is g or c

<400> 186

tattcccatg gcgcgcccag ntgcagctgc aggagt 36

<210> 187

<211> 36

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> n is a or g

<400> 187

tattcccatg gcgcgccgan gtgcagctgg tgcagt 36

<210> 188

<211> 37

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 188

tattcccatg gcgcgcccag gtacagctgc agcagtc 37

<210> 189

<211> 38

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 189

atatatatgc ggccgcttat taacactctc ccctgttg 38

<210> 190

<211> 45

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> n is a or t

<400> 190

ggcgcgccat gggaatagct agccgacatc cagntgaccc agtct 45

<210> 191

<211> 45

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 191

ggcgcgccat gggaatagct agccgatgtt gtgatgactc agtct 45

<210> 192

<211> 45

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> n is a or t

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> n is a or g

<400> 192

ggcgcgccat gggaatagct agccgaaatt gtgntgacnc agtct 45

<210> 193

<211> 45

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 193

ggcgcgccat gggaatagct agccgatatt gtgatgaccc acact 45

<210> 194

<211> 43

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 194

ggcgcgccat gggaatagct agccgaaacg acactcacgc agt 43

<210> 195

<211> 45

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 195

ggcgcgccat gggaatagct agccgaaatt gtgctgactc agtct 45

<210> 196

<211> 51

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 196

accgcctcca ccggcggccg cttattaaca ctctcccctg ttgaagctct t 51

<210> 197

<211> 30

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 197

ggaggcgctc gagacggtga ccagggtgcc 30

<210> 198

<211> 30

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 198

ggaggcgctc gagacggtga ccattgtccc 30

<210> 199

<211> 30

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 199

ggaggcgctc gagacggtga ccagggttcc 30

<210> 200

<211> 30

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic DNA primer

<400> 200

ggaggcgctc gagacggtga ccgtggtccc 30

<210> 201

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Asp Tyr Asp Trp Ser

1 5

<210> 202

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Thr Tyr Gly Met His

1 5

<210> 203

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Thr Tyr Ala Leu Thr

1 5

<210> 204

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 205

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 206

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Asn Tyr Gly Leu Asn

1 5

<210> 207

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 208

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

His Phe Gly Met His

1 5

<210> 209

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Arg Phe Gly Ile Ser

1 5

<210> 210

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Ser Tyr Val Met Asn

1 5

<210> 211

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Asn Tyr Gly Met His

1 5

<210> 212

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Asp Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 213

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 214

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Ser Gly Asp Tyr Phe Trp Ser

1 5

<210> 216

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Asn Tyr Ala Met His

1 5

<210> 217

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Gly Asp Phe Trp Ser

1 5

<210> 218

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 219

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Thr Thr Arg Met Ser Val Ser

1 5

<210> 220

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Phe Val Ser Thr Trp Ile Gly

1 5

<210> 221

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Asn Tyr Ala Ile Asn

1 5

<210> 222

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Asn Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 223

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Ser Tyr Ser Ile Ser
1 5

<210> 224

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 225

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 226

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Thr Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 227

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Thr His Gly Met His
1 5

<210> 228

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Ala Gly Arg Val Gly Val Ser

1 5

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Gly Ala Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 230

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Asn Ser Trp Ile Gly

1 5

<210> 231

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Ser Gly His Phe Trp Gly

1 5

<210>

232

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Asn Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 233

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Ser Asn Gly Leu Ser

1 5

<210> 234

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

Ala Leu Ser Lys His

1 5

<210> 235

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Thr Asn Gly Leu His

1 5

<210> 236

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Arg Asn Arg Met Ser Val Ser

1 5

<210> 237

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

Thr Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 238

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Tyr Ala Met His

1

<210> 239

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Tyr Ile Gly Met His

1 5

<210> 240

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Thr Tyr Gly Leu Asn

1 5

<210> 241

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Ser Tyr Gly Phe Ser

1 5

<210> 242

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Ser Gly His Tyr Trp Gly

1 5

<210> 243

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Thr Phe Gly Met His

1 5

<210> 244

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Ser Tyr Gly Leu His

1 5

<210> 245

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Ser Phe Gly Ile Ser

1 5

<210> 246

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Arg Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 247

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Asn Ser Gly Val Ser

1 5

<210> 248

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 249

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Ser Gly Gly Tyr Ser Trp Ser

1 5

<210> 250

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Ser Asp Lys Asn Tyr Trp Ser

1 5

<210> 251

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Gly Ser Thr Met His

1 5

<210> 252

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Thr Tyr Thr Leu His

1 5

<210> 253

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Ser Leu Gly Phe Ser

1 5

<210> 254

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Gly Tyr Thr Ile His

1 5

<210> 255

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 256

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Asn Tyr Ala Phe Ser

1 5

<210> 257

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Asn Tyr Gly Phe Ser

1 5

<210> 258

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 259

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Gly Tyr Thr Ile Ser

1 5

<210> 260

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Lys Tyr Gly Ile His

1 5

<210> 261

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 262

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

Ser Tyr Thr Met Ser

1 5

<210> 263

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 264

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Arg Tyr Thr Ile His

1 5

<210> 265

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

Asn Ala Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 266

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 266

Tyr Tyr Ala Met His

1 5

<210> 267

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 267

Asn Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 268

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 269

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 269

His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 270

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 270

Ala Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 271

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

Thr Ser Lys Leu Gly Val Gly

1 5

<210> 272

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Ser Tyr Glu Met Thr

1 5

<210> 273

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Asn Phe Ala Met His

1 5

<210> 274

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 275

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 276

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 276

Thr Ser Arg Met Ser Val Ser

1 5

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Ser Ser Asn Phe Tyr Trp Gly

1 5

<210> 278

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 279

Lys Phe Tyr Ile His

1 5

<210> 280

<211> 5

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

Ser Tyr Thr Met His

1 5

<210> 281

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 281

Asn Ala Trp Met Ser

1 5

<210> 282

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

Ile Tyr Gly Met His

1 5

<210> 283

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 283

Asp Tyr Gly Met His

1 5

<210> 284

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 284

Ser Glu Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 285

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

Asp Tyr Cys Met His

1 5

<210> 286

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 286

Asn Ile Asn Tyr Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 287

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Thr Gln Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 288

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Arg Ile Thr Pro Met Phe Asp Ile Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 289

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

Trp Ile Asn Thr Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 290

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 290

Tyr Ile Asn Arg Gly Gly Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 291

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

Trp Ile Asn Ala Tyr Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 292

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 292

Tyr Ile Phe His Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 293

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Val His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Trp Ile Ser Ala Asp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Gln Asn Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 295

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

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

1 5 10 15

Gly

<210> 296

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 296

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 297

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Lys Asn Tyr Leu Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 298

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Val Ile Tyr Tyr Glu Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 299

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Tyr Ile Gly Thr Gly Gly Ser Asp Ile Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 300

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Ala Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 301

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

Ala Thr Ser Thr Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 302

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Tyr Ile Tyr Tyr Arg Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 303

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

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

1 5 10 15

Gly

<210> 304

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr

1 5 10 15

<210> 305

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Ile Ile Asn Pro Ala Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 306

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Arg Ile Ile Pro Val Phe Asp Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 307

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Val Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser Thr Thr Ser Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 308

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Met Ile Leu Pro Ile Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Thr Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 309

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Asn Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 310

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 310

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Glu Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 311

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 311

Val Ile Arg Ala Ser Gly Asp Ser Glu Ile Tyr Ala Asp Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 312

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 312

Ile Ile Ser Leu Asp Gly Ile Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 313

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Ala Phe Arg Thr Ser Leu Lys Thr

1 5 10 15

<210> 314

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

Phe Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser

1 5 10 15

<210> 315

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 315

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Thr Thr Thr Tyr Thr Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 316

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

Ser Ile Phe His Ser Gly Thr Thr Phe His Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 317

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 317

His Ile Tyr Phe Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Gln Ser

1 5 10 15

<210> 318

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Trp Ile Ser Ala Ser Ser Gly Asn Lys Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 319

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Phe Phe Asp Pro Glu Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 320

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Leu Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asp Thr Arg Phe Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 321

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Phe Tyr Asn Thr Ser Leu Gln Thr

1 5 10 15

<210> 322

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

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

1 5 10 15

Gly

<210> 323

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

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

1 5 10 15

Gly

<210> 324

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Gln Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 325

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Trp Val Ser Ala His Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Glu Lys Phe His

1 5 10 15

Asp

<210> 326

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Trp Ser Ser Val Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe His

1 5 10 15

Gly

<210> 327

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

Ser Ile Tyr Asp Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 328

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 329

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Glu Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Lys Phe Tyr Thr Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 330

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

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

1 5 10 15

Asp

<210> 331

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 331

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

1 5 10 15

Gly

<210> 332

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

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

1 5 10 15

Asp

<210> 333

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 333

Trp Ile Gly Thr Asp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 334

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 334

Tyr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 335

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 335

Arg Leu Tyr Pro Ser Gly Asn Thr Asp Tyr His Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 336

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 336

Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Glu Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly

<210> 337

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 337

Leu Ile Asn Ala Ala Asn Gly His Thr Lys Tyr Ser Gln Arg Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 338

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 338

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

1 5 10 15

Asp

<210> 339

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 339

Arg Leu Val Pro Ser Leu Asn Ile Pro Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 340

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 340

Val Ile Phe Pro Ala Asp Ser Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 341

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 341

Trp Ile Ser Gly Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Glu Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 342

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 342

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

1 5 10 15

Gly

<210> 343

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 344

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

1 5 10 15

Gly

<210> 345

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

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

1 5 10 15

Gly

<210> 346

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 346

Phe Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 347

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Ser Ile Ser Ala Ser Thr Val Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 348

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Trp Ile Ser Ala Asp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 349

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Arg Val Val Pro Ser Leu Gly Ile Pro Asn Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 350

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

Ser Ile His His Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 351

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Val Ile Ser Tyr Gly Glu Thr Asn Lys Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 352

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Glu Ile Ser Asn Thr Trp Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Val Ile Trp Tyr Asp Asp Ser Asn Lys Gln Tyr Gly Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 354

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Val Ile Ser His Asp Gly Asn Ile Lys Tyr Ser Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 355

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

Ala Ile Ser Gly Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 356

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Leu Val Asp Trp Asp Asp Asp Arg Arg Tyr Arg Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 357

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 357

His Ile Gly Asn Ser Gly Ser Met Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 358

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 358

Tyr Ile Asn Ala Val Asn Gly Asn Thr Gln Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 359

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 359

Ser Met His His Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Lys Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 360

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 360

Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 361

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 361

Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr

1 5 10 15

<210> 362

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 362

Ser Ile Phe Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 363

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 363

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

1 5 10 15

Gly

<210> 364

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 364

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Thr Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 365

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 365

Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn His Asn Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 366

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 366

Leu Ile Lys Ser His Phe Glu Gly Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 367

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 367

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Lys Lys Phe Tyr Ala Asn Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 368

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Ile Arg Tyr Ala Asp Ser Val Arg
1 5 10 15
Gly

<210> 369

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Ser Val His His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 370

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

Ile Leu Asn Pro Asp Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp

<210> 371

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 371

Cys Ala Arg Asp Val Gly Tyr Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Met Asp
1 5 10 15
Val Trp

<210> 372

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 372

Cys Ala Lys Asp Met Asp Tyr Tyr Gly Ser Arg Ser Tyr Ser Val Thr
1 5 10 15
Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
20

<210> 373
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 373
Cys Ala Arg Arg Gly Ala Val Ala Leu Val Pro Ala Ala Glu Asp Pro
1 5 10 15
Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
20

<210> 374
<211> 20
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 374
Cys Ala Arg Glu Asp Gly Thr Met Gly Thr Asn Ser Trp Tyr Gly Trp
1 5 10 15
Phe Asp Pro Trp
20

<210> 375
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 375
Cys Ala Arg Gly Leu Ile Leu Ala Leu Pro Thr Ala Thr Val Glu Leu
1 5 10 15
Gly Ala Phe Asp Ile Trp
20

<210> 376

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 376

Cys Ala Arg Ser Tyr Arg Ser Gln Thr Asp Ile Leu Thr Gly Arg Tyr
1 5 10 15

Lys Gly Pro Gly Asp Val Phe Asp Asn Trp
20 25

<210> 377

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 377

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Phe Pro Val Trp Gly Met Asn Arg Tyr
1 5 10 15

Leu Ala Leu Trp
20

<210> 378

<211> 19

<212> PRT

<

213> Homo sapiens

<400> 378

Cys Ala Lys Asp Asp Val Ala Thr Asp Leu Ala Ala Tyr Tyr Tyr Phe
1 5 10 15

Asp Val Trp

<210> 379

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 379

Cys Val Arg Gly Gly Val Val Thr Asn Arg Val Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val Trp

20

<210> 380

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 380

Cys Ala Trp Phe Gly Glu Phe Gly Leu Phe Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 381

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 381

Cys Ala Arg Gly Ser Val Gln Val Trp Leu His Leu Gly Leu Phe Asp

1 5 10 15

Asn Trp

<210> 382

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 382

Cys Ala Arg Thr Pro Tyr Glu Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe

1 5 10 15

Trp

<210> 383

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Cys Ala Arg Lys Trp Leu Gly Met Asp Phe Trp

1 5 10

<210> 384

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Cys Ala Arg Ala Arg Pro Gly Tyr Lys Val Asp Phe Trp

1 5 10

<210> 385

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Cys Ala Arg Gly Gly Thr Leu Tyr Thr Thr Gly Gly Glu Met His Ile

1 5 10 15

Trp

<210> 386

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 386

Cys Ala Arg Arg Phe Trp Gly Phe Gly Asn Phe Phe Asp Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 387

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

Cys Ala Arg Glu Gly His His Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Tyr Ser Phe

1 5 10 15

Phe Asp Tyr Trp

20

<210> 388

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

Cys Val Arg Arg Gly Gly Phe Cys Thr Ala Thr Gly Cys Tyr Ala Gly
1 5 10 15

His Trp Phe Asp Pro Trp
20

<210> 389

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 389

Cys Ala Arg Ile Val Phe His Thr Ser Gly Gly Tyr Tyr Asn Pro Tyr
1 5 10 15

Met Asp Val Trp
20

<210> 390

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 390

Cys Ala Arg Arg Ala Tyr Asp Ser Gly Trp His Phe Glu His Trp
1 5 10 15

<210> 391

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 391

Cys Leu Arg Gly Ser Thr Arg Gly Trp Asp Thr Asp Gly Phe Asp Ile
1 5 10 15

Trp

<210> 392

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 392

Cys Ala Arg Gln Arg Ser Val Thr Gly Gly Phe Asp Ala Trp Leu Leu

1 5 10 15

Ile Pro Asp Ala Ser Asn Thr Trp

20

<210> 393

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 393

Cys Ala Arg Val Phe Arg Glu Phe Ser Thr Ser Thr Leu Asp Pro Tyr

1 5 10 15

Tyr Phe Asp Tyr Trp

20

<210> 394

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 394

Cys Val Arg Gln Gly Gly Tyr Tyr Asp Arg Asn Gly Tyr His Glu Lys

1 5 10 15

Tyr Ala Phe Asp Ile Trp

20

<210> 395

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 395

Cys Ala Arg Ala Gly Arg Ser Ser Met Asn Glu Glu Val Ile Met Tyr

1 5 10 15

Phe Asp Asn Trp

20

<210> 396

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 396

Cys Ala Asn Ile Gly Gln Arg Arg Tyr Cys Ser Gly Asp His Cys Tyr

1 5 10 15

Gly His Phe Asp Tyr Trp

20

<210> 397

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 397

Cys Ala Lys Asp His Ile Gly Gly Thr Asn Ala Tyr Phe Glu Trp Thr

1 5 10 15

Val Pro Phe Asp Gly Trp

20

<210> 398

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 398

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

1 5 10 15

Leu Asp His Trp

20

<210> 399

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 399

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

1 5 10 15

Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp

20

<210> 400

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 400

Cys Ala Arg Gln Gly Arg Gly Phe Gly Leu Trp

1 5 10

<210> 401

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 401

Cys Ala Arg Val His Gly Gly Gly Phe Asp His Trp

1 5 10

<210> 402

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Cys Ala Arg Asp Ser Ser Asn Trp Pro Ala Gly Tyr Glu Asp Trp

1 5 10 15

<210> 403

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

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

1 5 10 15

Phe Trp

<210> 404

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Cys Ala Thr Val Ala Ala Ala Gly Asn Phe Asp Asn Trp

1 5 10

<210> 405

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Cys Ala Arg Ile Ala Ile Thr Met Val Arg Asn Pro Phe Asp Ile Trp

1 5 10 15

<210> 406

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 406

Cys Ala Arg Thr Gly Ile Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr

1 5 10 15

Phe Asp Tyr Trp

20

<210> 407

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

Cys Ala Arg Asp Arg Val Gly Gly Ser Ser Ser Glu Val Leu Ser Arg

1 5 10 15

Ala Lys Asn Tyr Gly Leu Asp Val Trp

20 25

<210> 408

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 408

Cys Ala Arg Arg Ala Ser Gln Tyr Gly Glu Val Tyr Gly Asn Tyr Phe

1 5 10 15

Asp Tyr Trp

<210> 409

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 409

Cys Ala Lys Asp Asp Phe Gly Asn Ser Asn Gly Val Phe Phe Met Ser

1 5 10 15

Arg Val Ala Phe Trp

20

<210> 410

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Cys Val Arg Gly Phe Asn Glu Gln Gln Leu Val Pro Gly Leu Ser Phe

1 5 10 15

Trp Phe Asp Tyr Trp

20

<210> 411

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

Cys Ala Arg Asp Arg Asn Val Val Leu Leu Pro Ala Ala Pro Phe Gly

1 5 10 15

Gly Met Asp Val Trp

20

<210> 412

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 412

Cys Ala Arg Gly Ser Pro Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp

1 5 10

<210> 413

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

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

1 5 10 15

Asp Trp

<210> 414

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Cys Ala Arg Asp Leu Gly Asp Gly Tyr Thr Ala Trp Gly Trp Phe Asp

1 5 10 15

Pro Trp

<210> 415

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

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

1 5 10 15

Pro Ile Asp Tyr Trp

20

<210> 416

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 416

Cys Val Ile Ser Phe Asp Ser Thr Ile Ala Ala Ala Glu Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 417

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Cys Ala Arg Glu Gly His Tyr Ser Gly Ser Ser Ser Tyr Gln Arg Asp

1 5 10 15

Asp Ala Phe Asp Ile Trp

20

<210> 418

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

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

1 5 10 15

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

20

<210> 419

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 419

Cys Ala Ser Arg Ser Phe Tyr Gly Asp Tyr Val Tyr Trp

1 5 10

<210> 420

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 420

Cys Ala Lys Glu Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Glu Ser Trp

1 5 10

<210> 421

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 421

Cys Thr Arg His Val Gly Glu Met Ser Thr Ile Trp Trp Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Leu Trp

<210> 422

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 422

Cys Ala Lys Ser Gly Ser His Tyr Gly Glu Val Tyr Gly Ala Tyr Phe

1 5 10 15

Asp Tyr Trp

<210> 423

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 423

Cys Ala Arg Asp Arg Gly Pro Gly Tyr Ser Asp Ser Ser Phe Tyr Val
1 5 10 15

Phe Asp Tyr Trp
20

<210> 424

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 424

Cys Thr Arg Ala Pro Arg Gly Ser Thr Ala Ser His Leu Leu Phe Asp
1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 425

<

211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 425

Cys Ala Arg Pro Lys Tyr Tyr Phe Asp Ser Ser Gly Gln Phe Ser Glu
1 5 10 15

Met Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp
20

<210> 426

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 426

Cys Ala Arg Asp Leu Leu Arg Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 427

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

Cys Ala Arg Asp Gly Asn Thr Ala Gly Val Asp Met Trp Ser Arg Asp
1 5 10 15
Gly Phe Asp Ile Trp
20

<210> 428

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 428

Cys Ala Lys Glu Pro Trp Ile Asp Ile Val Val Ala Ser Val Ile Ser
1 5 10 15
Pro Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val Trp
20 25

<210> 429

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 429

Cys Ala Arg Met Asn Leu Gly Ser His Ser Gly Arg Pro Gly Phe Asp
1 5 10 15
Met Trp

<210> 430

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 430

Cys Ala Thr Gly Gly Gly Val Asn Val Thr Ser Trp Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
His Ser Ser Ser Leu Gly Tyr Trp
20

<210> 431

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 431

Cys Val Lys Asp Glu Val Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr

1 5 10 15

Phe Asp Ser Trp

20

<210> 432

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 432

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

1 5 10 15

Trp Phe Phe Asp Leu Trp

20

<210> 433

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 433

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

1 5 10 15

Gly Met Asp Val Trp

20

<210> 434

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 434

Cys Ala Arg Leu Thr Leu Gly Ser Tyr Thr Gly Arg Pro Gly Phe Asp

1 5 10 15

Ser Trp

<210> 435

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 435

Cys Ala Arg Asp Thr Ile Leu Thr Phe Gly Glu Pro His Trp Phe Asp

1 5 10 15

Pro Trp

<210> 436

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 436

Cys Ala Arg Asp Leu Arg Tyr Leu Thr Tyr Tyr Ser Gly Ser Gly Asp

1 5 10 15

Asp Ser Trp

<210> 437

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 437

Cys Ala Arg Gly Leu Phe Tyr Asp Ser Gly Gly Tyr Tyr Leu Phe Tyr

1 5 10 15

Phe Gln His Trp

20

<210> 438

<

211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 438

Cys Ala Arg Ala Ser Glu Tyr Ser Ile Ser Trp Arg His Arg Gly Val

1 5 10 15

Leu Asp Tyr Trp

20

<210> 439

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 439

Cys His Gly Glu Gly Tyr Ser Thr Ser Trp Leu Gly Thr Ala Ala Leu

1 5 10 15

Asp Tyr Trp

<210> 440

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 440

Cys Ala Lys Thr Arg Gly Tyr Ser Tyr Thr Trp Gly Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Leu Trp

<210> 441

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 441

Cys Ala His Ser Ala Tyr Tyr Thr Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Gln Tyr

1 5 10 15

Phe His His Trp

20

<210> 442

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

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

1 5 10 15

Leu Asp Ser Trp

20

<210> 443

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Cys Ala Arg Asn Asn Gly Gly Ser Ala Ile Ile Phe Tyr Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 444

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

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

1 5 10 15

Phe Asp Pro Trp

20

<210> 445

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

Cys Ala Lys Thr Thr Asp Gln Arg Leu Leu Val Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

Trp

<210> 446

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 446

Cys Ala Arg Thr Leu Val Tyr Ala Pro Asp Ser Tyr Tyr Leu Tyr Tyr

1 5 10 15

Phe Asp Tyr Trp

20

<210> 447

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

Cys Ala Arg His Gly Phe Arg Tyr Cys Asn Asn Gly Val Cys Ser Ile

1 5 10 15

Asn Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp

20

<210> 448

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 448

Cys Ala Arg Asp Leu Arg Met Leu Pro Gly Gly Leu Pro Thr Arg Arg

1 5 10 15

Gly Met Asp Val Trp

20

<210> 449

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 449

Cys Ala Arg Gly Ile Arg Glu Gly Gly Val Ser Val Glu Asp Trp Met

1 5 10 15

Leu Val Tyr Ser Trp Phe Asp Pro Trp

20 25

<210> 450

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 450

Cys Val Arg Ala Pro Gly Ser Met Gly Leu Asp Val Trp

1 5 10

<210> 451

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 451

Cys Ala Pro Leu Gly Gly Pro Thr Pro Phe Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 452

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 452

Cys Ala Thr Ala Ser Thr Tyr Phe Tyr Asp Ser Arg Asp Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 453

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 453

Cys Ala Arg Val Pro Phe Gln Ile Trp Ser Gly Leu Tyr Phe Asp His

1 5 10 15

Trp

<210> 454

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 454

Cys Ala Arg Asp Arg Val Ala Leu Gly Val His Tyr Trp Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Ile Trp

<210> 455

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 455

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

1 5 10 15

Glu Gly Asp Phe Asp Thr Trp

20

<210> 456

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 456

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser His Leu Ala

1 5 10

<210> 457

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 457

Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Asn His Leu Asn

1 5 10

<210> 458

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 458

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 459

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 459

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 460

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 460

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Gly Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 461

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 461

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 462

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 462

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 463

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 463

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 464

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 464

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 465

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 465

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 466

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 466

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Val Ala

1 5 10

<210> 467

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 467

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Thr Asp Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 468

<211

> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 468

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp

1 5 10 15

<210> 469

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 469

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 470

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 470

Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser Tyr Leu Val

1 5 10

<210> 471

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 471

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 472

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Thr Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 473

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 474

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 474

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ala Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 475

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 475

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Lys Leu Ala

1 5 10

<210> 476

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 476

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Val

1 5 10

<210> 477

<211

> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 477

Arg Ser Ser Glu Thr Val Leu Tyr Thr Ser Lys Asn Gln Ser Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 478

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 478

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Ile Ala

1 5 10

<210> 479

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 479

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 480

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 480

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 481

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 481

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Asp

1 5 10 15

<210> 482

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 482

Trp Ala Ser Gln Thr Ile Gly Gly Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 483

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 483

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ala Ser Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 484

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 484

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 485

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 485

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 486

<211

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 486

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asp Ser Leu Asn

1 5 10

<210> 487

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 487

Arg Pro Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 488

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Asn Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 489

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 489

Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Tyr Leu His

1 5 10

<210> 490

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 490

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 491

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 491

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210

> 492

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 492

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Glu Leu Ala

1 5 10

<210> 493

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 493

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 494

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 494

Arg Ala Asn Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 495

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 495

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Lys Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 496

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 496

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 497

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 497

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 498

<211> 11

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 498

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 499

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 499

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

1 5 10

<210> 500

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 500

Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 501

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 501

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 502

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 502

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 503

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 503

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 504

<211

> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 504

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 505

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 505

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ala Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 506

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 506

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 507

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 507

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 508

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 508

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Asn Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser

1 5 10 15

<210> 509

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 509

Gln Ala Ser Gln Asp Val Ser Tyr Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 510

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 510

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 511

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 511

Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 512

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asn Asp Gly Asn Thr Tyr Leu

1 5 10 15

Asp

<210> 513

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Arg Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 514

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 514

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 515

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 515

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 516

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 516

Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ala Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 517

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 517

Arg Thr Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 518

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 518

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 519

<211

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 519

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 520

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 520

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Lys Asn Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 521

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 521

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Asp Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 522

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 522

Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ala Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 523

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 523

Gln Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 524

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 524

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 525

<211> 11

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 525

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 526

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 526

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ala Ser Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 527

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 527

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ala Ser Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 528

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 528

Arg Ser Ser Gln Thr Ile Ser Val Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 529

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 529

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Lys Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 530

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 530

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 531

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 531

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ala Ser Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 532

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 532

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Thr Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 533

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 533

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 534

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 534

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Thr Phe Ile Asn

1 5 10

<210> 535

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 535

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Arg Asn Gly Tyr Asn His Leu Asp

1 5 10 15

<210> 536

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 536

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 537

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 537

Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser

1 5 10 15

<210> 538

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 538

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Asn Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 539

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 539

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser His Leu Ala

1 5 10

<210> 540

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 540

Arg Ala Ser Arg Ser Ile Thr Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 541

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 541

Asn Thr Phe Asn Arg Val Thr

1 5

<210> 542

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 542

Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 543

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 543

Leu Ala Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 544

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 544

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 545

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 545

Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 546

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 546

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 547

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 547

Gly Ala Ser Thr Gly Ala Thr

1 5

<210> 548

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 548

Glu Val Ser Ser Arg Phe Ser

1 5

<210> 549

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 549

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 550

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 550

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 551

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 551

Glu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 552

<211> 7

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 552

Ala Ala Ser Arg Leu Glu Ser

1 5

<210> 553

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 553

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 554

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 554

Val Ala Ser Ile Leu Glu Ser

1 5

<210> 555

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 555

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 556

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 556

Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr

1 5

<210> 557

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 557

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 558

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 558

Gly Ala Ser His Arg Ala Thr

1 5

<210> 559

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 559

Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210>

560

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 560

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 561

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 561

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 562

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 562

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 563

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 563

Ala Ala Ser Arg Arg Ala Thr

1 5

<210> 564

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 564

Lys Ser Ser Ile Leu Glu Ser

1 5

<210> 565

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 565

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 566

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 566

Leu Ala Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 567

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 567

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 568

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 568

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 569

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 569

Asp Ala Ser Tyr Arg Val Thr

1 5

<210> 570

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 570

Asp Val Ser Asn Leu Glu Arg

1 5

<210> 571

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 571

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 572

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 572

Gly Ala Ser Thr Leu Asp Tyr

1 5

<210> 573

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 573

Leu Ala Ser Thr Arg Glu Tyr

1 5

<210> 574

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 574

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 575

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 575

Lys Glu Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 576

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 576

Ala Ala Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 577

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 577

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 578

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 578

Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 579

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 579

Gly Ala Ser Lys Leu Gln Thr

1 5

<210> 580

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 580

Gly Ala Ser Ser Leu Gln His

1 5

<210> 581

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 581

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 582

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 582

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser

1 5

<210> 583

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 583

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 584

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 584

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 585

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 585

Trp Ala Ser Thr Arg Ala Ser

1 5

<210> 586

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 586

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 587

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 587

Thr Thr Ser Thr Leu Arg Ser

1 5

<210> 588

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 588

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 589

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 589

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 590

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 590

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 591

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 591

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 592

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 592

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 593

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 593

Gln Ile Ser Lys Arg Phe Ser

1 5

<210> 594

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 594

Asp Thr Ser Asn Leu Val Thr

1 5

<210> 595

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 595

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ala

1 5

<210> 596

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 596

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 597

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 597

Thr Phe Ser Tyr Arg Ala Ser

1 5

<210> 598

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 598

Trp Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 599

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 599

Asp Ala Thr Lys Leu Glu Thr

1 5

<210> 600

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 600

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 601

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 601

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 602

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 602

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 603

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 603

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Thr

1 5

<210> 604

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 604

Asp Ala Thr Asp Leu Glu Thr

1 5

<210> 605

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 605

Gly Ala Ser Ala Arg Ala Thr

1 5

<210> 606

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 606

Gly Ala Ser Ser Arg Pro Thr

1 5

<210> 607

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 607

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 608

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 608

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 609

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 609

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 610

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 610

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 611

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 611

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 612

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 612

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 613

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 613

Ala Ala Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 614

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 614

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 615

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 615

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 616

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 616

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser

1 5

<210> 617

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 617

Leu Gly Ser Ile Arg Ala Ser

1 5

<210> 618

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 618

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 619

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 619

Ala Ala Ser Lys Leu Glu Ser

1 5

<210> 620

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 620

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 621

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 621

Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 622

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 622

Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 623

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 623

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 624

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 624

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 625

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 625

Lys Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 626

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 626

Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Ala Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 627

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

627

Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Pro Ile Asn Phe

1 5 10

<210> 628

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 628

Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 629

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 629

Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Thr Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 630

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 630

Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 631

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 631

Cys Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 632

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 632

Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 633

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 633

Cys Met Gln Gly Leu Lys Ile Arg Arg Thr Phe

1 5 10

<210> 634

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 634

Cys Gln Gln Val Asp Thr Tyr Pro Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 635

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 635

Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Leu Pro Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 636

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 636

Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 637

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 637

Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Ser Pro Ala Thr Phe

1 5 10

<210> 638

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 638

Cys Met Gln Ala Leu Glu Thr Pro Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 639

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 639

Cys Gln Gln Ser Lys Ser Phe Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 640

<211

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 640

Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Gly Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 641

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 641

Cys Gln Gln Tyr Phe Gly Ser Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 642

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 642

Cys Gln Gln Ser Ala Asn Ser Pro His Thr Phe

1 5 10

<210> 643

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 643

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 644

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 644

Cys Gln His Ser Tyr Asn Thr Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 645

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 645

Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 646

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 646

Cys Leu Gln His Asn Ile Ser Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 647

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 647

Cys Gln Gln Phe Phe Arg Ser Pro Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 648

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 648

Cys Gln His Tyr Gly Asn Ser Leu Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 649

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 649

Cys Gln His Tyr Asn Ser Tyr Ser Gly Thr Phe

1 5 10

<210> 650

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 650

Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Asp Ser Pro Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 651

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 651

Cys Met Gln Gly Leu His Thr Pro Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 652

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 652

Cys Gln Gln Tyr Lys Asn Trp Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 653

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 653

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

1 5 10

<210> 654

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 654

Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Gly Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 655

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 655

Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Leu Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 656

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 656

Cys Gln His Tyr Val Asn Leu Pro Pro Ser Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 657

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 657

Cys Gln Gln Phe Asn Thr Tyr Pro Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 658

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 658

Cys Gln Gln Tyr Tyr Gln Thr Pro Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 659

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 659

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Asn Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 660

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 660

Cys Gln Gln Tyr Lys Asn Asp Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 661

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 661

Cys Gln His Ser Tyr Ser Thr Arg Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 662

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 662

Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 663

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 663

Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Leu Ser Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 664

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 664

Cys Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 665

<211> 11

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 665

Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 666

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 666

Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr Phe

1 5 10

<210> 667

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 667

Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro Arg Thr Phe

1 5 10

<210> 668

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 668

Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Gln Thr Phe

1 5 10

<210> 669

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 669

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 670

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 670

Cys Gln Gln Phe His Ser Thr Pro Arg Thr Phe

1 5 10

<210> 671

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 671

Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Ser Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 672

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 672

Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 673

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 673

Cys Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 674

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 674

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 675

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 675

Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Ser Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 676

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 676

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 677

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 677

Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Ser Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 678

<211

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 678

Cys Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 679

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 679

Cys Leu Gln Tyr His Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 680

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 680

Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 681

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 681

Cys Gln Gln Ala Asp Thr Phe Pro Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 682

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 682

Cys Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 683

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 683

Cys Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe

1 5 10

<210> 684

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 684

Cys Gln His Phe Ala Asn Leu Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 685

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 685

Cys Gln Arg Tyr Asn Ser Ala Pro Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 686

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 686

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 687

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 687

Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 688

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 688

Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 689

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 689

Cys Gln His Phe Ala Asn Leu Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 690

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 690

Cys Gln Glu Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 691

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 691

Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Thr Pro Ile Thr Phe

1 5 10

<210> 692

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 692

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 693

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 693

Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 694

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 694

Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 695

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 695

Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Gln Thr Phe

1 5 10

<210> 696

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 696

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 697

<211

> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 697

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Arg Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 698

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 698

Cys Gln Glu Ser Phe Ser Ser Ser Thr Phe

1 5 10

<210> 699

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 699

Cys Gln His Arg Arg Ser Trp Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 700

<211> 12

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 700

Cys Gln Gln Tyr Asn Met Trp Pro Pro Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 701

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 701

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 702

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 702

Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Ser Ile Thr Phe

1 5 10

<210> 703

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 703

Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 704

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 704

Cys Gln Gln Gly His Ser Thr Pro Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 705

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 705

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe

1 5 10

<210> 706

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 706

Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr Phe

1 5 10

<210> 707

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 707

Cys Leu Gln Ala Thr Gln Phe Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 708

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 708

Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Trp Pro Glu Thr Phe

1 5 10

<210> 709

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 709

Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Leu Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 710

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 710

Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 711

<211> 298

<212> PRT

<213> respiratory syncytial virus

<400> 711

Met Ser Lys Asn Lys Asp Gln Arg Thr Ala Lys Thr Leu Glu Lys Thr
1 5 10 15

Trp Asp Thr Leu Asn His Leu Leu Phe Ile Ser Ser Gly Leu Tyr Lys
20 25 30

Leu Asn Leu Lys Ser Ile Ala Gln Ile Thr Leu Ser Ile Leu Ala Met
35 40 45

Ile Ile Ser Thr Ser Leu Ile Ile Thr Ala Ile Ile Phe Ile Ala Ser
50 55 60

Ala Asn His Lys Val Thr Leu Thr Thr Ala Ile Ile Gln Asp Ala Thr
65 70 75 80

Ser Gln Ile Lys Asn Thr Thr Pro Thr Tyr Leu Thr Gln Asp Pro Gln
85 90 95

Leu Gly Ile Ser Phe Ser Asn Leu Ser Glu Ile Thr Ser Gln Thr Thr
100 105 110

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

Thr Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln Pro Ser
130 135 140

Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn Lys Pro Asn
145 150 155 160

Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
165 170 175

Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys
180 185 190

Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Phe

195 200 205

Lys Thr Thr Lys Lys Asp His Lys Pro Gln Thr Thr Lys Pro Lys Glu

210 215 220

Val Pro Thr Thr Lys Pro Thr Glu Glu Pro Thr Ile Asn Thr Thr Lys

225 230 235 240

Thr Asn Ile Ile Thr Thr Leu Leu Thr Asn Asn Thr Thr Gly Asn Pro

245 250 255

Lys Leu Thr Ser Gln Met Glu Thr Phe His Ser Thr Ser Ser Glu Gly

260 265 270

Asn Leu Ser Pro Ser Gln Val Ser Thr Thr Ser Glu His Pro Ser Gln

275 280 285

Pro Ser Ser Pro Pro Asn Thr Thr Arg Gln

290 295

<210> 712

<211> 292

<212> PRT

<213> respiratory syncytial virus

<400> 712

Met Ser Lys His Lys Asn Gln Arg Thr Ala Arg Thr Leu Glu Lys Thr

1 5 10 15

Trp Asp Thr Leu Asn His Leu Ile Val Ile Ser Ser Cys Leu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Ser Thr Ser Leu Ile Ile Ala Ala Ile Ile Phe Ile Ile Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn His Thr Glu Lys Asn Ile Ser Thr Tyr Leu Thr Gln Val Pro Pro

85 90 95

Glu Arg Val Asn Ser Ser Lys Gln Pro Thr Thr Thr Ser Pro Ile His

100 105 110

Thr Asn Ser Ala Thr Ile Ser Pro Asn Thr Lys Ser Glu Thr His His
115 120 125
Thr Thr Ala Gln Thr Lys Gly Arg Ile Thr Thr Ser Thr Gln Thr Asn
130 135 140
Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro Lys
145 150 155 160
Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
165 170 175

Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn
180 185 190
Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile Lys Pro Thr Asn Lys Pro Thr Thr
195 200 205
Lys Thr Thr Asn Lys Arg Asp Pro Lys Thr Pro Ala Lys Met Pro Lys
210 215 220
Lys Glu Ile Ile Thr Asn Pro Ala Lys Lys Pro Thr Leu Lys Thr Thr
225 230 235 240

Glu Arg Asp Thr Ser Ile Ser Gln Ser Thr Val Leu Asp Thr Ile Thr
245 250 255
Pro Lys Tyr Thr Ile Gln Gln Gln Ser Leu His Ser Thr Thr Ser Glu
260 265 270
Asn Thr Pro Ser Ser Thr Gln Ile Pro Thr Ala Ser Glu Pro Ser Thr
275 280 285
Leu Asn Pro Asn
290

<210> 713
<211> 77
<212> PRT
<213> respiratory syncytial virus
<400
> 713
Gln Pro Thr Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln

1 5 10 15

Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn Lys

20 25 30

Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser

35 40 45

Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro

50 55 60

Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr

65 70 75

<210> 714

<211> 77

<212> PRT

<213> respiratory syncytial virus

<400> 714

His His Thr Thr Ala Gln Thr Lys Gly Arg Ile Thr Thr Ser Thr Gln

1 5 10 15

Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys

20 25 30

Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser

35 40 45

Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro

50 55 60

Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile Lys Pro Thr

65 70 75